



FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

## TESIS DOCTORAL

**SIGNO DEL ROSARIO:**

**NUEVO SIGNO ECOGRÁFICO CARACTERÍSTICO DE  
LAS FÍSTULAS PERIANALES POR ENFERMEDAD DE CROHN**

---

DOCTORANDO

**Vanessa Sojo Rodríguez**

DIRECTOR DE TESIS

Prof. Fernando de la Portilla de Juan

Sevilla, 2022



**D. FERNANDO DE LA PORTILLA DE JUAN**, Profesor de Cirugía de la Facultad de Medicina de Sevilla, Doctor en Medicina, Board Europeo en Coloproctología y Jefe de la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

**CERTIFICA:**

Que, **D<sup>a</sup>. VANESSA SOJO RODRÍGUEZ**, Licenciada en Medicina por la Universidad de Sevilla, especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Signo del rosario: nuevo signo ecográfico característico de las fístulas perianales por enfermedad de Crohn”, y que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

En Sevilla a 17 de Junio de 2022

A mi marido y mis hijos,  
por ser la razón de mi vida.

A mis padres,  
por su confianza ciega en mí.

## AGRADECIMIENTOS

A Fernando de la Portilla de Juan, por confiar en mí. Gracias por tu dedicación y trabajo. Gracias por tus consejos, siempre tan prácticos, por hacerlo todo mucho más fácil. Gracias por ser mi guía en este proyecto, y por hacer que llegue a buen fin. Gracias por contagiarme la pasión que tienes por la coloproctología, por ser mi maestro en este campo y en todo lo demás. Sin duda, un gran ejemplo a seguir.

A mis compañeros de la unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por ayudarme siempre que os lo he pedido y participar de forma desinteresada en este trabajo.

A María Victoria Maestre, por tu apoyo en el inicio de este camino, por tus gestiones. Gracias Mavi por tu cariño.

A Eloísa Rubio Pérez y Henry Antonio Andrade Ruíz, investigadores estadísticos de FISEVI, por vuestro tiempo y por la colaboración en el análisis estadístico del trabajo.

A mis amigas, por los buenos ratos que me hacen pasar y por las llamadas y mensajes de ánimo cuando lo necesito.

A mis padres, José y Fefi, por los valores que siempre me habéis enseñado, por hacerme ser la persona que soy. Gracias por la fe que tenéis en mí, por hacerme creer que puedo conseguir todas mis metas, y por ayudarme en cada camino con todo lo que está en vuestra mano. Gracias por vuestra generosidad. A mis hermanos, José Carlos y Sergio, por vuestro apoyo leal y cariño infinito.

A mis hijos. A Hugo y Darío, porque llenan mi vida de felicidad. Aunque este trabajo nos ha quitado muchos momentos juntos, gracias por hacerme reír cada día, por vuestros besos y abrazos, que me dan fuerzas para todo. A Irene, porque, aunque aún no ha nacido, me ha acompañado

en los últimos meses, haciéndome sonreír cada vez que la sentía, y ha sido la motivación que necesitaba para completar la recta final de este proyecto.

A Jaime, por tu amor incondicional, por tu paciencia, por soportar los días duros de trabajo y las horas en el ordenador, por ser un pilar fundamental en mi vida. Gracias por llenar mi vida de buenos momentos y estar siempre ahí en los no tan buenos. Gracias por animarme en todo este proceso y no dejarme caer. Sin ti no hubiera sido posible.

"El buen médico trata la enfermedad;  
el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad."

**William Osler**

# ÍNDICE

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

## ANEXOS

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. Anatomía de la región perianal

##### 1.1.1. Recto y canal anal

###### 1.1.1.1. Recto

###### 1.1.1.2. Canal anal

##### 1.1.2. Suelo pélvico

##### 1.1.3. Vascularización

###### 1.1.3.1. Vascularización arterial

###### 1.1.3.2. Drenaje venoso

##### 1.1.4. Inervación

#### 1.2. Fístula perianal

##### 1.2.1. Etiología

##### 1.2.2. Caracterización de las fístulas perianales

##### 1.2.3. Clasificación

##### 1.2.4. Diagnóstico

###### 1.2.4.1. Historia clínica y exploración física

###### 1.2.4.2. Pruebas complementarias

##### 1.2.5. Tratamiento

###### 1.2.5.1. Principios básicos

###### 1.2.5.2. Técnicas quirúrgicas

###### 1.2.5.2.1. Técnicas con sección de esfínteres

###### 1.2.5.2.2. Técnicas preservadoras del esfínter

#### 1.3. Enfermedad de Crohn perianal

##### 1.3.1. Lesiones perianales en la enfermedad de Crohn

##### 1.3.2. Diagnóstico de las fístulas en la enfermedad de Crohn perianal

###### 1.3.2.1. Exploración física y pruebas complementarias

###### 1.3.2.2. Valoración de la actividad

##### 1.3.3. Tratamiento de las fístulas en la enfermedad de Crohn perianal

###### 1.3.3.1. Tratamiento médico

###### 1.3.3.2. Tratamiento quirúrgico

## 1.4. Ecografía endoanal

### 1.4.1. Conceptos básicos

1.4.1.1. Principios físicos de la ecografía

1.4.1.2. Producción de ultrasonidos

1.4.1.3. Imagen ecográfica

1.4.1.4. Artefactos

### 1.4.2. Instrumentación: ecógrafo 2D vs 3D

### 1.4.3. Anatomía ecográfica del canal anal

### 1.4.4. Papel de la ecografía anorrectal en la fístula perianal criptoglandular

### 1.4.5. Papel de la ecografía anorrectal en las fístulas de la enfermedad de Crohn perianal

## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Justificación

### 2.2. Hipótesis

### 2.3. Objetivos

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Diseño del estudio

### 3.2. Población de estudio

#### 3.2.1. Determinación del tamaño muestral

#### 3.2.2. Selección de pacientes

3.2.2.1. Criterios de inclusión de pacientes

3.2.2.2. Criterios de exclusión de pacientes

#### 3.2.3. Reclutamiento

### 3.3. Descripción del proceso del estudio

3.3.1. Material utilizado para la realización de la ecografía endoanal

3.3.2. Preparación del paciente

3.3.3. Técnica para la realización de la ecografía endoanal

3.3.4. Lectura de las ecografías endoanales y recogida de datos

### 3.4. Análisis de datos

3.4.1. Variables

3.4.2. Análisis estadístico

### 3.5. Aspectos éticos

3.5.1. Confidencialidad



### 3.5.2. Comité de Ética

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Datos demográficos

### 4.2. Datos clínicos

#### 4.2.1. Antecedentes médicos personales

#### 4.2.2. Datos de la fístula perianal

##### 4.2.2.1. Tipo de fístula perianal

##### 4.2.2.2. Tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa

#### 4.2.3. Intervenciones quirúrgicas relacionadas con la fístula perianal

##### 4.2.3.1. Cirugías relacionadas con la fístula perianal previas a la realización de la EEA

##### 4.2.3.2. Cirugías relacionadas con la fístula perianal tras la realización de la EEA

#### 4.2.4. Complicaciones

#### 4.2.5. Curación y recidiva

### 4.3. Interpretación ecográfica: búsqueda del signo del rosario

### 4.4. Análisis de las relaciones entre variables

#### 4.4.1. Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con la enfermedad de Crohn

#### 4.4.2. Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con las demás variables

### 4.5. Análisis estadístico según etiología

#### 4.5.1. Población de pacientes con fístula criptoglandular

##### 4.5.1.1. Concordancia entre observadores

##### 4.5.1.2. Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con las demás variables

#### 4.5.2. Población de pacientes con fístula por enfermedad de Crohn perianal

##### 4.5.2.1. Concordancia entre observadores

##### 4.5.2.2. Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con las demás variables

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Introducción a la discusión

### 5.2. Discusión de la metodología

- 5.2.1. Validez del estudio
- 5.2.2. Limitaciones del estudio
- 5.3. Discusión de los resultados
  - 5.3.1. Caracterización de la muestra
  - 5.3.2. Relación del signo del rosario con las demás variables
  - 5.3.3. Signo del rosario como prueba diagnóstica
    - 5.3.3.1. Reproducibilidad del signo del rosario
    - 5.3.3.2. Validez del signo del rosario como prueba diagnóstica
    - 5.3.3.3. Aplicabilidad del signo del rosario
    - 5.3.3.4. Interpretación del signo del rosario

## 6. CONCLUSIONES

## 7. BIBLIOGRAFÍA

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ADA: adalimumab

AGA: American Gastroenterological Association

Anti-TNF $\alpha$ : anti-factor de necrosis tumoral alfa

ASC: células madre derivadas del tejido adiposo (del inglés Adipose-Derived Stem Cells)

CDAI: Crohn Disease Activity Index

CMM: células madre mesenquimales

CUFS: Crohn's Ultrasound Fistula Sign

D: densidad

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

EAE: esfínter anal externo

EAI: esfínter anal interno

EBA: exploración bajo anestesia

EC: enfermedad de Crohn

ECPA: enfermedad de Crohn perianal

EEA: ecografía endoanal

EEA-2D: ecografía endoanal bidimensional

EEA-3D: ecografía endoanal tridimensional

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

F: frecuencia

FAEE: fístula anal extraesfinteriana

FAIE: fístula anal interesfinteriana

FASE: fístula anal supraesfinteriana

FATE: fístula anal transesfinteriana

FN: falso negativo

FP: falso positivo

G: Gauges

HTA: hipertensión arterial

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío

Hz: Hertzio

IFATS: International Federation for Adipose Therapeutic and Science

IFX: infliximad

IQR: rango intercuartílico

LIFT: Ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso

MHZ: Megahertzio

OFE: orificio fistuloso externo

OFI: orificio fistuloso interno

PDAI: Perianal Disease Activity Index

PPPN: probabilidad post-prueba negativa

PPPP: probabilidad post-prueba positiva

PRGF: plasma rico en factores de crecimiento (del inglés Plasma Rich in Growth Factor)

PRO: Patient Reported Outcome

RMN: resonancia magnética nuclear

RPN: razón de probabilidad negativa

RPP: razón de probabilidad positiva

SES-CD: Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease

V: velocidad de propagación

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Z: impedancia acústica

$\lambda$ : longitud de onda

## ANEXOS

### Anexo 1: Autorización del Comité de Ética



**Informe Dictamen Favorable**  
**Proyecto Investigación Biomédica**  
C.P. ECC1 - C.I. 1412-N-20  
24 de febrero de 2021

#### CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

#### CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 23/02/2021, acta CEI VM-VR\_03/2021 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Búsqueda y caracterización mediante ecografía anal de las fistulas anales criptoglandulares y de Crohn e impacto sobre la tasa de recidivas. Estudio retrospectivo

**Código Promotor:** ECC1 **Código Interno:** 1412-N-20

**Promotor:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** v1 de fecha 11/06/2020

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** HIP-CI / v1 de fecha 11/06/2020

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Fernando De la Portilla de Juan  
(Cirugía General y Aparato Digestivo) Hospital  
Universitario Virgen del Rocío

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla  
Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta - Sevilla - 41071 Sevilla - España  
Tel. 600 162 458 Fax. Correo electrónico administracion.eecc,hvm,spa@juntadeandalucia.es

Página 1 de 2

Es copia auténtica de documento electrónico

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	24/02/2021 19:57:38	PÁGINA 1/2
VERIFICACIÓN	UUM3236Z3R/V38TU984CLTA2CJCRB4	<a href="https://wa050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://wa050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

Lo que firmo en Sevilla, a 24 de febrero de 2021

Fdo:

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	24/02/2021 19:57:38	PÁGINA 2/2
VERIFICACIÓN	UUM3236Z3RYY38TU84CLTAZCJCR84	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

---

## **1. INTRODUCCIÓN**

---



### 1.1. ANATOMÍA DE LA REGIÓN PERIANAL

#### 1.1.1. Recto y canal anal

##### 1.1.1.1. Recto

El recto es el segmento más distal del tubo digestivo. Mide unos 15-17 cm y se extiende desde la unión rectosigmoidea, a nivel de la tercera vértebra sacra, hasta la línea anocutánea.

El recto se limita hacia posterior con el sacro y cóccix, y hacia anterior con el fondo de saco rectovaginal, cara posterior de la vagina y cérvix útero en mujeres, y vejiga, próstata y vesículas seminales en el hombre (1).

Tiene una configuración curvada en el plano sagital, acoplándose a la concavidad sacrococcígea y atravesando luego el diafragma perineal con un ángulo casi recto. En el plano frontal presenta 3 pliegues transversos o semilunares (válvulas de Houston), el primero y el tercero en el lado izquierdo y el segundo en el derecho (2).

Desde un punto de vista anatómico, el recto se compone de dos partes: el recto pélvico y el recto perineal o canal anal.

El recto pélvico a su vez se divide en su porción intraperitoneal y extraperitoneal.

- El recto intraperitoneal (tercio superior) está recubierto por peritoneo en la cara anterior y laterales. La reflexión peritoneal de la cara anterior forma el llamado fondo de saco de Douglas, a unos 6 cm del ano.
- El recto extraperitoneal se sitúa por debajo de la línea de reflexión del peritoneo. Contiene la ampolla rectal, que consiste en un reservorio contráctil localizado en la concavidad sacrococcígea. Está envuelto por la fascia pélvica, que se compone de hoja visceral y parietal. Estas dos hojas se fusionan en su parte anterior y posterior, formando la aponeurosis prostatoperineal de Denonvilliers en el varón y el septo o tabique rectovaginal en la mujer en su parte anterior (3). En su parte posterior, la fascia pélvica presacra que cubre

## 1. INTRODUCCIÓN

los vasos y ramas del plexo sacro se denomina Fascia de Waldeyer (4).

Desde un punto de vista quirúrgico se divide en tres partes: el recto superior, que se sitúa a grosso modo por encima del fondo de saco de Douglas, y se extiende de 6-12 cm a 15-18 cm desde el margen anal; el recto inferior, que corresponde al recto infraperitoneal y se extiende hasta el borde superior de los elevadores; y el recto perineal o conducto anal (5) (figura 1).

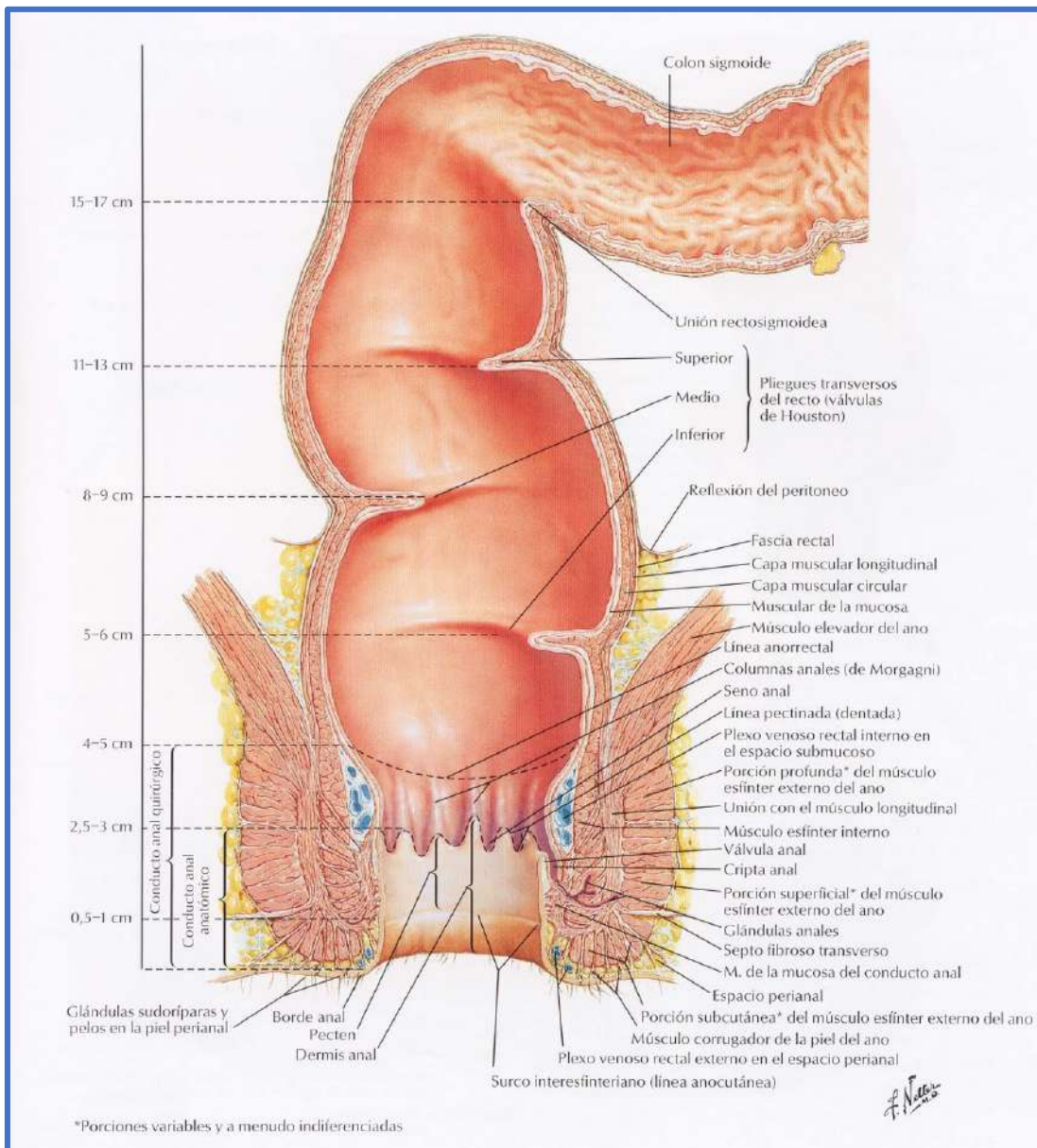


Figura 1: Anatomía del recto y canal anal.

Extraído de *Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. 2003.*

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1.1.2. Canal anal

El canal anal (o recto perineal) es la porción final del tubo digestivo y se sitúa en la parte medial del periné posterior. Podemos diferenciar un canal anal anatómico y otro quirúrgico descrito por Golinger (6) , ya que le da una especial importancia debido a las numerosas patologías que pueden asentarse a ese nivel.

Desde un punto de vista anatómico se extiende desde la línea pectínea hasta el margen mucocutáneo.

Desde el punto de vista quirúrgico se extiende desde el denominado anillo anorrectal, ocupado por el músculo puborrectal (la parte más medial del músculo elevador del ano), que corresponde al borde superior del diafragma pélvico, hasta la línea anopectínea o margen anal (figura 2). Tiene una longitud que varía en un rango de 3-5 cm, aproximadamente 4 cm en la mujer y 4,5 cm en el varón.

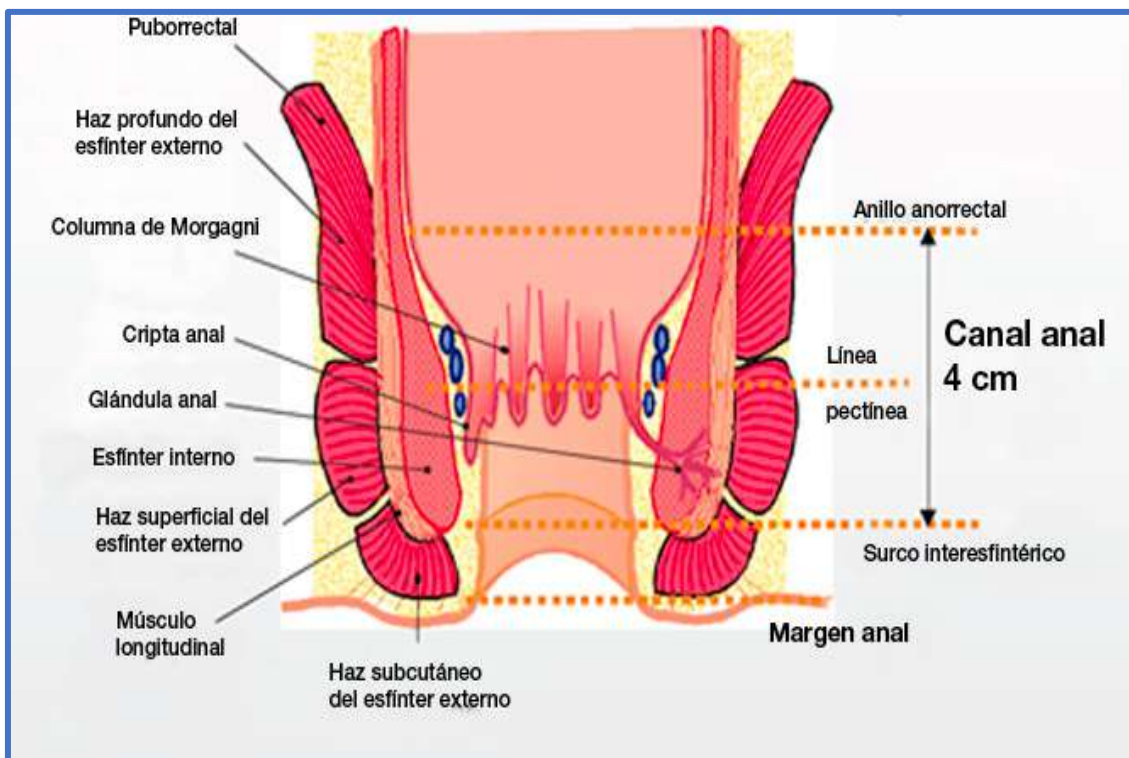


Figura 2. Anatomía del canal anal.

Extraído de <https://www.santosprieto.com/project/suelo-pelvico/>

## 1. INTRODUCCIÓN

### ○ REVESTIMIENTO MUCOTÁNEO

Desde el punto de vista histológico en el canal anal se pueden distinguir 3 zonas. La zona superior, constituida por un epitelio cilíndrico idéntico al del recto, corresponde con la porción mucosa del canal anal y la zona inferior, formada por un epitelio plano poliestratificado es la porción cutánea del canal anal. La zona intermedia, donde se sitúa la línea dentada o pectínea, es una zona de transición progresiva de un epitelio a otro (epitelio de transición).

La línea dentada, vestigio de la membrana cloacal, situada a unos 2 cm del margen anal, está formada por repliegues de la mucosa rectal inferior en su unión con el ano “anatómico”. Por encima de la línea dentada estos repliegues se denominan columnas rectales o columnas de Morgagni, en cuya base se encuentran las **criptas de Morgagni**, zona de drenaje de las glándulas anales. El número habitual de **glándulas anales** está en torno a 6, con un rango entre 3 y 10 (7). Están cubiertas por epitelio columnar con secreción mucosa. A veces dos glándulas convergen en una misma cripta y hasta la mitad de las criptas pueden no estar conectadas a una glándula. Algunas glándulas anales se localizan exclusivamente en la submucosa, hasta 2/3 de las mismas llegan a EAI y otras incluso lo atraviesan y llegan al espacio interesfintérico. La importancia quirúrgica de éstas estructuras radica en que proporcionan una vía de infección desde el canal anal hasta la submucosa y el espacio interesfinteriano, pudiendo dar lugar a la formación de abscesos y fístulas perianales (8).

Por debajo de la línea dentada está el anodermo, que es piel modificada la cual carece tanto de folículos pilosos como de glándulas apocrinas y sebáceas. A medida que se acerca al margen anal, este epitelio se va pigmentando y adquiriendo folículos pilosos y glándulas.

### ○ MUSCULATURA DEL CANAL ANAL: APARATO ESFINTERIANO

La musculatura del canal anal se puede describir como un área formada por dos cilindros, uno dentro del otro. Un cilindro interno denominado esfínter anal interno (EAI) y el cilindro externo o esfínter anal externo (EAE) (figura 3).

## 1. INTRODUCCIÓN

El **esfínter interno** es un manguito muscular circular que rodea a la mucosa. Tiene 2-3 cm de altura y 2-5 mm de grosor. Su borde superior es la prolongación de la capa circular de la muscular rectal y su borde inferior marca el surco interesfinteriano. Está constituido por musculo liso, involuntario (9).

El **esfínter externo** rodea al EAI en toda su longitud y normalmente su borde inferior lo sobrepasa hacia abajo hasta establecer contacto con la piel del margen del ano. Es un músculo estriado, voluntario, formado por tres fascículos musculares (10), el fascículo profundo en la parte superior, el fascículo superficial (inferior) y el subcutáneo.

- El fascículo profundo envuelve la parte superior del conducto anal. Tiene una longitud de 2-5 cm y un grosor de al menos 10 mm. Constituye un manguito muscular sólido de forma cilíndrica que suele presentar una deformación ovalada en su polo posteroinferior por su inserción posterior al cóccix y rafe anococcígeo. Sus fibras se mezclan con el fascículo puborrectal del elevador del ano, del que es anatómica y fisiológicamente inseparable.
- El fascículo superficial tiene una forma elíptica y envuelve la mitad inferior del esfínter interno hasta la línea anocutánea.
- El fascículo subcutáneo es un anillo que envuelve la parte cutánea del conducto anal y carece de una verdadera función esfinteriana.

Entre ambos esfínteres se encuentra el **músculo longitudinal** que está constituida por varios tipos de fibras:

- Fibras musculares lisas, que prolongan la capa muscular longitudinal del recto.
- Fibras estriadas, que provienen del músculo elevador del ano.
- Fibras tendinosas, que se originan en la aponeurosis pélvica.

Este complejo musculotendinoso desciende por el espacio interesfinteriano y emite numerosos fascículos fibroelásticos que penetran el EAI y el EAE. En su extremo inferior sus fibras se fijan a la piel dando lugar al **músculo corrugador del ano**. Además, la mayoría de sus fibras rodean el

## 1. INTRODUCCIÓN

borde inferior del esfínter interno para formar el ligamento suspensorio de la mucosa o ligamento de Parks en el espacio submucoso.

### ○ ESPACIOS PERIANALES

Dentro de la anatomía del ano y la región perianal es importante conocer las relaciones anatómicas entre las diferentes estructuras que dan lugar a espacios muy concretos y bien definidos que tienen una relevancia fundamental a la hora de definir, diagnosticar y tratar las fístulas y los abscesos perianales. Estos espacios y las relaciones de los mismos con los diferentes músculos de la región perianal se muestran en la Figura 3.

- El espacio perianal o subcutáneo mucoso rodea la parte baja del canal anal.
- La fosa isquiorrectal se encuentra lateral a los esfínteres, su límite lateral externo es el músculo obturador interno y el límite superior es el músculo elevador del ano.
- El espacio interesfintérico no es un espacio anatómico real, pero es el término utilizado para describir el área entre el EAI y el EAE.
- El espacio supraelevador se encuentra por encima del músculo elevador del ano y está limitado superiormente por el peritoneo pélvico.
- El espacio postanal superficial se localiza en la línea media posterior entre la piel y el ligamento anococcígeo
- El espacio postanal profundo (espacio retroesfinteriano de Courtney) tiene como límite inferior al ligamento anococcígeo y como límite superior al músculo puborrectal.



## 1. INTRODUCCIÓN

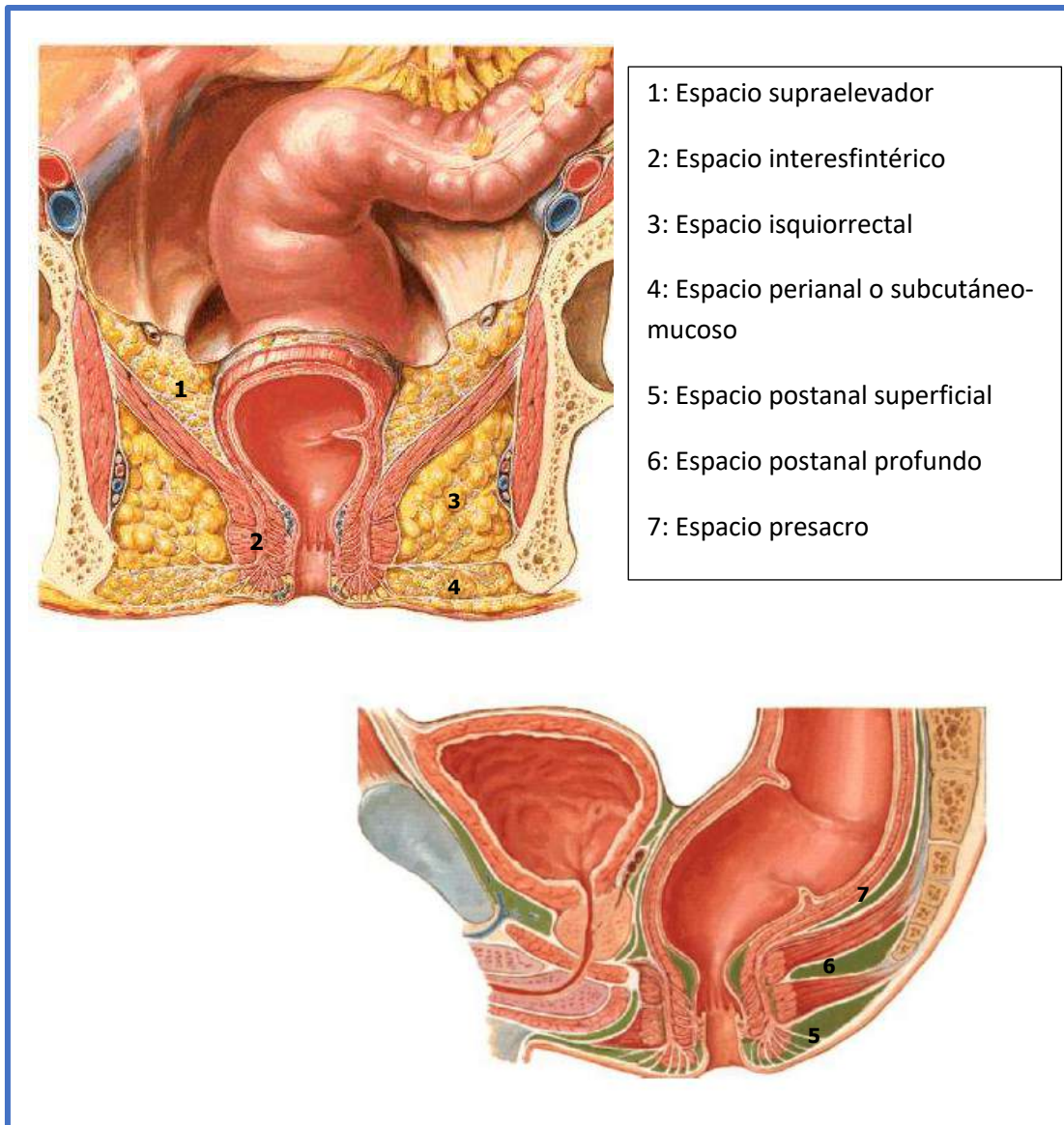


Figura 3: Anatomía de los espacios perianales.

Extraído de *Netter FH. Atlas de anatomía humana. 2007.*

### 1.1.2. Suelo pélvico

La musculatura del suelo pélvico se compone predominantemente de músculo estriado y determina no sólo un soporte mecánico estático, sino además una estructura dinámica que participa en la continencia urinaria y fecal.

El músculo elevador del ano en conjunto con un segundo músculo del suelo pélvico, el músculo coccígeo, forman el llamado diafragma pélvico,

## 1. INTRODUCCIÓN

siendo el primero el componente principal (figura 4). Existe además otro grupo muscular que conforma el diafragma urogenital, más inferior, es decir superficial al elevador del ano que, al igual que éste, participa en la continencia urinaria (11).

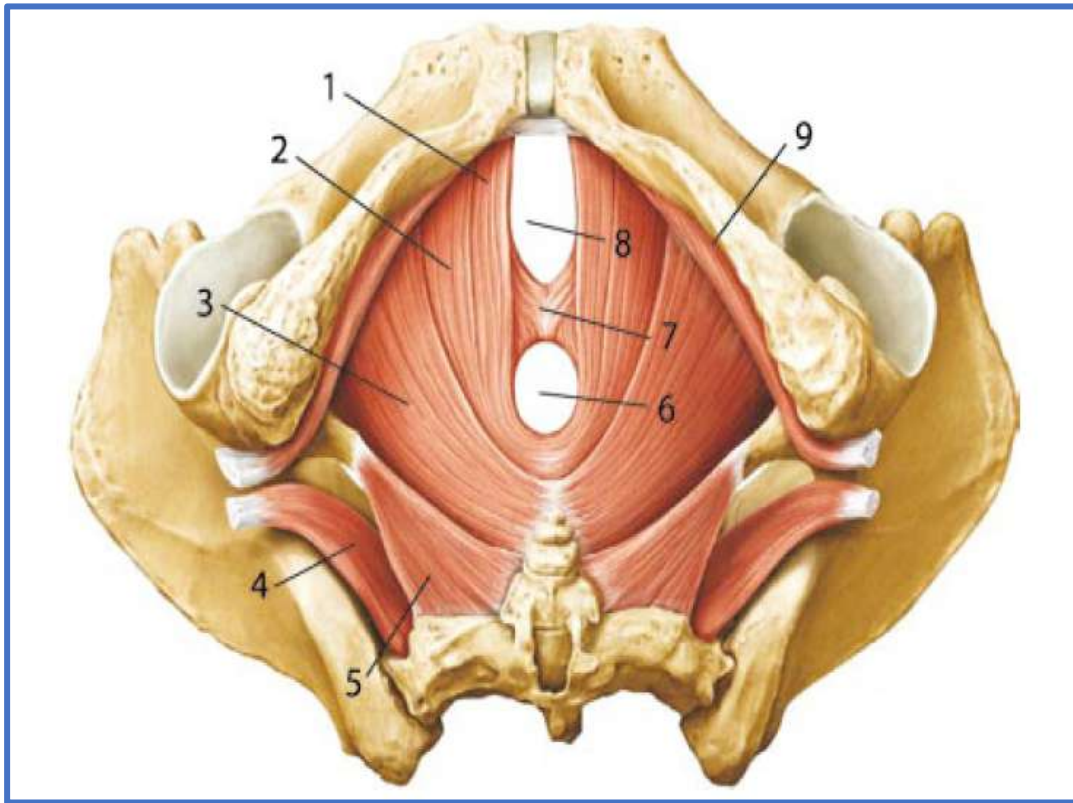


Figura 4: Suelo pélvico: 1 Músculo puborrectal, 2 Músculo pubococcígeo, 3 Músculo iliococcígeo, 4 Músculo piriforme, 5 Músculo coccígeo, 6 Hiato anal, 7 Fibras musculares prerrectales, 8 Hiato urogenital, 9 Músculo obturador interno.

Extraído de *Coloproctology. European Manual of Medicine, 2008*.

El **elevador del ano** es el músculo más extenso de la pelvis. Está compuesto por tres fascículos o haces: el haz puborrectal, pubococcígeo e iliococcígeo.

- El haz puborrectal se origina en la cara posterior de la sínfisis del pubis y avanza hacia posterior e inferior hasta detrás del recto a nivel de la unión anorrectal, donde sus fibras se cruzan dando la característica forma de “U”, contribuyendo a la angulación fisiológica entre el recto y el canal anal.
- El haz pubococcígeo se origina lateral al origen del haz puborrectal, en la parte posterior de la sínfisis del pubis y parte



## 1. INTRODUCCIÓN

medial de la fascia obturatriz (aponeurosis del músculo obturador interno), sobrepasando el recto e insertándose a nivel del coxis.

- El haz iliococcígeo se origina en la parte posterior de la fascia obturatriz y en la espina isquiática y se dirige hacia posterior insertándose en el ligamento anococcígeo (12).

El **músculo coccígeo** se sitúa por detrás y paralelo al anterior. Se trata de un plano triangular de fibras musculares y tendinosas que se originan en la espina isquiática y el ligamento sacrociático menor (vértice) y se insertan en el margen del coxis y la parte baja del sacro (base).

En la zona central perineal confluyen fibras procedentes del EAE, del músculo bulbocavernoso y del músculo transverso perineal, denominándose a esta formación **cuerpo perineal** (también llamado el tendón perineal central). Estas fibras forman un eje tendinoso que le da soporte al periné. La anatomía del cuerpo perineal es diferente entre géneros. En los hombres, es más pequeño y posterior a los cuerpos esponjosos y en las mujeres, se encuentra dentro del tabique anovaginal, que separa el ano de la vagina (Figura 5).

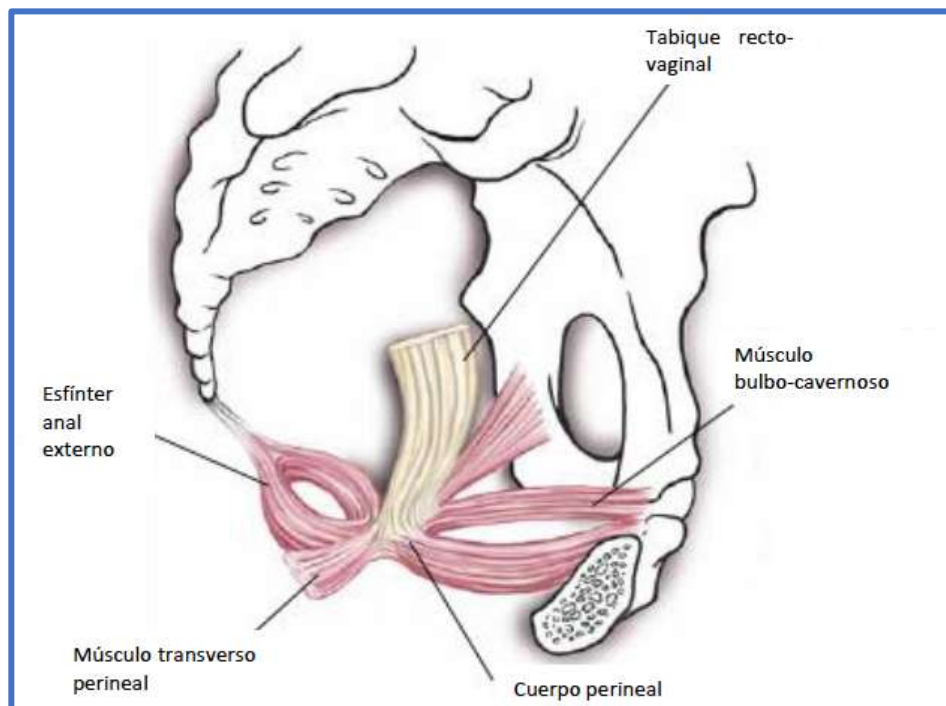


Figura 5: El cuerpo perineal forma parte del tabique rectovaginal en las mujeres.

Extraído de *Santoro GA, Di Falco G. Bening Anorectal Diseases. 2006.*

### 1.1.3. Vascularización

#### 1.1.3.1 Vascularización arterial

El aporte arterial del recto y canal anal depende de 3 ramas arteriales.

- La **arteria rectal o hemorroidal superior** se encarga de nutrir la porción superior; es la rama terminal de la arteria mesentérica inferior, y nace tras la emergencia de la rama inferior de las arterias sigmoideas. Sigue la cara posterior rectal hasta cruzar los vasos ilíacos izquierdos y se divide en dos ramas, derecha e izquierda, a nivel de S3. Después de alcanzar la submucosa rectal e irrigar el recto pélvico se dirigen al conducto anal donde unas 5 ramas llegan al nivel de las criptas de Morgagni (13).
- La **arteria rectal media** aparece de forma inconstante (presente sólo en el 50% de la población), y cuando existe se origina de la arteria ilíaca interna o de las pudendas. Llega a la cara anterolateral del tercio inferior rectal, y se anastomosa a las arterias rectales superior e inferior a nivel de la submucosa.
- Finalmente, la **arteria rectal inferior** nace a cada lado de la arteria pudenda interna e irriga el esfínter externo, el esfínter interno, el elevador del ano y la submucosa del canal anal (figura 6).

## 1. INTRODUCCIÓN

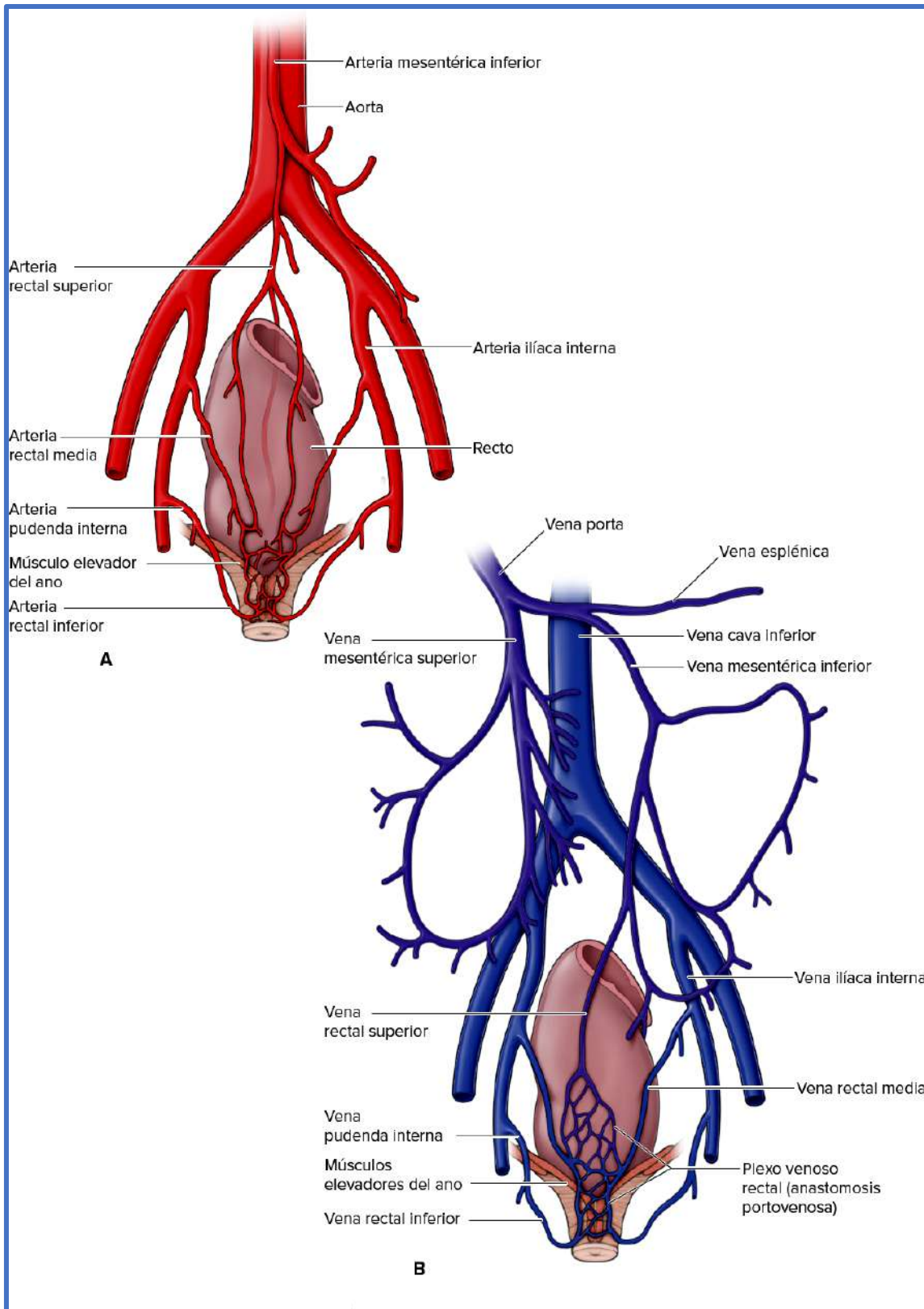


Figura 6: Vascularización de recto y canal anal. A: Aporte arterial- B: Drenaje venoso.

Extraído de: *Morton D, Foreman B, Albertine K. Anatomía macroscópica: Un panorama general.*

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1.3.2 Drenaje venoso

El drenaje venoso se efectúa a través de dos sistemas diferentes: sistema hemorroidal superior que drena en el sistema portal y sistema de venas hemorroidales medias e inferiores que son tributarias de la vena cava.

- La **vena rectal superior** se compone de la unión de 5 a 6 venas que atraviesan la pared muscular del recto y convergen en un gran tronco venoso desembocando, junto con las venas sigmoideas, a la vena mesentérica inferior que a través del sistema venoso portal se dirige al hígado.
- Las **venas rectales media e inferior** son tributarias de la vena cava inferior a través de la vena iliaca interna, y drenan la parte distal del canal anal.

En el canal anal se forman los **plexos hemorroidales**, resultado de la unión del sistema venoso y arterial a nivel subepitelial. El plexo hemorroidal interno, submucoso, se localiza por encima de la línea dentada y desemboca en el drenaje venoso portal a través de la vena rectal superior. El plexo hemorroidal externo es subcutáneo, se localiza bajo la línea pectínea y drena al sistema venoso sistémico a través de la vena rectal media y vena pudenda.

### 1.1.3.3 Drenaje linfático

Para describir el drenaje linfático se toma como referencia la línea pectínea. Por debajo de la línea dentada el drenaje linfático se produce hacia los ganglios inguinales superficiales. Por encima de dicha línea, va hacia los nódulos mesentéricos inferiores a través de los linfáticos rectales superiores y hacia los ganglios ilíacos internos a través de los linfáticos rectales medios.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1.4. Inervación

El suelo pélvico, el recto y el canal anal están inervados tanto por el sistema nervioso autónomo o vegetativo (simpático y parasimpático), como por nervios somáticos (motores y sensitivos) (14)

- SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

Las **fibras simpáticas** preganglionares surgen en la cadena paravertebral desde T10 a L2 y se unen a las ramas del plexo aórtico para formar el plexo hipogástrico superior o presacro. Este plexo da ramas para el plexo uterino y ovárico (o testicular), y es el responsable de los mecanismos de eyaculación en el varón y de la lubricación en la mujer. Se divide a nivel del promontorio en los nervios hipogástricos derecho e izquierdo.

Las **fibras parasimpáticas** preganglionares procedentes de las ramas ventrales de los nervios S2, S3 y S4, dan lugar al plexo hipogástrico inferior o pélvico, que se une con el plexo hipogástrico superior. Se localiza por detrás de la vejiga urinaria y da lugar a los plexos rectales medios, vesical, prostático y uterovaginal. Es el responsable de la erección en el varón y la mujer.

La inervación del recto y el canal anal viene de los plexos rectales superior, medio e inferior. Las fibras parasimpáticas de los plexos rectales superior y medio hacen sinapsis con neuronas postganglionares en el plexo mientérico de la pared rectal.

El EAI está inervado tanto por fibras nerviosas simpáticas como parasimpáticas. La inervación simpática presenta una acción mixta; excitatoria por medio de receptores alfa e inhibitoria por receptores beta (15). Debido a que la población predominante es alfa el sistema simpático produce incremento del tono esfinteriano. El papel del sistema parasimpático en el tono del esfínter interno es de relajación, mediante la modulación de las neuronas entéricas inhibitorias probablemente de tipo no-adrenérgico no-colinérgico (16).

## 1. INTRODUCCIÓN

### ○ INERVACIÓN SOMÁTICA MOTORA

Las respuestas del recto y canal anal se procesan a nivel central en el área de 4 de Brodmann (corteza motora superior) (17).

Las neuronas motoras que inervan el esfínter anal externo y el uretral, viajan por las vías lemniscales de los cordones posteriores de la médula espinal hasta los núcleos de Onuf a nivel sacro, y salen por los forámenes de S2 a S4 formándose el plexo sacro. De este **plexo sacro** se originan el nervio pudendo, las ramas musculares y el plexo coccígeo.

Los **nervios pudendos** acceden a la cavidad pélvica a través del foramen isquiático y pasan a la fosa isquiorrectal a través del canal de Alcock. Durante su trayecto emite tres ramas: el nervio rectal inferior, el nervio perineal y el nervio dorsal del pene o del clítoris, los cuales tienen la finalidad de inervar los genitales externos, piel y músculos del suelo pelviano.

- En el canal de Alcock el nervio pudendo da origen al **nervio rectal inferior** que inerva la parte lateral del esfínter externo (18).
- El **nervio perineal** se divide en escrotal posterior (o labial) y ramas musculares que, entre otros músculos, inerva la parte anterior del esfínter anal externo y el elevador del ano.

La inervación del músculo elevador del anal ha sido objeto de controversia. Inicialmente se sugería que la inervación del puborrectal provenía del nervio pudendo, pero se ha demostrado en estudios recientes que proviene directamente de segmentos sacros S3-S4, del llamado **nervio del elevador del ano** (19,20).

### ○ INERVACIÓN SOMÁTICA SENSITIVA

La sensibilidad del canal anal y de la piel perianal es conducida a través del **nervio pudendo** (13). En el epitelio del canal anal y de la piel perineal existen numerosas terminaciones nerviosas sensitivas, incluyendo terminaciones neuronales libres y receptores específicos, como los corpúsculos de Meissner corpúsculos de Pacini, cuerpos de Golgi-Mazzoni y Krause, y otros no clasificados, lo cual explica por qué el canal anal es tan

## 1. INTRODUCCIÓN

sensible al tacto, el dolor y la temperatura. Los estímulos sensoriales son transportados por fibras C amielínicas pequeñas y fibras A $\delta$  mielinizadas más grandes que tienen velocidades de conducción lenta y rápida, respectivamente (21).

### 1.2. FÍSTULA PERIANAL

Una fístula se define como una comunicación anormal entre dos superficies con revestimiento epitelial. En el caso de las fístulas perianales, la conexión se establece entre la mucosa del canal anal o el recto inferior y la piel del periné.

#### 1.2.1. Etiología

Aunque la etiología de la fístula perianal es aun desconocida, la teoría más aceptada es la teoría criptoglandular, según la cual tras la obstrucción de una cripta en la que desemboca una glándula anal, se produce la infección de la misma por flora entérica.

Los primeros en describir las glándulas anales fueron Hermann & Desfosses (22). Demostraron que las glándulas se abrían en las criptas y se ramificaban dentro del esfínter interno hasta acceder al espacio interesfinteriano, y sugirieron que desde aquí la infección podría progresar hasta el margen perianal. Eisenhammer (23), en 1956, estableció que el origen de todas las fístulas perianales estaba en las infecciones de las glándulas intermusculares. Finalmente, Parks (24) afianzó esta teoría al describir la presencia de un epitelio columnar de tipo glandular mucosecretor en el material de biopsia de 21 de 30 pacientes con fístula perianal operada; además en 13 casos este epitelio formaba parte del revestimiento de la apertura interna del trayecto fistuloso o de un absceso interesfinteriano. Esto apoyó de manera concluyente el considerar las glándulas anales como la etiología esencial en la mayoría de las fístulas anales. La infección comienza en el espacio interesfinteriano desarrollando un absceso, y desde aquí puede extenderse a los diferentes espacios celuloadiposos; si se extiende caudalmente hasta alcanzar el borde anal,

## 1. INTRODUCCIÓN

produce un absceso perianal; si se dirige hacia cefálico y se sitúa entre la musculatura lisa rectal y el EAI produce un absceso submucoso; si atraviesa el EAE para llegar a la fosa isquiorrectal, se denomina absceso isquiorrectal; y si avanza por encima del espacio del elevador, producirá un absceso supraelevador (figura 7). Un absceso en el espacio postanal profundo puede diseminarse a ambas fosas isquiorrectales dando lugar a un absceso en herradura.

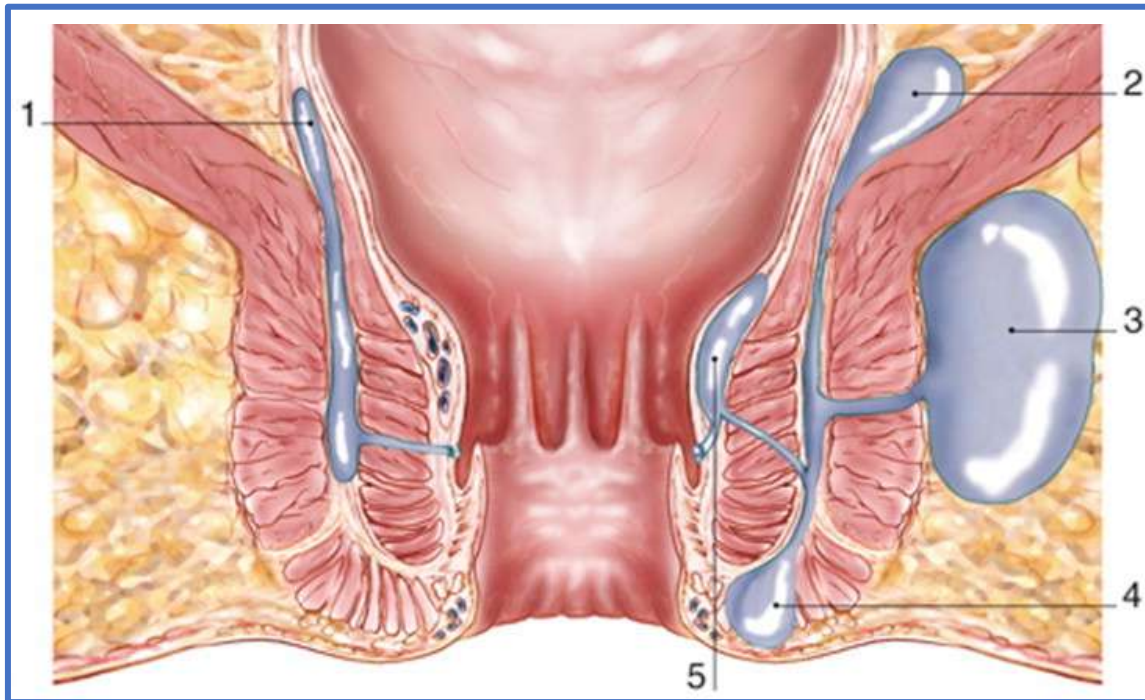


Figura 7: Topografía de los abscesos de origen criptoglandular. 1 Absceso interesfinteriano, 2 Absceso supraelevador, 3 Absceso isquiorrectal, 4 Absceso perianal, 5 Absceso submucoso.

Extraído de: Barth X., Tissot E., Monneuse O. *Traitement chirurgical des suppurations de la région anale*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Techniques chirurgicales - Appareil digestif*, 40-690, 2009.

Sin embargo, otros autores reconocen la teoría criptoglandular sólo en el 25% de los casos de las fístulas anales. Entre ellos Goligher (25), que demostró que en sólo 5 de 29 casos de pacientes con absceso anorrectal, existía comunicación fistulosa a nivel de las criptas; concluyó, pues, que en más de 2/3 de los abscesos la teoría criptoglandular no podía aplicarse.

Existen fístulas anales secundarias a otras etiologías. Los microtraumatismos sobre la mucosa anal, infecciones de fisuras y



## 1. INTRODUCCIÓN

hemorroides trombosadas, suponen un 10-20% del total (26). También se producen como consecuencia de una enfermedad específica (enfermedad de Crohn (EC), tuberculosis, VIH, hidrosadenitis supurativa, linfogranuloma venéreo, actinomicosis perianal), por enfermedad hematológica maligna, por un traumatismo, por radioterapia, por cuerpos extraños o por cáncer rectal (27).

De cualquier modo, la infección de un espacio perianal genera un absceso. Los abscesos y las fístulas perianales representan diferentes etapas de un mismo proceso patológico. El absceso es la fase aguda, que cursa con dolor, calor, tumefacción, rubor y aumento de volumen en la zona perianal. La formación de la fístula perianal representa el proceso crónico. El desarrollo de un fístula tras un absceso ocurre aproximadamente entre el 7-40% de los pacientes (28), y continua sin estar claro qué factores son los que determinan el paso de la condición aguda a la crónica.

Hay numerosas publicaciones en las que se estudian diferentes factores de riesgos que favorecen el desarrollo una fístula tras un absceso. Se han analizado el sexo, la edad, el tabaquismo, el uso de antibióticos perioperatorios, la diabetes, el VIH, el tipo de drenaje, los anestésicos utilizados, el tipo de absceso, la obesidad, el tiempo de evolución, el alcoholismo, la hipertensión e incluso la experiencia del cirujano que realiza el drenaje (29–32). De todos ellos, la edad menor de 40 años, no tener diabetes mellitus (33) y el tabaquismo activo (34) han resultado estadísticamente significativo.

### 1.2.2. Caracterización de las fístulas perianales

Una fístula perianal se compone de 3 elementos:

- Orificio fistuloso interno (OFI): lo constituye el abocamiento del canal glandular a nivel de la cripta. Por tanto, se encuentra normalmente en la línea dentada si el origen de la fístula es criptoglandular.

## 1. INTRODUCCIÓN

- Orificio fistuloso externo (OFE): es el orificio en la piel perianal por donde drena al exterior. Puede existir más de un OFE asociado a una misma fístula.
- Trayecto: Es el trayecto que comunica el OFI con el OFE. Una fístula también puede tener múltiples trayectos. Es importante diferenciar el trayecto principal de los trayectos secundarios. El trayecto principal es el que define el tipo de fístula y es aquel que comunica el OFI con el OFE atravesando la musculatura esfinteriana externa. Los trayectos secundarios serán aquellos que tienen relación con el principal, pero no atraviesan la musculatura y pueden tener o no OFE.

### 1.2.3. Clasificación

La clasificación más usada de las fístulas perianales es la publicada por Parks et al en 1976 (35), que se basa por un lado en el origen criptoglandular de la infección, que siempre es interesfinteriana, y por otro en la situación del trayecto fistuloso con relación al conjunto esfinteriano. Según esto divide las fístulas perianales en 4 tipos (figura 8):

- **Fístula anal interesfinteriana (FAIE):** sigue el plano interesfinteriano entre el EAI y el EAE, y termina en la piel perianal (tipo 1 de Parks).
- **Fístula anal transesfinteriana (FATE):** la fístula pasa a través del EAI y del EAE hacia la fosa isquiorrectal, y termina en la piel que recubre la nalga (Parks tipo 2).
- **Fístula anal supraesfinteriana (FASE):** el trayecto atraviesa el EAI a nivel de la línea dentada, asciende por el espacio interesfinteriano hasta rodear el borde superior del fascículo profundo del EAE, y vuelve a descender atravesando el músculo elevador del ano y el espacio isquiorrectal para llegar a la piel perianal (Parks tipo 3).
- **Fístula anal extraesfinteriana (FAEE):** la fístula suele ser muy alta en el canal anal, ubicada proximal a la línea dentada. Abarca todo el aparato del esfínter, incluidos los elevadores, y

## 1. INTRODUCCIÓN

termina en la piel que recubre la nalga (Parks tipo 4). Las fístulas extraesfinterianas no suelen tener un origen criptoglandular, sino ser el resultado de un traumatismo, cuerpos extraños rectales, EC o una lesión iatrogénica.

Además, en otras clasificaciones se incluye la **fístula superficial o submucosa**, que no se incluyó en la clasificación original de Parks. Este tipo no afecta a ningún músculo esfínter.

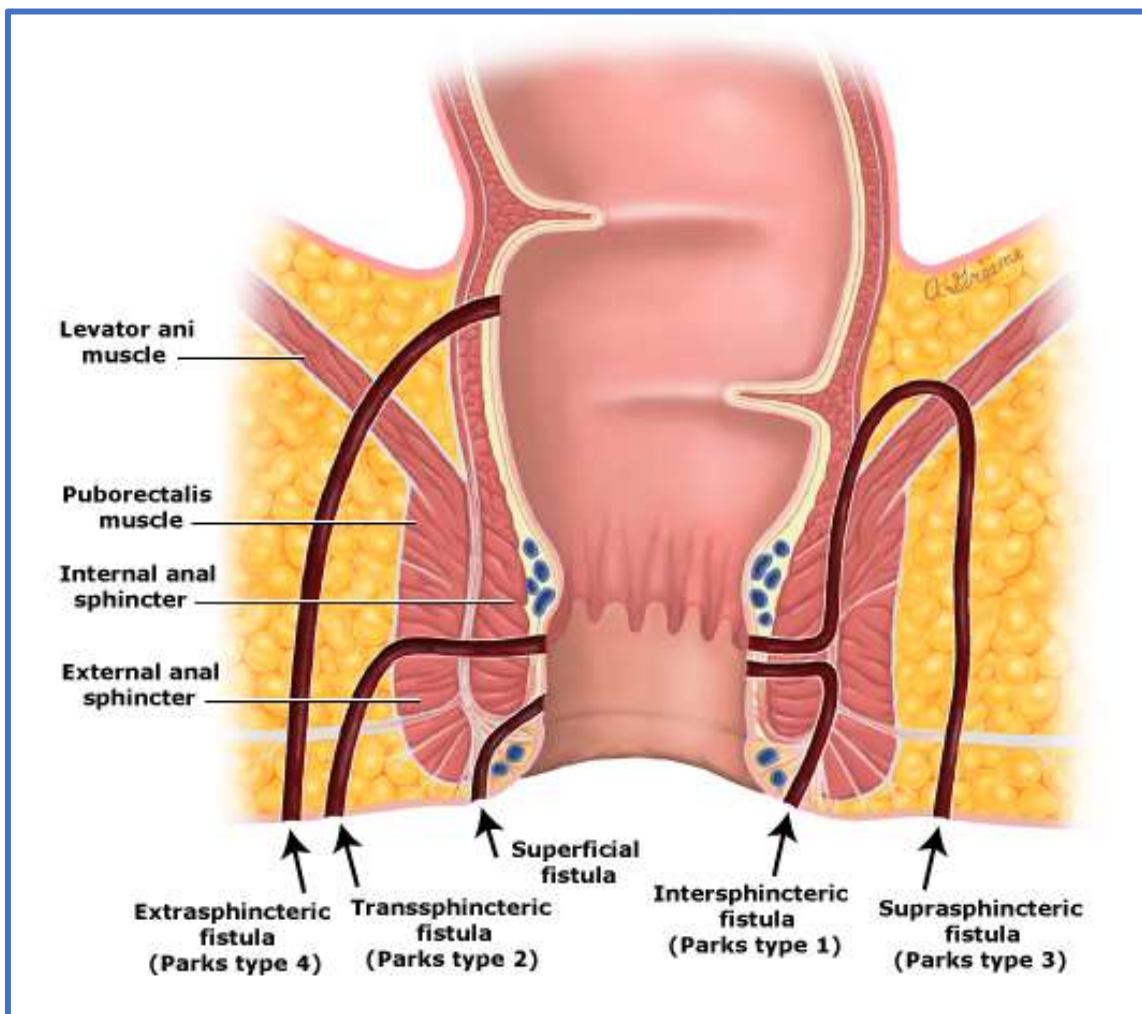


Figura 8: Clasificación de las fístulas perianales.

Extraído de: Vogel, Jon. *Anorectal fistula: Clinical manifestations, diagnosis, and management principles*. UpToDate, 2020

Recientemente, en 2013, Malouf et al. (36) estudiaron las fístulas tratadas en el St. Mark's Hospital de Londres y comunicaron la siguiente

## 1. INTRODUCCIÓN

distribución: 11% superficiales, 31% interesfintéricas, 53% transesfintéricas, 3% supraesfintéricas y 2% extraesfintéricas.

También se utilizan los términos simples y complejas o altas y bajas para clasificar los diferentes tipos de fístulas perianales.

La clasificación según complejidad de las fístulas hace referencia a la dificultad que presenten para su tratamiento, lo que está relacionado directamente con el riesgo de incontinencia. Así las fístulas se pueden dividir en:

- **Fístulas anales simples:** Son aquellas que tiene un sólo trayecto rectilíneo y bajo. Generalmente incluyen fístulas superficiales, interesfinterianas y transesfinterianas bajas que involucran <30% del EAE (37).
- **Fístulas anales complejas:** incluyen FATE alta que afecta  $\geq 30\%$  del EAE, FASE, FAEE, fístulas anteriores en la mujer, fístulas recurrentes, fístulas asociadas con EC, radiación, malignidad, incontinencia fecal existente o diarrea crónica, fístulas rectovaginales, fístulas que presentan múltiples orificios externos, morfología en herradura, prolongaciones o cavidades (38–40).

En cuanto a la clasificación por altura, se hace referencia al nivel en que el trayecto cruza al canal anal. Esta clasificación es arbitraria y crea discrepancia entre autores. La mayoría de autores considera las fístulas anales altas cuando éstas atraviesan el canal anal por su mitad superior. Murad-Regadas et al. (41) demostraron que los trayectos que cruzan el EAE a la altura o por encima del OFI comprometen más del 50% de dicho esfínter y los consideran trayectos fistulosos altos. En cambio, otros autores como van Koperen (42) definen como fístulas bajas sólo las que afectan al tercio inferior del EAE.

### 1.2.4. Diagnóstico

#### 1.2.4.1. Historia clínica y exploración física

El escalón diagnóstico básico es la **anamnesis**, que irá dirigida a conocer los síntomas y los factores de riesgos que presenta el paciente.

Los pacientes con una fístula perianal suelen presentar drenaje purulento crónico, continuo o intermitente, a través de un OFE, muchas veces precedido de un absceso perianal. Los pacientes experimentan dolor perianal intermitente, especialmente durante la defecación, pero también al sentarse y al realizar actividades.

Se debe preguntar a los pacientes sobre síntomas que nos hagan pensar en una fístula anal secundaria a alguna enfermedad, tiempo de evolución de la clínica, cirugía anorrectal previa, antecedentes traumáticos y/o infecciosos, así como evaluar el grado de continencia.

Así mismo, la **exploración física** es fundamental. En muchos casos una exploración física amplia en manos expertas proporciona los datos necesarios para realizar un tratamiento correcto de la fístula perianal (40). Debemos realizar:

- Inspección perianal: reconocer el OFE y cicatrices de drenajes o cirugías previas.
- Palpación perianal: palpar la induración subcutánea que desde el OFE se dirige hacia la profundidad del ano es útil para valorar la dirección del trayecto, e identificar trayectos adicionales.
- Tacto rectal: intentar identificar el OFI, que suele caracterizarse como un pequeño saliente o depresión situado a nivel de la línea pectínea siguiendo la regla de Goodsall (43) (Figura 9).

En su libro “Rectum and Annus Diseases” David Henry Goodsall sostenía que “las fístulas pueden ser descritas como anteriores o posteriores en relación a una línea coronal trazada a través del ano. Las anteriores tendrán un trayecto radiado hacia el canal anal, las posteriores describirán un trayecto curvo hacia la línea media posterior”, esto se debe a que los trayectos fistulosos siguen la dirección de los vasos linfáticos de esta región. La excepción la constituyen los orificios fistulosos anteriores

## 1. INTRODUCCIÓN

localizados a más de 3 cm del margen anal y orificios múltiples; en estas situaciones, el OFI suele ubicarse en las criptas posteriores.

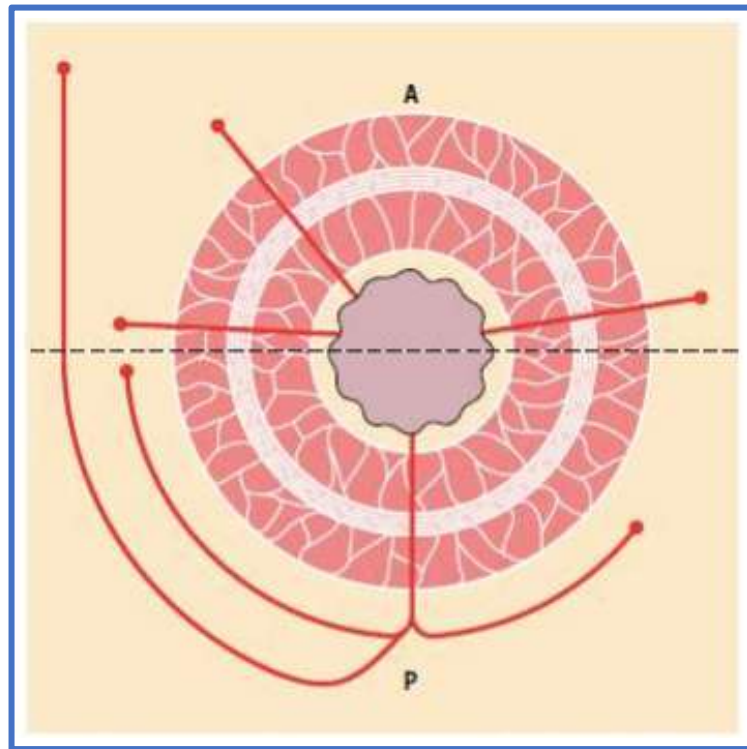


Figura 9: Regla de Goodsall. En anterior (A) los trayectos son lineales, mientras que en posterior (P) los trayectos son curvos.

Extraído de *Givel et al. Anorectal and Colorectal Diseases. Springer, 2010.*

### 1.2.4.2. Pruebas complementarias

Para el diagnóstico de fístulas simples suele ser suficiente con los datos obtenidos en la anamnesis y exploración física. Sin embargo, ante una fístula compleja o recidivada, se necesitan pruebas complementarias para determinar con más precisión la anatomía del trayecto de la fístula y la extensión de la afectación del esfínter anal, y así decidir el tratamiento más adecuado.

- **Fistulografía**

Ha sido utilizada durante años, pero actualmente está desuso. Es poco precisa y puede ser mal tolerada (44).

## 1. INTRODUCCIÓN

- **Resonancia magnética nuclear (RMN)**

La RMN con bobina endoanal es considerada por algunos autores como la mejor prueba diagnóstica (45–47). Sin embargo, tiene limitaciones. Es una prueba cara, que no está disponible en todos los medios, y para la que se necesita un radiólogo experto en su interpretación y que sepa plasmar en el informe los datos de interés para el cirujano, por lo tanto, debería reservarse para casos concretos.

Es una exploración de gran eficacia, en especial para estudiar fístulas extraesfinterianas y supraelevadoras, para fístulas complejas en pacientes con EC o para distinguir la fibrosis de la infección activa cuando la ecografía endoanal sea incapaz de aportar información segura (48).

- **Ecografía endoanal (EEA)**

La EEA es una técnica asequible, de manejo rápido y sencillo con entrenamiento, inocua, indolora y desplazable (puede utilizarse en el quirófano y realizarse antes, durante o inmediatamente después de la cirugía si se considerase oportuno) (49). Como inconveniente, esta exploración tiene una curva de aprendizaje mayor y se requiere una considerable experiencia, ya que la fiabilidad diagnóstica es operador dependiente.

Es una exploración costo-efectiva, capaz de identificar las fístulas con una precisión del 80-89% (50,51). Con el uso de transductores de alta frecuencia, tecnología tridimensional (3D) y el recurso de instilación de peróxido de hidrógeno a través del OFE se ha optimizado la precisión del diagnóstico hasta en un 90%, un valor comparable con la RMN (52,53). La EEA nos da información del trayecto, OFI, trayectos secundarios, cavidades o abscesos interpuestos e integridad de los esfínteres.

En cuanto a las preferencias por parte de los pacientes no existen diferencias significativas entre la RMN con bobina endoanal y la ecografía endoanal.

## 1. INTRODUCCIÓN

El recurso de instilar peróxido de hidrógeno a través del OFE, nos permite localizar el trayecto y el OFI de una forma más exacta (49,54).

La EEA bidimensional (EEA-2D) no permite reconocer el volumen de los elementos del canal anal, percibiéndose peor sus verdaderas relaciones espaciales, lo que hace perder información relevante (55,56). Estas limitaciones se han conseguido subsanar en gran medida con la ecografía tridimensional.

La EEA tridimensional (EEA-3D) ha supuesto una revolución, ya que permite grabar y superponer todos los cortes de la exploración permitiendo un estudio posterior más detallado en varias proyecciones. Así la exploración tiene una duración menor y es menos molesta para el paciente. Podemos tener una visión en todas las direcciones del espacio y medir diferentes ángulos, distancias, áreas y volúmenes con exactitud. Este análisis más profundo, nos va a permitir reconocer de forma más exacta la relación de la fístula con los esfínteres (57).

### 1.2.5. Tratamiento

#### 1.2.5.1. Principios básicos

Los principios básicos del tratamiento de las fístulas perianales son la curación del paciente preservando al máximo la continencia y evitar la recidiva en la medida de lo posible (58). A lo largo de los años se han descrito muchas técnicas quirúrgicas para la resolución de las fístulas, y esto significa que hoy día aún no hemos encontrado el tratamiento ideal (59).

Existen técnicas quirúrgicas con sección de esfínteres y con preservación de los mismo. Con las técnicas con sección de esfínteres la tasa de curación es mayor pero a costa de aumentar también la incontinencia postquirúrgica, situándose dicha tasa entre el 18-82% (60–62). Estas cifras son tan variables debido a que es un problema que puede pasar desapercibido si no se realiza una anamnesis bien dirigida y a que



## 1. INTRODUCCIÓN

habitualmente no se utilizan en consultas escalas para medir el grado de continencia previo y posterior a la cirugía.

Los factores asociados directamente con la recurrencia incluyen las fístulas complejas (63), la extensión en herradura, la cirugía previa de la fístula (60), la falta de localización del OFI (42,60,63,64) y el factor cirujano (63).

Las alteraciones de la continencia anal tras la cirugía preocupa más al paciente que la posibilidad de recidiva, como así demuestran Ellis et al. en un estudio publicado en 2010 (65). Diversos autores han estudiado cuáles son los factores de riesgos asociados a mayor tasa de incontinencia tras la cirugía. En diferentes estudios han concluido que son el sexo femenino, la edad avanzada, la paridad, el número de cirugías anorrectales previas, los trayectos anteriores, los OFIs altos y los trayectos verticalizados (60,66–68), la incontinencia previa y la hipotonía esfinteriana (63,67). Incluso *R Sjödahl* (69) reportó un escoré para seleccionar pacientes para una fistulotomía teniendo en cuenta el tipo de fístula, la función esfinteriana y el hábito evacuatorio.

Por todo lo dicho, algunos autores consideran que deberíamos detectar las lesiones de los esfínteres antes de la cirugía mediante una ecografía endoanal y midiendo las presiones del canal anal (62). Con esta evaluación prequirúrgica y teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente, podríamos decidir la técnica mejor para cada caso valorando el riesgo incontinencia-recidiva.

### 1.2.5.2. Técnicas quirúrgicas

#### 1.2.5.2.1. Técnicas con sección de esfínteres

- **Fistulotomía**

Consiste en la puesta a plano de todo el trayecto fistuloso con sección de la musculatura esfinteriana externa e interna que se encuentre por debajo del mismo desde el OFE hasta el OFI. Es la técnica más utilizada y se considera el "gold standard" para fístulas simples (interesfinterianas o transesfinterianas bajas), en las que se

## 1. INTRODUCCIÓN

reportan unas tasas de curación de hasta un 90% (42). En un estudio prospectivo multicéntrico del 2016 se reporta un riesgo de incontinencia mínimo cuando la fistulotomía es utilizada en pacientes seleccionados (70). Sin embargo, tradicionalmente las tasas de incontinencia tras fistulotomía se sitúan entre un 18% y un 50% cuando se incluye el ensuciamiento (37,60,71,72). Con el fin de evitar lesiones en el aparato esfinteriano, la fistulotomía en aquellas fístulas que engloben una parte importante del EAE puede ser realizada en dos tiempos (73).

- **Fistulectomía**

La fistulectomía es la resección de todo el trayecto fistuloso con sección de la musculatura esfinteriana externa e interna que se encuentre por debajo del mismo desde el OFE hasta el OFI. Está prácticamente abandonada porque se ha comprobado que necesita mayor tiempo de curación y produce mayor lesión de los esfínteres, con tasas de recidivas similares (74,75) .

- **Sedal cortante**

Es la colocación de un sedal produciendo una tensión entre el mismo y el tejido que engloba, que hay que apretar a intervalos regulares para conseguir una sección progresiva de la musculatura con una fibrosis progresiva que en teoría limite el daño al aparato esfinteriano y por ende la continencia. Es una técnica sencilla pero que necesita reajustes periódicos, en ocasiones bajo anestesia y que requiere un largo periodo para la curación (76). Además, sus tasas de recurrencias y de incontinencia postoperatoria son similares a la de la fistulotomía (77–79).

### 1.2.5.2.2. Técnicas preservadoras del esfínter

- **Colgajo de avance rectal**

Esta técnica fue descrita por Noble (80) a principios del siglo XX, con posteriores modificaciones (81,82). La técnica quirúrgica actual consiste en identificar y desbridar o reseca el OFI, suturar el defecto resultante y cubrirlo con un colgajo bien vascularizado de mucosa y submucosa rectal, incluyendo parte o todo el espesor del

## 1. INTRODUCCIÓN

EAI. Además, se realiza la exéresis o curetaje del trayecto extraesfinteriano.

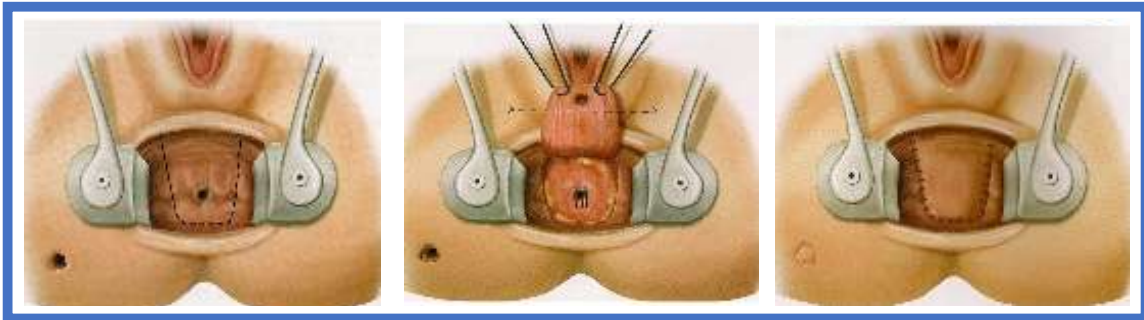


Figura 10: Colgajo de avance mucoso. Ilustración de Prof. David Jayne, Universidad de Leeds.

Es una buena opción para tratar FASEs y FATEs altas o incluso bajas en pacientes con alto riesgo de incontinencia, pero puede presentar dificultad técnica en las fístulas recurrentes, con importante tejido cicatricial. En estos casos se puede realizar un colgajo de avance anocutáneo desplazando la piel perianal al interior del canal anal, aunque esto ha obtenido peores resultados (83,84).

La tasa de curación de las fístulas complejas con esta técnica varía entre el 65-93% (85). *Van Koperen et al.* (42,86) evaluaron en dos estudios los resultados del colgajo de avance a largo plazo y concluyeron que tras 76 meses de seguimiento la recurrencia fue del 21% y la incontinencia en forma de ensuciamiento del 40%. En otros estudios las tasas de incontinencia resultantes son menores (0-23%) (87,88). De cualquier modo, estos datos son importantes ya que, aunque se considera una técnica preservadora de esfínteres, no está exenta de presentar incontinencia como efecto adverso. Puede que esto se deba a la necesidad de dilatación anal para lograr una buena exposición del campo quirúrgico, o a que se puede alterar la función del EAI cuando se usan colgajos de espesor completo.

Para mejorar los resultados del colgajo de avance se han probado varias modificaciones técnicas. Entre ellas, la utilización de un sedal laxo para el tratamiento de la sepsis previo al colgajo de avance. Con esto *Van der Hagen et al* (89) obtuvieron un resultado positivo en 25 de 26 pacientes, pero en otros estudios no encuentran mejores resultados, mostrando tasas de curación del 63% frente al

## 1. INTRODUCCIÓN

67% cuando no se usa (90). Otra modificación propuesta por algunos autores ha sido su combinación con fibrina, lo que tampoco ha supuesto una mejora de la técnica, encontrando algunos estudios incluso peores resultados con esta asociación (86,91).

- Ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso (LIFT)

Técnica inicialmente descrita por *Matos et al* (92) en 1993 y posteriormente modificada en 2007 por *Rojanasakul et al* (93).

Consiste en disecar el trayecto fistuloso en el espacio interesfinteriano, ligarlo y seccionarlo, legar el trayecto remante y extirpar el OFE.

La tasa de curación varía en los diferentes estudios entre un 60% y 80% aproximadamente (94–97). En un estudio publicado por *Liu et al.* (98) en 2013, relacionan el éxito de la técnica con la longitud del trayecto interesfinteriano, encontrando un 85% de curaciones para trayectos  $\leq 3$ cm frente a un 48% en los más largos de manera estadísticamente significativa.

En las series publicadas no se describen alteraciones de la continencia postoperatoria asociadas a este procedimiento (94,95,99).

- Colocación de tapón o Plug

Un tapón o plug tiene forma cónica. Se introduce en el trayecto fistuloso tras legarlo y se fija al OFI. Se trata de una matriz acelular que al colocarlo en una fístula perianal cierra el OFI y en el trayecto fistuloso actúa como andamio para la regeneración tisular. Así posteriormente será sustituido por el tejido conectivo cicatricial del propio paciente.

El primer tapón comercializado fue el Surgisis®, compuesto por submucosa de intestino delgado de cerdo liofilizada. En 2006 *Johnson et al* (100) reportaron un 87% de éxito a los tres meses usando esta terapia, aunque estos resultados no se han vuelto a reproducir en otros estudios (101–105).

Posteriormente se comercializó otro plug sintético bioabsorbible, Gore Bio-A fístula plug (Gore Medical, Flagstaff, AZ,

## 1. INTRODUCCIÓN

EEUU). Inicialmente mostró resultados prometedores, con tasas de curación entre el 69% y el 72% (106,107), aunque en estudios posteriores no se supera el 49% de éxito (108), alertando algunos autores como *Favreau et al* (109) y *De la Portilla* (110) sobre tasas de éxito muy inferiores.

Uno de los factores que parece influir en la tasa de curación del plug es la longitud del trayecto. Así *McGee et al* (111) trata a 42 pacientes clasificados en dos grupos, los que tienen trayecto fistuloso mayor de 4 cm o menor. El primer grupo tuvo una tasa de éxito 3 veces mayor que el segundo grupo ( $p=0.004$ ).

Si bien la colocación del tapón es un procedimiento bien tolerado y que no afecta a la continencia anal, en las diferentes publicaciones se reportan importantes tasas de abscesos y de migración del plug, que conllevan al fracaso del tratamiento (103–105). Se ha estudiado si la colocación de sedal previo para tratar la sepsis mejora los resultados del plug, y parece que esto no es un factor determinante (112).

Actualmente se considera que la colocación de un plug es un método relativamente inefectivo para el tratamiento de la fístula anal, por lo que no puede recomendarse como tratamiento de primera línea. Podría ser considerado como una opción en pacientes con fístulas complejas de largo trayecto.

- Sellantes biológicos

En los últimos años, en la búsqueda de técnicas menos invasivas, se han desarrollado materiales biocompatibles que sirven de sellantes para el tratamiento de la fístula perianal. Al inicio de los años 90 empiezan a aparecer las primeras publicaciones de su uso (113). Los sellantes ocluyen el trayecto fistuloso y estimulan la migración, proliferación y activación de fibroblastos y células pluripotenciales que sirven de matriz para el crecimiento tisular (114).

Se han utilizado diferentes tipos de sellantes:

- Pegamento de fibrina (Tissucol<sup>®</sup>): compuesto de fibrinógeno, trombina e iones de calcio que una vez combinados forman un

## 1. INTRODUCCIÓN

coágulo de fibrina que sella físicamente el trayecto fistuloso. El coágulo se va degradando mediante fibrinólisis mientras se inicia el proceso de cicatrización del tejido para sellar permanentemente el trayecto (115).

- Fibrina autóloga enriquecida con factores derivados de las plaquetas (116,117). Las plaquetas disponen de mediadores que actúan en los mecanismos de la inflamación y reparación, como son factor tisular de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores de crecimiento derivados de los fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF). Con la estimulación de todos estos factores desde los alfa-gránulos, las plaquetas juegan un papel central en todos los estadios de la inflamación y, consecuentemente, en la reparación de tejidos. En los últimos años se ha postulado el sellado con plaquetas ricas en fibrina para el tratamiento de la fístula anal criptoglandular. En un primer estudio llevado a cabo por *van der Hagen et al.* (118), se trataron 10 pacientes con fístulas transesfinterianas medias o altas con plasma autólogo rico en plaquetas y colgajo de avance de la mucosa. Tras un periodo de seguimiento medio de 26 meses se obtuvo una tasa de curación del 90% sin trastornos de continencia. En estudios posteriores (119) en los que se trata a los pacientes solo con sellado con PRFG y cierre del OFI, la tasa de éxito lograda es del 40%, sin alteración de la continencia.
- Albúmina bovina con glutaraldehído (BioGlue®) (120–122)
- Cianocrilatos (Glubran®): N-butil-2-cianoacrilato (123).

Al igual que las técnicas previamente descritas, en los diferentes estudios publicados existe gran disparidad de resultados en cuanto a tasas de curación, oscilando entre un 14-86% (119,124–126), cifras que descienden cuando se aumenta el tiempo de seguimiento (127), reportando algunos estudios recidivas de hasta el 90% (128).

Todos los estudios coinciden en que los sellantes no alteran la función esfinteriana, además de reportar muy pocos efectos adversos entre los que se encuentra la aparición de absceso

## 1. INTRODUCCIÓN

postoperatorio (122). Por todo esto, y al ser una técnica muy bien tolerada por el paciente, el uso de sellantes se convierte en una alternativa razonable en determinados casos, sobretodo en fístulas complejas.

- Tratamiento con células madres autólogas

El tratamiento con células madres autólogas está en desarrollo en diferentes campos de la medicina. Las que se utilizan para el tratamiento de la patología fistulosa son las células madre autólogas derivadas de tejido adiposo (ASCs) y se obtienen por Lipofilling del propio paciente. El Dr. García Olmo, pionero en el uso de las células madre en la enfermedad fistulosa perianal, publicó un primer caso de una paciente con EC con una fístula rectovaginal refractaria. Inyectaron células madre cerca del OFI tras cierre del mismo y un colgajo de avance vaginal. A los 3 meses de seguimiento no presentó recidiva (129).

En la fístula criptoglandular, este mismo grupo ha publicado un ensayo clínico recientemente (130), en el que tratan a 44 pacientes dividiéndolos en 2 grupos: inyección de 100 millones de ASCs asociado a pegamento de fibrina (grupo A), sólo pegamento de fibrina (grupo B). Los resultados obtenidos a los 2 años de finalizar el tratamiento fueron una tasa de curación en el grupo A del 50% y en el grupo B del 26,3%, concluyendo que la aplicación de ASCs pueden favorecer la curación sostenida a largo plazo de la fístula.

- Ablación mediante láser

En 2011 *Wilhelm* (131) reportó una nueva fuente de láser de diodo con una sonda de emisión radial para obliterar el trayecto de la fístula, a diferencia de los láseres anteriores utilizados en coloproctología, como el láser de granate de aluminio e itrio dopado con neodimio (YAG) (132) o el láser de CO 2 (133) donde se utilizó energía lineal. Dicha técnica se denomina FiLaC™ (fistula laser closed). Se trata de una fibra milimétrica que en su punta dispara el rayo de luz en 360°. Se debe legar el trayecto fistuloso. Posteriormente, se introduce la punta de la sonda hasta el OFI y se

## 1. INTRODUCCIÓN

va disparando de forma continua al tiempo que se retira la sonda lentamente hasta llegar al OFE. Finalmente se cierra el OFI con punto transfixiante. Esta técnica está indicada en las fístulas complejas, sin colecciones asociadas y con un solo trayecto (134). Como en todas las modalidades de tratamiento expuestas, tiene unos resultados prometedores iniciales, aunque en publicaciones más recientes la tasa de curación baja al 44% (135). No se han reportado casos de incontinencia, pero sí algunos de abscesos como efecto adverso de la terapia.

- VAAFT: Tratamiento de la fístula anal video-asistido

Se trata de un dispositivo compuesto por un fistuloscopio rígido con un canal de trabajo y otro de irrigación. Permite el diagnóstico de la fístula (se introduce a través del OFE y se identifica el OFI, trayectos secundarios y cavidades interpuestas) y su tratamiento mediante destrucción de los trayectos con electrocauterio, retirada de los restos necróticos con irrigación continua y finalmente cierre del OFI con sutura, colgajo de avance o endograpadoras. *Meinero et al* (136) fueron los primeros en reportarlo en 2011, en un estudio con 98 pacientes en el que obtienen una tasa de curación del 87% a los 6 meses de seguimiento. Años después, se publica un metaanálisis y revisión sistemática en la que siguen reportando bajas tasas de recurrencia (17,7%), y escasa morbilidad de la técnica (4,8% de complicaciones), sin incontinencia asociada (137). Sin embargo, una desventaja importante que presenta la terapia es su alto coste (entre 5000 – 9000€ el kit).

### 1.3. ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL

La EC pertenece al grupo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), del que también forman parte la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada. Estas tres entidades comparten una etiopatogenia desconocida, un curso crónico y se caracterizan por presentar una inflamación a diferentes niveles del tracto digestivo con manifestaciones



## 1. INTRODUCCIÓN

clínicas heterogéneas. En concreto, la EC puede afectar de forma segmentaria y transmural a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano.

La etiología de la EC es aún desconocida, si bien se postula multifactorial, incluyendo una predisposición genética acompañada por una fuerte influencia de factores ambientales. Un concepto ampliamente aceptado en la patogenia de la EC es la reacción anormal del sistema inmune de la mucosa contra antígenos producidos por microorganismos que normalmente residen en el intestino. Fisiopatológicamente, la enfermedad provoca una disfunción del sistema inmune, con un desequilibrio entre la producción local de citoquinas proinflamatorias a nivel de la mucosa, en detrimento de la producción de aquellas anti-inflamatorias, con lo que se produce a nivel local, una inflamación transmural discontinua del tracto digestivo (138). Aunque el proceso no se conoce en su totalidad, parece dominar una respuesta Th1, con predominio de TNF-alfa como mediador de la inflamación.

Una clasificación de la EC muy difundida fue la que se creó tras el Congreso Mundial de Gastroenterología de Viena de 1998 (Clasificación de Viena, 2000), considerando tres variables: edad del diagnóstico, localización de las lesiones en el tracto digestivo y patrón evolutivo (139). Tras su aplicación en la práctica clínica se realizaron algunas modificaciones que quedaron reflejadas en la clasificación de Montreal (140) (Tabla 1).

## 1. INTRODUCCIÓN

Clasificación Montreal	
Edad del diagnóstico (A)	A1 ≤ 16 años A2 17 - 40 años A3 > 40 años
Localización (L)	L1 Ileal L2 Colónica L3 Ileocolónica L4 Compromiso alto aislado *
Comportamiento (B)	B1 No penetrante, no estenosante B2 Estenosante B3 Penetrante p Enfermedad perianal **
*L4 puede ser sumado como un “modificador” a las otras localizaciones cuando coexistan.	**p es un modificador que puede sumarse a los otros cuando existe enfermedad perianal concomitante.

Tabla 1: Clasificación fenotípica de la enfermedad de Crohn (Modificación de Montreal) (140).

Con el término de **enfermedad de Crohn perianal (ECPA)** se hace referencia a las complicaciones perianales de la EC, y supone una entidad clínica con entidad propia, al presentar curso evolutivo en ocasiones independiente del curso evolutivo que sigue la enfermedad luminal. Por esto, en la clasificación de Montreal se le añade al comportamiento (B) la letra “p” si el paciente presenta clínica perianal asociada.

Las alteraciones perianales se asocian con una enfermedad intestinal más agresiva, mayor necesidad de corticoides y mayor presencia de manifestaciones extraintestinales (141,142).

Estas manifestaciones pueden aparecer al mismo tiempo que la EII o preceder a los síntomas intestinales, lo que puede dificultar el diagnóstico. La afectación perianal puede ser la primera manifestación de la EC hasta en el 20-36% de los pacientes y en algunos casos precede a la aparición de la EII incluso años (143,144). La presencia de lesiones de repetición, ulceradas o lesiones coexistentes de diferentes tipos pueden ponernos en alerta ante una posible ECPA (145). También es característico la localización lateral de

## 1. INTRODUCCIÓN

las fisuras, múltiples orificios fistulosos en la enfermedad fistulosa y escasa o nula sintomatología a pesar del llamativo aspecto de las lesiones (146).

Es difícil precisar la prevalencia de la ECPA en la EC. Los datos más recientes reflejan cifras entre el 15 y el 40% (147). Además, varía en función de la localización de la enfermedad. Así, las fístulas perianales se presentan en el 12% de los pacientes con EC ileal aislada, en el 15% con enfermedad ileocólica, en el 41% con enfermedad del colon sin afectación del recto y en el 92% con EC del colon con afectación rectal (148).

La etiología de la ECPA también es desconocida, aunque se ha identificado un gen en el cromosoma 5 que puede condicionar la EC (149).

### 1.3.1. Lesiones perianales en la enfermedad de Crohn

En la ECPA pueden aparecer diversas lesiones, que se agrupan en 3 tipos (150):

- Primarias: son manifestaciones directas de la EC, como las fisuras anales y las úlceras cavitadas.
- Secundarias: son complicaciones mecánicas o infecciosas de las primarias, como los colgajos cutáneos, los abscesos, las fístulas perianales y rectovaginales y la estenosis anal.
- Concomitantes: son lesiones casuales. Hacen referencia a cualquiera de las anteriores por otra etiología u otras lesiones como por ejemplo las hemorroides.

Según diferentes estudios podríamos estimar la frecuencia con que aparecen las manifestaciones de la ECPA (tabla 2) (143,144,151–155):

## 1. INTRODUCCIÓN

Lesión	Frecuencia
Colgajos	30-40%
Fisuras	21-35%
Abscesos perianales	23-62%
Fístulas perianales	6-34%
Fístulas rectovaginales	5-10%
Estenosis anorrectales	5-10%
Úlceras cavitadas	2-12%
Hemorroides	2-7%
Carcinomas anales	0-1%

Tabla 2: Frecuencia de las distintas lesiones perianales en la EC (143,144,151–155).

- **Colgajos cutáneos**

Son las lesiones más frecuentes de la ECPA. Se producen por linfedema secundario a obstrucción linfática. La Asociación Americana de Gastroenterólogos (AGA) los clasifica en 2 tipos: Tipo 1, son grandes, edematosos, cianóticos y duros. Surgen típicamente de una fisura anal curada o de una úlcera. Tipo 2 u “orejas de elefante”, son planos, anchos o estrechos, y blandos.

En general son persistentes pero benignos, y aumentan su tamaño y edematización en brotes agudos de la EC, cuando coexiste inflamación intestinal (156).

La AGA recomienda evitar tratamiento quirúrgico de las lesiones tipo 1 por problemas de cicatrización, y sólo considera la escisión cuando las lesiones tipo 2 supongan un problema de higiene personal y no haya enfermedad activa rectal.

- **Fisuras**

Las fisuras en la EC suelen ser indoloras y no asociadas a hipertonia esfinteriana. Si el paciente padeciera dolor, habría que sospechar alguna complicación infecciosa como absceso o fístula. En general son de base ancha y aunque lo más frecuente es la localización en rafe posterior, pueden aparecer en cualquier localización de la circunferencia anal, y hasta en un tercio de los casos son múltiples (157). En caso de que una fisura en EC produzca dolor,

## 1. INTRODUCCIÓN

se asocie a hipertonia esfinteriana, se haya descartado absceso y en ausencia de actividad rectal, podría realizarse una esfinterotomía lateral interna con relativa seguridad (158,159).

- **Úlceras cavitadas**

Están relacionadas con la actividad de la enfermedad luminal, asociándose a proctitis en el 75-96% de los casos. Son úlceras profundas, dolorosas, que pueden llegar a destruir los esfínteres. Su tratamiento es el de la enfermedad intestinal (145,151).

- **Abscesos**

Son la principal causa de dolor en los pacientes con ECPA. Su origen puede ser criptoglandular o bien surgir como complicación de una fisura o úlcera penetrante, y habitualmente son la antesala a la formación de una fístula. Alrededor del 78% suelen ser abscesos simples mientras que el 22% son complejos y en herradura (160). Su tratamiento es el drenaje con catéteres Pezzer, dejando un setón sólo si se identifica un trayecto fistuloso, y añadiendo antibiótico sólo en el caso de abscesos complejos o en pacientes de riesgo por su inmunosupresión, diabetes o celulitis extensa (grado de recomendación A, nivel de evidencia II) (161).

- **Fístulas**

Es la segunda lesión en frecuencia y la más importante de la ECPA, debido a las dificultades en conseguir un tratamiento efectivo y la extrema complejidad que pueden llegar a alcanzar.

Ya en 1978, *Hughes* postuló que la etiología de las fístulas en la ECPA es por complicación de una úlcera perianal (162). Aunque no hay que olvidar que los enfermos de EC también pueden presentar fístulas de origen criptoglandular.

En un estudio multicéntrico transversal publicado en 2011 por un grupo español incluyen 2391 pacientes con EC con un tiempo de seguimiento de 12 años y reportan una incidencia acumulada de fístula perianal del 24%, de los cuales la mitad son fístulas complejas (163).

## 1. INTRODUCCIÓN

Estas fístulas suelen ser crónicas e indoloras, a no ser que exista pus a tensión. La mayoría son simples, aunque existe una proporción relativamente alta de fístulas complejas (164,165). Muchas veces aparecen múltiples orificios externos, incluso alejados de la región perianal.

En las mujeres también son frecuentes las fístulas rectovaginales, especialmente si existe afectación rectal. La mayoría son anovaginales, y en el 85% de los casos el orificio fistuloso se origina en la pared anterior del recto o del ano (154). No deben tratarse en presencia de actividad rectal.

También son frecuentes las fístulas en los pacientes con reservorio ileoanal, suponiendo en muchos casos el fracaso del mismo (166,167).

### CLASIFICACIÓN DE LAS FÍSTULAS DE LA ECPA

Existen diferentes sistemas de clasificación. Una de las primeras fue propuesta en 1978 por Hughes del grupo de Cardiff: clasificación de Hugues-Cardiff. En ella se evaluaba la presencia o no de úlcera, fístula y estenosis, junto con la presencia de enfermedad intestinal, patología anal asociada y actividad de las lesiones (162). Esta clasificación es muy conocida pero poco práctica para su uso de rutina.

La clasificación de Parks (ya descrita en el apartado 1.2.3), es el sistema más preciso anatómicamente, y considera 5 tipos de fístulas según su relación con los esfínteres: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana (35). Sin embargo, esta clasificación no aporta información sobre la complejidad de la fístula o la presencia de proctitis.

En 2003, la AGA propuso una clasificación más sencilla identificando las fístulas como simples o complejas (147):

- Fístula simple: fístula baja (superficial, interesfinteriana o transesfinteriana baja), con un único OFE, sin evidencia de absceso (no dolor ni fluctuación) y sin actividad rectal.
- Fístula compleja: aquella que es alta (inter o transesfinteriana alta, supra o extraesfinteriana) o con

## 1. INTRODUCCIÓN

presencia de múltiples OFEs, signos que sugieran abscesificación, trayecto rectovaginal, estenosis anorrectal o una EC activa en el recto.

Para esta clasificación es necesario un examen físico del área perianal y una evaluación endoscópica.

- **Estenosis**

La estenosis se produce debido a la intensa fibrosis extramucosa que generan los abscesos de repetición, las fístulas crónicas o las úlceras cavitadas.

Hay 2 tipos: anulares y cortas (< 2 cm) o tubulares y largas. Es más frecuente que aparezcan en recto que en ano. Pueden ocasionar dificultad para la defecación, urgencia, tenesmo e incluso incontinencia, aunque esto sólo ocurre en etapas muy avanzadas, generalmente no ocasionan clínica.

El tratamiento consiste en la dilatación bajo anestesia, bien digital, con tallos de Hegar o con balón neumático, y debe realizarse con extremo cuidado. Están descritas la aparición de fístulas o abscesos secundarios a las mismas en un 18% de los casos (168).

- **Hemorroides**

No son una lesión característica de los pacientes con EC. Tienen una baja incidencia. En caso de padecerlas el tratamiento debe ser conservador por el riesgo de complicaciones que conlleva su tratamiento quirúrgico (169).

- **Cáncer de ano**

Su incidencia no alcanza el 1% y se originan en trayectos fistulosos crónicos o sinus persistentes. Se han descrito carcinomas epidermoides, carcinomas basocelulares y adenocarcinomas (155,170). El tratamiento debe seguir los principios oncológicos convencionales

### 1.3.2. Diagnóstico de las fístulas en la enfermedad de Crohn perianal

#### 1.3.2.1 Exploración física y pruebas complementarias

- **Exploración física perianal**

Se debe realizar una exploración de la región perianal minuciosa, para identificar el tipo de lesiones y la gravedad de las mismas. Ya que la ECPA puede ser la primera manifestación de la EC, debemos sospecharla siempre que veamos lesiones con características típicas de ECPA, como fisuras asintomáticas, múltiples o muy profundas, fístulas con varios OFEs o muy alejados del margen anal y/o la coexistencia de varias lesiones perianales (165). Según los hallazgos se deberá valorar realizar una exploración bajo anestesia.

- **Exploración bajo anestesia (EBA)**

Es la técnica de elección cuando se realiza por cirujanos expertos y es uno de los pilares del diagnóstico de la ECPA. Tiene una sensibilidad superior al 90% para identificar y definir los trayectos fistulosos y las cavidades asociadas si existen (171), y además nos permite drenar posibles focos sépticos, colocar/cambiar sedales, tomar biopsias y realizar rectoscopia. Ante un paciente con dolor en el que sospechemos la existencia de un absceso, la EBA no debe retrasarse en espera de otra prueba de imagen (172).

- **Endoscopia**

Debe realizarse de manera sistemática una valoración del recto mediante endoscopia, porque la existencia de proctitis asociada, como se verá más adelante, condicionará el tratamiento de la ECPA. La presencia de proctitis se asocia a menor tasa de curación de las fístulas y mayor necesidad de proctectomía (173).

Del mismo modo es importante conocer el estado de inflamación del resto del intestino, ya que el primer paso en el tratamiento de la ECPA es el tratamiento sistémico, siendo en muchos casos este tratamiento suficiente



## 1. INTRODUCCIÓN

para mejorar la sintomatología perianal. El índice de actividad más utilizado en la EC es el Crohn's Disease Activity Index (CDAI).

- **Técnicas de imagen**

Las técnicas de imagen de mayor utilidad para el estudio de la ECPA son la RMN y la EEA. La fistulografía y la tomografía computarizada tienen baja rentabilidad diagnóstica.

La RMN tiene gran precisión en el diagnóstico de abscesos pélvicos y trayectos fistulosos complejos (174,175). Además, es capaz de diferenciar entre fibrosis y tejido de granulación activo (171). Existen varias clasificaciones de las fístulas perianales que se basan en índices radiológicos medidos por RMN. El más utilizado es el índice de *Van Assche et al*, que combina características anatómicas de los trayectos fistulosos y hallazgos radiológicos relacionados con la inflamación de la fístula (176).

A su vez, la EEA, con una precisión similar a la RMN, permite identificar abscesos ocultos, trayectos fistulosos, localizar el OFI, valorar la integridad del aparato esfinteriano y ofrece datos indirectos de enfermedad inflamatoria (engrosamiento de la pared del canal anal) (177,178). En caso de estenosis de canal anal se puede recurrir a la ecografía transperineal o transvaginal en mujeres.

En un estudio prospectivo que compara la RMN, la EEA y la EBA para el diagnóstico de la ECPA, se obtuvo una sensibilidad del 87%, 91% y 91% respectivamente, y combinando la EBA con la RMN o la EEA se alcanzó una precisión diagnóstica del 100% (171). Así, en la práctica, la EBA, la RMN y la EEA deben complementarse para una correcta valoración de la ECPA y poder establecer el tratamiento médico-quirúrgico más adecuado.

Otro aspecto importante de las técnicas de imagen es su papel en la valoración de la respuesta de la ECPA al tratamiento, ya que la respuesta clínica, definida como el cierre de los OFEs, se acompaña en muchas ocasiones de persistencia de trayectos fistuloso en la RMN o la EEA (176,179,180), y esto es un factor de riesgo de recidiva (181). El seguimiento y la monitorización de las fístulas con RMN o EEA después de comenzar el tratamiento médico, parece mejorar los resultados del dicho tratamiento

## 1. INTRODUCCIÓN

en los pacientes con ECPA, identificando aquellos que deben cambiar su plan terapéutico (182,183).

### 1.3.2.2 Valoración de la actividad

Existen diferentes índices creados con la intención de medir la actividad de la ECPA, lo cual nos servirá para evaluar la eficacia de un tratamiento, así como decidir el momento de interrumpir o cambiar el mismo.

- Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI: Crohn Disease Activity Index): Elaborado por el National Cooperative Crohn's Disease Study Group en 1975 (184). Es el índice más frecuentemente utilizado para medir la actividad de la EC, pero no es útil para valorar la gravedad y actividad de las lesiones perianales, puesto que no está diseñado específicamente para ello. Medir la actividad de la EC tiene un papel importante a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico de la ECPA. El CAI consta de ocho variables, siete clínicas (número de deposiciones, dolor abdominal, estado general, presencia de manifestaciones extraintestinales, ingesta de antidiarreicos, masa abdominal, peso) y una analítica (hematocrito). Para calcularlo se multiplica cada variable por el factor de corrección indicado a la derecha, y posteriormente las ocho variables son sumadas. Los valores oscilan entre 0 y 600, y según los mismos podemos clasificar a los pacientes de la siguiente forma:
  - o Valores inferiores a 150: Remisión de la enfermedad.
  - o Valores entre 151 y 220: Actividad leve.
  - o Valores entre 221 y 450: Actividad moderada.
  - o Valorares superiores a 451: Actividad grave.
- Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease (SES-CD): es un índice endoscópico para valorar la actividad de la EC, que al igual que el CAI, se utiliza en la ECPA previamente a establecer el tratamiento de la misma. Es simple, reproducible y fácil de

## 1. INTRODUCCIÓN

aplicar. Tiene 4 variables: presencia y tamaño de las úlceras, extensión de superficie ulcerada, extensión de superficie afecta y presencia y tipo de estenosis, cada una con una puntuación de 0 a 3. De acuerdo a esta escala, la enfermedad se considera inactiva con 0-2 puntos, actividad leve con 3-6 puntos, actividad moderada con 7-15 puntos y grave con > 15 puntos (185).

- Índice PRO (Patient Reported Outcome): usa medidas de satisfacción, estado de salud o calidad de vida del paciente. La escala PRO-2 utiliza medidas del CDAI (dolor abdominal y frecuencia de las deposiciones), y según la puntuación obtenida la enfermedad se considera en remisión con valores < 8 puntos, actividad leve con 9-14 puntos, actividad moderada con 15-34 puntos y grave con > 35 puntos. El PRO-3 añade al anterior el ítem bienestar general con otro factor multiplicador. Ambos índices se corresponden con el CDAI y son más fáciles de rellenar por el paciente (186).
- Índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI: Perianal Disease Activity Index): fue propuesto por el grupo de estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal de la Universidad de McMaster en 1995 (187). Es un índice sencillo y fácil de manejar, que además de valorar las lesiones perianales, valora su repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Consta de 5 variables, cada una graduada de 0 a 4 puntos. Cuanto mayor sea el PDAI, mayor severidad tendrá la ECPA (Tabla 3).

## 1. INTRODUCCIÓN

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Escapes o manchado	
No escapes	0
Mínimos mucosos	1
Moderados mucosos o purulentos	2
Escapes importantes	3
Incontinencia fecal	4
Dolor/restricción de actividades	
Ausente	0
Leve disconfort, no restricción	1
Moderado disconfort, alguna limitación	2
Marcado disconfort, marcada limitación	3
Dolor y limitaciones severas	4
Restricción actividad sexual	
No restricción	0
Leve restricción	1
Moderada limitación	2
Marcada limitación	3
Imposibilidad para relaciones sexuales	4
Tipo enfermedad perineal	
No enfermedad perineal/ colgajos	0
Fisura anal o desgarros mucosos	1
< 3 fístulas perianales	2
≥ 3 fístulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
Grado de induración	
No induración	0
Mínima induración	1
Moderada induración	2
Marcada induración	3
Fluctuación/ Absceso	4

Tabla 3: Perianal Disease Activity Index (PDAI) (187)

- Índice “Fistula Drainage Assessment Measurede”: En 1999 *Present et al* diseñaron un índice para cuantificar el drenaje fistuloso. Este índice, aunque se acepta en ensayos clínicos, no está validado. Considera una fístula abierta si supura de forma

## 1. INTRODUCCIÓN

espontánea o con presión digital, y valora la respuesta tras iniciar tratamiento médico, clasificándola en:

- Respuesta parcial / mejoría: reducción  $\geq$  50% del número de OFEs con supuración durante al menos dos visitas consecutivas (mínimo 4 semanas)
- Respuesta completa / remisión: cierre completo de las fístulas (ausencia de supuración espontánea o tras la presión digital durante 4 semanas).

El término «fístula cerrada» no es clínicamente correcto, ya que, como hemos señalado anteriormente, las imágenes de la RMN o la EEA han demostrado actividad fistulosa persistente tiempo después de que la fístula deja de drenar (188). Por tanto, sería preferible usar el término «Cese de drenaje»

### **1.3.3. Tratamiento de las fístulas en la enfermedad de Crohn perianal**

El tratamiento de las fístulas de la ECPA debe ser individualizado y como norma general, lo más conservador posible. Antes de indicar cualquier tratamiento siempre debemos conocer la extensión de la actividad inflamatoria luminal, ya que su tratamiento específico mejorará en muchas ocasiones las manifestaciones perianales, valorar la afectación del recto y definir la complejidad de las fístulas. Además, es importante conocer el grado de continencia anal del paciente.

El abordaje es multidisciplinar, con implicación de gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos.

#### **1.3.3.1 Tratamiento médico**

##### Salicilatos y corticoides

Los salicilatos y los corticoides no son adecuados para el tratamiento de la ECPA. Los salicilatos sólo han demostrado algún beneficio de forma

## 1. INTRODUCCIÓN

tópica en determinados pacientes con proctitis (189). Mientras que los corticoides, no solo no están indicados, si no que se asocian a empeoramiento de la ECPA al dificultar la cicatrización de las fístulas, aumentar el débito de las mismas y favorecer la aparición de abscesos (190).

### Antibióticos: metronidazol y ciprofloxacino

A pesar de la escasa evidencia en su papel como monoterapia en el cierre de las fístulas, los antibióticos siguen indicados y recomendados para el control de la sepsis perianal (191). Son tratamiento de primera línea como tratamiento coadyuvante en las fístulas, utilizados junto con la cirugía (drenaje quirúrgico si es necesario) o como terapia puente al tratamiento médico biológico (192).

En diferentes estudios se ha observado la utilidad de ambos antibióticos, obteniendo incluso el cierre completo de las fístulas a las 6-8 semanas, aunque con alta tasa de recidiva precoz al disminuir o suspender el tratamiento (172,190,193–195). Además, los efectos secundarios que provocan y la aparición de resistencias, hacen que no tengan indicación de forma crónica (196).

Se ha comprobado que tanto el tratamiento con tiopurinas (197) como con anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ) (198,199) son más eficaces en combinación con estos antibióticos que en monoterapia.

### Inmunosupresores:

- Tiopurinas (Azatioprina / 6-mercaptopurina)

No hay ensayos clínicos controlados que tengan como objetivo primario valorar la eficacia de estos fármacos en el ECPA. En un metaanálisis de 1995 sobre las tiopurinas en la EC, se encontró como hallazgo secundario que los pacientes con ECPA que recibieron tiopurinas mejoraron un 54% frente al 21% del grupo placebo (200).

## 1. INTRODUCCIÓN

Estos efectos beneficiosos se han vuelto a evidenciar de forma secundaria en otros dos metaanálisis posteriores (201,202).

La guía de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) no recomienda el uso de tiopurinas en monoterapia para el cierre de fístulas complejas (191). El consenso de Toronto recomienda su uso al iniciar la terapia anti-TNF $\alpha$ , para optimizar los parámetros farmacocinéticos (203).

- Inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrólimus)

Tampoco existen estudios controlados que estudien el tratamiento con ciclosporina para la ECPA. En los años 90, varios estudios ponen de manifiesto que la ciclosporina intravenosa beneficia a los pacientes con EC refractaria y fistulizante. Se reporta incluso el cierre completo de fístulas, efecto que se mantiene en la mayoría de los pacientes al pasar a terapia oral, pero la respuesta se pierde rápidamente con la retirada del fármaco y las complicaciones infecciosas que aparecen limitan su uso a largo plazo (204,205). Otros estudios no controlados más recientes, tienen resultados similares, con una tasa de respuesta inicial en torno al 80%, una respuesta mantenida del 45-55%, pero con recidivas frecuentes al interrumpir el tratamiento (206). En 2005, se realizó un metaanálisis sobre el papel de la ciclosporina en la inducción de la remisión de la EC activa, concluyendo que a altas dosis produce mejoría significativa en los pacientes, pero que a dosis bajas no tenía ningún efecto, además de asociarse a alta tasa de efectos adversos, por lo que no se considera eficaz para el tratamiento de la EC activa y por lo tanto no se justifica su uso en la ECPA (207).

En cuanto al tacrólimus destacan varios estudios, como el de *Lowry et al* (208), en el que se combina tacrólimus con azatioprina con buenos resultados para la ECPA, el de *González Lama et al* (209), que sugiere que el tratamiento a largo plazo obtiene una tasa importante de cierre de fístulas, y el de *Sandborn et al* (210), que se trata de un ensayo clínico (aunque con bajo tamaño muestral) en el que demuestran que es efectivo para mejorar las fístulas, aunque no para su remisión. Todos ellos se analizan en una revisión sistemática

## 1. INTRODUCCIÓN

publicada en 2011 (211), que concluye que el uso de tacrólimus durante 6 meses obtiene una mejoría de las fístulas del 43-57% y una remisión del 10-29% y que los efectos adversos del mismo ceden reduciendo la dosis o retirando el fármaco.

### Terapia con agentes biológicos:

- Terapia con anticuerpos anti-TNF $\alpha$ : infliximad (IFX), adalimumab (ADA)

- Infliximab (IFX)

El Infliximab (IFX) es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para ser empleado en el tratamiento de la EC. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la liberación y posterior unión del factor de necrosis tumoral alfa con sus receptores específicos a nivel de las células diana inhibiendo el proceso inflamatorio (212).

Para la terapia de inducción se recomienda administrar 5 mg/kg de forma intravenosa en 3 dosis, en las semanas 0, 2 y 6. Con esto se obtienen excelentes resultados iniciales, con tasas cercanas al 60% para el cierre de las fístulas, pero con alta recurrencia a las 8-12 semanas tras finalizar el tratamiento (213,214).

Un ensayo clínico controlado publicado en 2004, el estudio ACCENT II (215), confirmó que el 69% de los pacientes tratados con la terapia de inducción de IFX presentaron cierre de las fístulas y demostró que una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas era superior al placebo en la prevención de la recidiva de las mismas a los 12 meses. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes presentan una recurrencia durante el primer año de tratamiento con IFX (105,215). Así mismo se ha visto que esta terapia de mantenimiento reduce el número de hospitalizaciones y de cirugías (216).

Más recientemente se ha publicado un estudio de la Cleveland Clinic con 218 pacientes, donde se compara el tratamiento de las fístulas de la ECPA sólo con cirugía versus inmunomoduladores asociados a cirugía, obteniendo una mejoría clínica del 35,9% en el



## 1. INTRODUCCIÓN

primer grupo frente al 71,3% en el segundo. Concluyen que la terapia biológica tiene un efecto muy positivo como adyuvante a la cirugía en pacientes con fístulas de ECPA (217). En otro estudio de *Bouguen et al* (218) con 156 pacientes, se concluye que alrededor de dos tercios de los pacientes con fístula de ECPA tuvieron cierre de fístula y un tercio de ellos tuvieron recurrencia después de iniciar IFX. La terapia combinada con inmunosupresores, la duración del drenaje con sedal de menos de 34 semanas y el tratamiento a largo plazo con IFX se asociaron con mejores resultados.

En la práctica clínica, el IFX suele utilizarse en combinación con inmunosupresores, antibióticos y tratamiento quirúrgico (203,219–221). La guía de la ECCO recomienda el IFX para la inducción y mantenimiento de la remisión en fístulas perianales complejas en la ECPA (191).

- Adalimumab (ADA)

Existen diversos estudios con conclusiones diferentes en cuanto al efecto del ADA en pacientes con fístulas de ECPA, pero la mayoría de los resultados son positivos, por lo que las guías lo consideran una buena opción de tratamiento (172,203).

En dos ensayos clínicos a corto plazo (4 semanas), el cierre o mejoría de las fístulas ha sido un criterio de valoración secundario, comparando el ADA y el placebo. En el estudio CLASSIC-1 (222) y en el GAIN (223), no se encontraron diferencias significativas entre el ADA y el placebo, pero sólo evaluaron 30 y 42 pacientes con fístulas respectivamente.

En el estudio CHARM (224) se estudian más pacientes con fístulas, 117 de los 778 que se incluyen en el ensayo. Los resultados en cuanto al cierre de las fístulas son del 30% en los pacientes tratados con ADA frente al 13% de aquellos tratados con placebo a las 56 semanas. Asimismo, en el estudio CHOICE (225), donde se analiza la eficacia del ADA en 83 pacientes con fístulas no respondedores a la terapia con IFX, se obtienen resultados similares. En otros estudio españoles también se obtienen buenos resultados

## 1. INTRODUCCIÓN

tras el tratamiento con ADA en pacientes con fístulas de ECPA (226–228).

- Certolizumab

Faltan evidencias para poder recomendar el certolizumab para el tratamiento de la ECPA.

Los resultados extraídos de los estudios PRECiSE 1 y 2 no muestran diferencia significativa entre el certolizumab y el placebo para la inducción de la remisión del cierre de las fístulas de la ECPA (229,230). Posteriormente se ha analizado el subgrupo de pacientes del PRECiSE 2 (n=58) que respondieron a la inducción con el certolizumab, observando buenos resultados en la semana 26 a favor del certolizumab frente al placebo, pero durante el seguimiento esta diferencia desaparecía (231).

- Vedolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina  $\alpha4\beta7$  de administración intravenosa, indicado en la colitis ulcerosa y la EC moderada-grave (232,233). No hay suficiente evidencia para recomendar el vedolizumab en el tratamiento de las fístulas de ECPA (191).

En 2016 el US VICTORY Consortium publica un estudio de la efectividad del vedolizumad en pacientes con EC moderada-grave, e indican que la ECPA es uno de los factores que se asocian a menor respuesta (234). No hay ningún estudio que evalúe directamente el vedolizumab en la ECPA. En el estudio OBSERV-IBD, se incluían 173 pacientes con EC, de los cuales 35 presentaban ECPA; un análisis post-hoc de estos 35 pacientes concluyó que el 42,9% a las 14 semanas y el 34,3% a las 54 estaban en remisión (235). También se realizó una evaluación post-hoc del estudio GEMINI-2, en el que el 12% de los pacientes padecían ECPA. Se obtuvieron resultados a favor del vedolizumab frente al placebo para el cierre de las fístulas, pero sin diferencia estadísticamente significativa (236). El único ensayo clínico (NCT02630966) que se inició para evaluar la eficacia

## 1. INTRODUCCIÓN

del vedolizumab en la ECPA se interrumpió porque no iban a obtener resultados concluyentes debido a la lentitud del reclutamiento.

- Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23, indicado en la EC moderada-grave, en pacientes adultos con mala respuesta otros tratamientos de primera línea. Al igual que el vedolizumab, la evidencia existente es insuficiente para recomendarlo en el tratamiento de la ECPA (191), ya que tampoco existen estudios que lo evalúen específicamente en la curación de la fístula.

Se han obtenido datos indirectos de los estudios UNITI-1 y UNITI-2 (237) y del CERTIFI (238), con resultados aceptables para la inducción de la remisión en pacientes con fístulas de ECPA, aunque no estadísticamente significativo. Para mantener la remisión de la enfermedad no se ha encontrado diferencias entre el ustekinumab y el placebo (239). Un estudio retrospectivo español incluye 116 pacientes con EC, de los cuales 18 tenían ECPA y de éstos el 61% mejoraron tras iniciar tratamiento con ustekinumab (240)

### 1.3.3.2 Tratamiento quirúrgico

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son reducir los procesos sépticos de origen perianal y el cierre de la fístula, todo ello evitando el daño esfinteriano y la consiguiente incontinencia y realizando el mínimo indispensable número de cirugías. A este tratamiento quirúrgico hay que asociarle un tratamiento médico, ya que se ha demostrado que un enfoque terapéutico combinado es muy eficaz para combatir la ECPA (241,242). Obviamente, el drenaje de abscesos y la colocación de sedales es importante antes de iniciar fármacos anti-TNF $\alpha$ , para evitar complicaciones sépticas y mejorar los resultados del tratamiento.

## 1. INTRODUCCIÓN

- **Tratamiento quirúrgico urgente**

El tratamiento quirúrgico urgente se reserva para el control de la sepsis perianal. Cuando aparece un absceso debe realizarse un drenaje del mismo, junto a la colocación de sedal laxo, sólo si se evidencian ambos orificios fistulosos. De este modo se mantiene permeable el trayecto fistuloso y evitamos la formación de nuevos abscesos (243), con lo que también evitamos la necesidad de realizar nuevas incisiones, con el consiguiente beneficio para la función esfinteriana. En esta situación es recomendable asociar tratamiento antibiótico, especialmente en aquellos pacientes con medicación inmunosupresora o corticoides. La presencia de abscesos múltiples o profundos asociados a proctitis severa, condiciona una evolución tórpida que puede obligar a una derivación fecal mediante un estoma, preferiblemente una ileostomía, para el control de la sepsis perianal (244).

- **Tratamiento quirúrgico electivo**

El tratamiento quirúrgico electivo en las fístulas de la ECPA se establecerá en función de:

- El tipo de fístula al que nos enfrentemos: fístula simple vs fístula compleja
- La presencia de proctitis. Antes de indicar una cirugía debemos evaluar el estado del recto, puesto que la existencia de proctitis debe limitar la cirugía agresiva.
- La actividad inflamatoria del resto del intestino, debiendo asociar un tratamiento médico adecuado a cada caso.
- El antecedente de cirugías previas que hayan podido dejar secuelas anatómicas y/o funcionales en el aparato esfinteriano, y que pueden incrementar la dificultad técnica de una nueva cirugía.

Las fístulas simples, con un único OFE, un trayecto bajo y sin proctitis asociada, pueden ser tratadas mediante fistulotomía, con una tasa de curación inicial que va del 27% al 95% y una tasa de recidiva que oscila entre

## 1. INTRODUCCIÓN

el 5% y el 41% en diferentes estudios (151,165,245,246). Aunque se ha reportado que esto puede ocasionar problemas de continencia hasta en el 21% de los pacientes (153,247) , por lo que una fistulotomía sólo se debe llevar a cabo en casos muy seleccionados. Si existe proctitis activa, la tasa de éxito de una fistulotomía es inferior al 30% (248), y la curación de la herida puede ser muy tórpida, por lo que la mayoría de los autores coinciden en que colocar un sedal laxo es la mejor opción en estos casos.

Otras técnicas que pueden utilizarse en las fístulas sencillas, con muy poca frecuencia, son el colgajo de avance rectal o el LIFT, que se reservan para cuando hay riesgo de incontinencia o proctitis muy limitada (219).

En distintos estudios del colgajo de avance, como una alternativa siempre que no haya proctitis, se comunican buenos resultados en el 50-80% de los casos, con tasas de recidivas del 20-50% (249–251). La guía de la ECCO del 2020 lo considera una opción terapéutica en estos pacientes (252). En una revisión sistemática del 2010 sobre esta técnica (253), informan de tasas de éxito del 64% y problemas de continencia en el 9,4%. En otra revisión sistemática más reciente, del 2017, se identificaron 11 estudios retrospectivos que reportaron datos de 135 pacientes con fístula de ECPA tratados con un colgajo de avance(254). La tasa de éxito combinada fue del 66 %. Sin embargo, las definiciones de éxito y la duración del seguimiento fueron muy variables, los resultados fueron heterogéneos y el nivel general de evidencia fue bajo. En la práctica clínica, realizar un colgajo de avance en un paciente con EC es algo anecdótico.

También se ha reportado el empleo del LIFT en pacientes con fístulas de ECPA. En un estudio prospectivo en el que se realizó un LIFT a pacientes con fístulas de ECPA (n = 15), se obtuvo una tasa de curación en el 67 % de los pacientes y ninguno de ellos desarrolló incontinencia fecal, con un seguimiento de 12 meses (255). Aunque, aun en manos expertas, está cirugía en pacientes con EC es técnicamente muy complicada.

En las fístulas complejas, el sedal laxo suele ser la técnica empleada de entrada en la mayoría de los casos (256,257), con lo que se previene la formación de abscesos, se evitan amplias heridas quirúrgicas y se conserva la función esfinteriana. Cuando coexiste afectación rectal, que al aparecer

## 1. INTRODUCCIÓN

una fístula compleja es muy frecuente, sería el sedal, junto con el tratamiento médico, la terapia definitiva. Cuando no hay actividad inflamatoria, el sedal supone un tratamiento puente antes de emplear otras terapias, como puede ser el uso de células madre.

El momento de retirar el sedal es una cuestión en aun no está bien definida. Estudios recientes, concluyen que retirar el sedal después de la inducción completa de IFX (241) o después de al menos 5 dosis de IFX (258), tiene mayor duración del efecto y menor tasa de recurrencia.

En pacientes con fístulas de ECPA refractarias a todo tratamiento médico y quirúrgico, puede ser necesario realizar un estoma temporal. Incluso en pacientes con fístulas complejas con abscesos incontrolables, sepsis recurrente, proctitis refractaria o estenosis anal, habrá que realizar una proctectomía con estoma permanente, como última opción (173).

- **Terapia celular con células madre**

Dependiendo de la fuente de procedencia de las células madre, podemos dividir las en hematopoyéticas o mesenquimales, y además pueden tener distinto origen, alogénico (obtenidas de una persona distinta al paciente) o autólogo (obtenidas del propio paciente).

La forma más frecuente empleada en el tratamiento de las fístulas de la ECPA son células madre mesenquimales (CMM) obtenidas a partir de tejido adiposo alogénico administrándolas de forma local en el trayecto de la fístula, ya que de esta manera existen menos efectos adversos y la obtención tiene menor morbimortalidad en comparación con el resto de métodos. Las células de origen hematopoyético, hasta hoy, tienen un número relativamente elevado de efectos adversos que no las convierten en una opción aceptable en el tratamiento de estas complicaciones.

Las CMM (o no hematopoyéticas o estromales) son precursores no hematopoyéticos de las células del tejido conjuntivo con propiedades antiinflamatorias y regeneradoras de tejidos, extraído del tejido adiposo subdérmico mediante una liposucción, que parecen tener aplicaciones prometedoras en la ECPA. Estas CMM derivadas de tejido adiposo han

## 1. INTRODUCCIÓN

recibido diferentes nombres y en el año 2004, en el Congreso Internacional del IFATS (International Federation for Adipose Therapeutic and Science) se decidió unificar las diferentes nomenclaturas a ASC (Adipose-Derived Stem Cells).

Actualmente existen 3 grupos a nivel mundial que lideran el estudio de las células madre y su aplicabilidad en la patología fistulosa. El grupo de la Dra Ciccocioppo en Italia, el del Dr. Cho en Corea y el grupo del Dr. García Olmo en el Hospital La Paz en Madrid.

Un estudio de *Ciccocioppo et al* en el que se emplea células madre autólogas derivadas de la médula ósea, concluye que esta terapia es factible, segura y beneficiosa en pacientes con fístula de ECPA refractarios a otros tratamientos (259). En 2019, publica una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los ensayos/estudios observacionales para establecer la seguridad y la eficacia de las inyecciones locales de CMM (260). Se evaluaron 23 estudios, que incluyen 696 participantes; 4 eran ensayos clínicos randomizados, con un total de 483 pacientes. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron solo en el 1 % de los pacientes tratados con CMM, el cierre de la fístula se produjo en el 80 % y la respuesta radiológica ocurrió en el 83%.

*Cho et al* por su parte, evaluaron la terapia con ASC para las fístulas de ECPA, reportando que este tratamiento es bien tolerado, seguro y tiene una potencial eficacia para estos pacientes (261). El grupo investigador español, liderado por el Dr. García-Olmo, publicó un ensayo fase II en el que comparaba el tratamiento con ASC autólogas más adhesivo de fibrina vs solo adhesivo de fibrina en 49 pacientes con fístula perianal compleja (14 de ellos con EC), obteniendo una curación del 71% en el grupo A frente al 16% en el grupo B (262).

*De la Portilla et al* realizaron un ensayo clínico abierto multicéntrico de un solo brazo, en el que trataron a 24 pacientes con fístulas complejas de ECPA con células madre mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo expandidas (eASC) (263). Se administró una primera dosis de 20 millones de eASC en el trayecto fistuloso de los 24 pacientes, y tras 12 semanas se administró una segunda dosis de 40 millones de eASC a aquellos

## 1. INTRODUCCIÓN

que tenían cierre incompleto de la fístula. Tras 6 meses de seguimiento no se vieron importantes efectos adversos, el 69% de los pacientes mostró una reducción en el número de fístulas, el 56,3 % logró el cierre completo de la fístula tratada (definido como ausencia de supuración por el OFE y reepitelización completa, más ausencia de colecciones en la RMN) y el 30 % obtuvo el cierre completo de todos los trayectos fistulosos existentes. Tras este primer estudio, en 2016, se publicó un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (264) en el que se comparaba la eficacia de una inyección de 120 millones de células madre mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo expandidas (Cx60) (n = 107) frente al placebo (n = 105). El tratamiento fue un éxito en el 50% de los pacientes tratados con Cx60, frente al 34% del grupo placebo a las 24 semanas. Este beneficio se mantuvo en la semana 52 (265). El darvadstrocel (Cx601) es una terapia celular que se presenta como una suspensión de células madre expandidas alogénicas humanas adultas de origen mesenquimal extraídas de tejido adiposo que en marzo del 2018 obtuvo la autorización de comercialización.

- **Algoritmo de tratamiento**

Los doctores De la Portilla y García-Olmo, han elaborado un algoritmo, como propuesta de la Asociación Española de Coloproctología (AECP), para el tratamiento de las fístulas de la ECPA (266) (figuras 11 y 12).



## 1. INTRODUCCIÓN

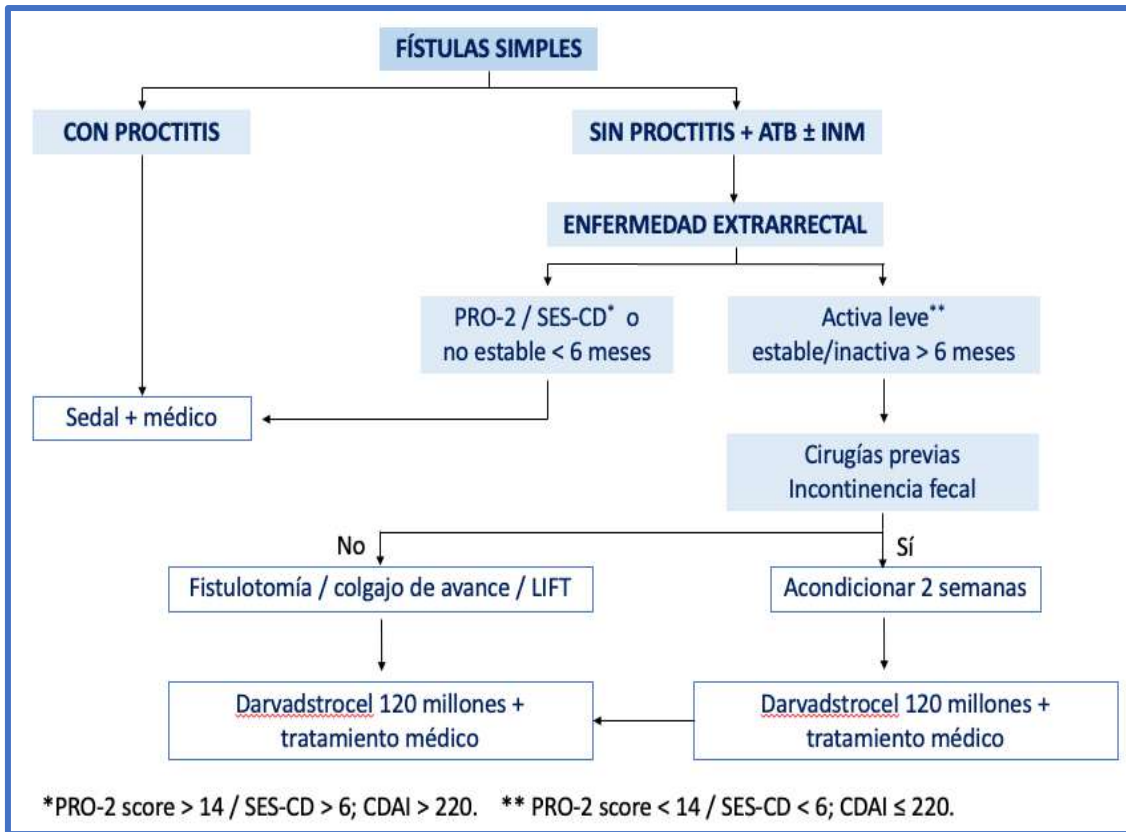


Figura 11: Algoritmo de tratamiento en fístulas simples

ATB: antibióticos, INM: inmunomoduladores, PRO-2: índice Patient Reported Outcome, SES-CD: índice simplified endoscopic activity score for Crohn's disease, LIFT: Ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso

## 1. INTRODUCCIÓN

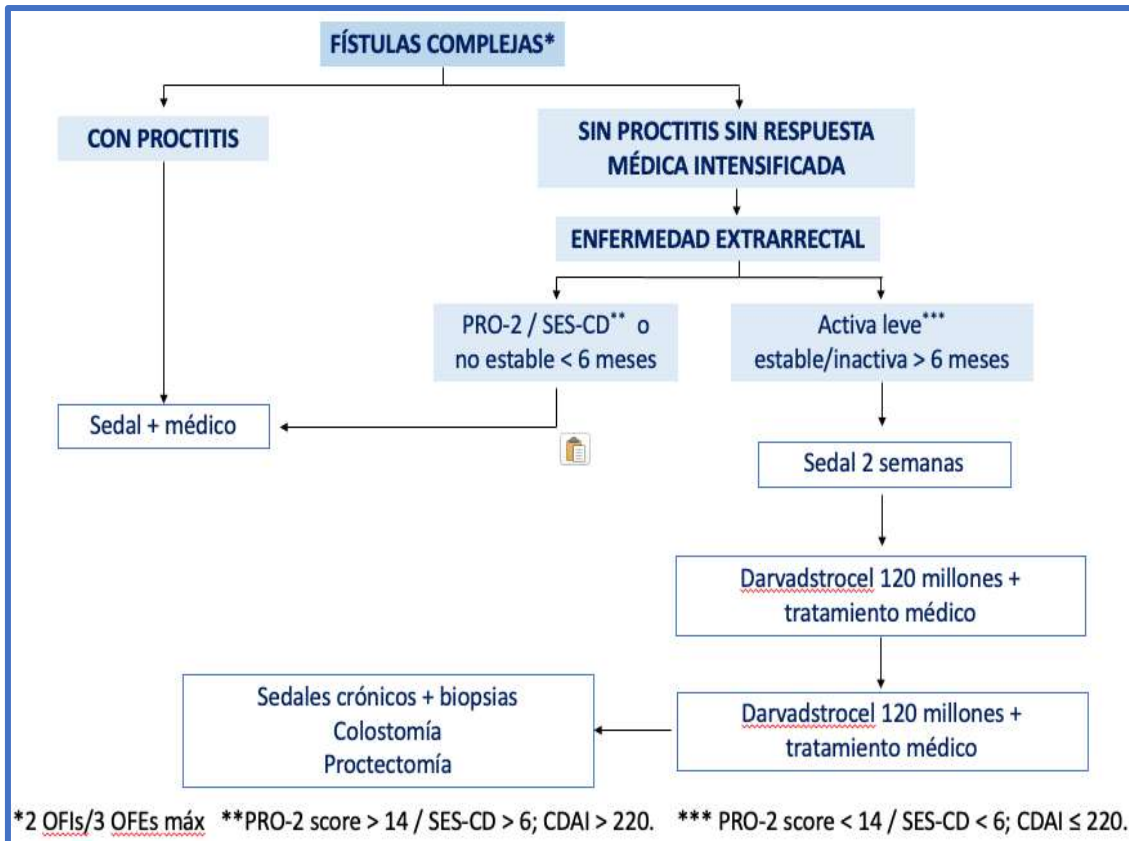


Figura 12: Algoritmo de tratamiento en fístulas complejas

PRO-2: índice Patient Reported Outcome, SES-CD: índice simplified endoscopic activity score for Crohn's disease

### 1.4. ECOGRAFÍA ENDOANAL

#### 1.4.1. Conceptos básicos

##### 1.4.1.1. Principios físicos de la ecografía

La ecografía es una prueba de imagen basada en la utilización de ultrasonidos. El ultrasonido se define como aquel sonido que tiene una frecuencia mayor de la que puede oír el ser humano (mayor de 20.000 Hertzios). Un sonido es un fenómeno vibratorio, se define como una onda mecánica de transmisión longitudinal, que necesita un medio físico para propagarse y tiene una serie de características que lo definen.

- Longitud de onda ( $\lambda$ ): distancia entre cualquiera de dos puntos idénticos en la onda.

## 1. INTRODUCCIÓN

- Frecuencia (F): número de oscilaciones por unidad de tiempo. La unidad es el Hertzio (Hz), 1 Hz = un ciclo/segundo, 1 megahertzio (MHz) = un millón de ciclos/segundo.

Los ecógrafos utilizan frecuencias entre 1 y 20 MHz.

Según la frecuencia se determina la profundidad a la que llegan los ultrasonidos: a mayor frecuencia menor penetración en los tejidos (menor capacidad de profundizar), pero mayor calidad de la imagen (mayor resolución espacial)(267).

- Amplitud: intensidad del sonido. Sería el tamaño de la onda en el espacio. Y en la imagen se expresa como más o menos intensidad de blanco (ecogénico).
- Velocidad de propagación (V): rapidez con la que una onda viaja a través de un medio. Se mide en metros/segundos.

Estos parámetros se relacionan según la fórmula:  $\lambda = V/F$ . La velocidad de propagación es constante para cada medio. Por tanto, cuanto mayor sea la frecuencia usada, menor será la longitud de onda.

- La velocidad de propagación del sonido en un medio depende de la concentración de partículas, de la densidad (D). Los materiales con mayor densidad transmiten el sonido a mayor velocidad.
- La impedancia acústica (Z) se define como la resistencia al paso de los ultrasonidos y se calcula multiplicando velocidad por densidad en el tejido.  $Z = D \times V$ .

La zona de contacto entre dos medios que transmiten el sonido se conoce como interfase. El sonido se propaga a través de los diferentes medios del organismo y al atravesar las interfases, las ondas experimentan diferentes fenómenos físicos:

- Reflexión: Cuando un haz de ultrasonidos llega a una interfase reflectante experimenta un fenómeno de reflexión: una parte del haz se refleja en forma de ecos (ultrasonidos reflejados) y la otra parte continúa hacia la siguiente interfase.
- Refracción: las interfases producen variación en la dirección de las ondas que siguen atravesando los tejidos.

## 1. INTRODUCCIÓN

- Absorción: Consiste en la pérdida de energía del haz de ultrasonidos cuando atraviesa un medio, transformando parte de la energía en calor.
- Atenuación: Es la pérdida de energía que experimenta un haz de ultrasonidos al atravesar un medio como consecuencia de su absorción, reflexión y refracción. A mayor profundidad, mayor atenuación. Este inconveniente se puede compensar en el ecógrafo con la ganancia, amplificando los ecos recibidos de forma proporcional a la profundidad.

### 1.4.1.2. Producción de ultrasonidos

Los ultrasonidos en medicina se utilizan gracias al efecto piezoeléctrico. Al pasar una corriente eléctrica por un cristal se produce una vibración que genera un haz de ultrasonidos.

Los ecógrafos tienen tres partes diferenciadas: transductor, unidad de procesamiento y pantalla. El transductor o sonda ecográfica tiene cristales con propiedades piezoeléctricas (habitualmente zirconato de titanio) y actúa como emisor y receptor de ultrasonidos. Los ecos recibidos los remite a la unidad de procesamiento, donde se mide la energía de cada eco y se transforma cada valor numérico en una ecogenicidad o intensidad en escala de grises, generando una imagen ecográfica en la pantalla.

- TIPOS DE TRANSDUCTORES
  - Sondas electrónicas:
    - Lineales: imagen rectangular. Se usan para estudiar estructuras superficiales.
    - Convexos: imagen en forma de trapecio. Se usan para estructuras profundas.
    - Sectoriales: imagen en abanico.
  - Sondas mecánicas: La estimulación de los cristales piezoeléctricos la produce de forma mecánica un pequeño motor ubicado dentro de la sonda.

La sonda endorrectal más básica, habitualmente incluye un reflector mecánico con un transductor simple con campo de

## 1. INTRODUCCIÓN

visión limitado de 120º-210º, o puede incorporar sondas radiales con un campo visual completo de 360º.

### 1.4.1.3. Imagen ecográfica

Dependiendo de la amplitud de la onda que se recibe en el transductor, la imagen ecográfica se va formando con distinta tonalidad según una escala de grises (más ecogénico o brillante cuanto más amplitud vuelva al transductor).

Estructura ecogénica: es aquella que genera ecos debido a la existencia de interfases acústicas en su interior.

Anecogénica o anecoica: Es aquella estructura que no genera ecos debido a que no hay interfases en su interior. Típica de los líquidos. Ecográficamente es una imagen no reflectante, de color negro intenso.

Hiperecogénico o hiperecoico: genera ecos de gran intensidad. Ecográficamente es una imagen intensamente reflectante, de color blanco intenso, típica del hueso, calcificación.

Hipoecogénica o hipoecoica: genera ecos de baja intensidad. Ecográficamente es una imagen poco reflectante, color gris oscuro, típica del músculo normal.

Isoecogénica o isoecoica: Cuando una estructura presenta la misma ecogenicidad que otra.

### 1.4.1.4. Artefactos

Los artefactos son imágenes que aparecen en el monitor que no se corresponden a ecos generados por estructuras reales. Se producen como consecuencia de las alteraciones del haz de ultrasonido, en la intensidad y trayectoria, producidas al atravesar estructuras con diferentes propiedades.

## 1. INTRODUCCIÓN

Se deben conocer para evitar errores de interpretación. Los más comunes son:

- Sombra acústica posterior: Zonas sin ecos que aparecen detrás de estructuras que reflejan todos los ultrasonidos. La imagen ecográfica muestra una zona oscura detrás de una estructura hiperecogénica. Es característica del gas o del hueso.
- Refuerzo acústico posterior: Zona hiperecogénica que aparece detrás de una estructura anecoica como los líquidos. Cuando los ecos atraviesan una estructura anecoica no se produce atenuación, por lo que los ecos detrás de dichas estructuras tendrán más amplitud que las zonas vecinas a igual profundidad.
- Reverberación: Se produce cuando los ecos devueltos por una estructura muy reflectante no son captados totalmente por el transductor, sino que rebotan en éste y vuelven a atravesar el organismo. Se produce un segundo eco al doble de distancia del primero y así sucesivamente hasta agotar la energía. En la imagen se ven líneas paralelas hiperecogénicas perpendiculares al haz de ultrasonidos, que se denominan líneas A. Se suelen ver en interfases que separa sólido y gas.

### 1.4.2. Instrumentación: ecógrafo 2D vs 3D

La ecografía endoanal se ha convertido en una valiosa herramienta para el estudio de pacientes en el campo de la Coloproctología, permitiendo en muchas ocasiones tomar de decisiones con los datos que aporta.

La EEA-2D se trata de una prueba exploradora dependiente que ofrece información cualitativa sobre la altura y el trayecto de las fístulas. Pero con esta técnica hay muchas estructuras que no se reconocen correctamente o no se perciben en sus relaciones espaciales verdaderas, pudiendo perder información relevante.

La EEA-3D permite tener una visión en todas las direcciones del espacio y medir diferentes ángulos, distancias, áreas y volúmenes con

## 1. INTRODUCCIÓN

exactitud, ofreciendo una información cuantitativa y facilitando la interpretación de los resultados de las imágenes obtenidas (268).

La imagen en 3D se construye a partir de la síntesis de un gran número de imágenes transaxiales paralelas bidimensionales (269–271). Una imagen de ultrasonido bidimensional utiliza una matriz de exhibición de más o menos 700 x 700 píxeles con un valor asignado a cada píxel entre 0 y 255 (256 niveles de gris). La adición de la tercera dimensión significa que el píxel se transforma en un elemento de imagen pequeña de tres dimensiones llamado voxel, cada uno de los cuales tendrá también un valor asignado entre 0 y 255. Idealmente, un voxel debe ser una estructura cúbica, sin embargo, la dimensión en el plano Z es a menudo ligeramente mayor que en los planos X e Y. La profundidad del voxel es crítica para la resolución de la imagen en tres dimensiones, y esta profundidad está directamente relacionada con la separación entre dos imágenes adyacentes. La captura de alta resolución en tres dimensiones adquiere cuatro a cinco imágenes transaxiales por 1 mm de longitud en el plano Z.

Las imágenes de eco 3D pueden obtenerse mediante dos métodos: automático o manual (272).

- Con el método manual se emplean unos sensores que se acoplan al transductor ultrasónico y a la paciente de modo que las imágenes bidimensionales obtenidas por el transductor ultrasónico se orientan en el espacio. El examinador desplaza la sonda mediante movimientos de traslación o rotación obteniendo una secuencia de imágenes 2-D que son almacenadas en un ordenador acoplado al ecógrafo donde son posteriormente procesados mediante un programa informático para construir la imagen 3D. Este método está obsoleto.
- El método automático emplea transductores ultrasónicos especialmente diseñados para obtener imágenes tridimensionales y es el propio transductor el que realiza el barrido sobre la región de interés seleccionada por el examinador sin que este tenga que realizar ningún tipo de desplazamiento. La velocidad y ángulo de barrido pueden ser ajustados por el examinador. A menor velocidad y menor ángulo de barrido mayor será la resolución obtenida (273).

## 1. INTRODUCCIÓN

En los transductores 3D anorrectales actuales, con cabeza giratoria de 360°, el mecanismo de retirada automática proximal-distal y el motor electrónico están cerrados dentro del canal anal (Figura 13).



Figura 13: Sonda para ecografía microconvexa 20R3, BK Ultrasound

La imagen 3D obtenida se puede rotar, inclinar y cortar permitiendo variar infinitamente los diferentes parámetros de la sección y visualizar la lesión en diferentes ángulos, obteniendo de este modo la mayor información posible.

### 1.4.3. Anatomía ecográfica del canal anal

Al realizar una EEA se distinguen varias capas concéntricas que de dentro a fuera corresponden a (274):

- Submucosa: Capa hiperecoica. La mucosa anal no se ve por EEA.
- EAI: Capa hipoecoica. Se trata de un anillo perfectamente definido, aunque puede verse asimétrico en la parte alta del canal anal, sobretodo en mujeres. Para medirlo debemos hacerlo a las 3 o las 9 horas, que son los puntos de máximo grosor. El grosor va aumentando a medida que aumenta la edad, debido al depósito de colágeno, considerándose normal entre 1 y 3 mm (275). También se ha comprobado diferencia estadísticamente significativa en el grosor según el sexo, siendo algo mayor en mujeres. En cuanto a la longitud no hay diferencias entre sexos, siendo de unos 25 mm.
- Músculo longitudinal: Capa de ecogenicidad similar a la submucosa. Posee un patrón heterogéneo y a veces es difícil identificar esta estructura y distinguirla del EAE. Donde se puede visualizar mejor es en el tercio medio bajo del canal anal, ya que a este nivel cruza el EAI



## 1. INTRODUCCIÓN

hacia la submucosa para formar el ligamento suspensorio del ano, y se ve una capa más hiperecogénica rodeando al EAI.

- EAE y músculo puborrectal: Capa de ecogenicidad mixta, pero predomina la hiperecogenicidad. Mide de 5 a 8 mm de grosor. También se han encontrado diferencias en las mediciones del EAE según la edad y el sexo. El EAE en toda su longitud, disminuye de grosor proporcionalmente al aumentar de edad (276). En hombres es más largo, grueso y simétrico en todos los niveles del canal anal, mientras que en mujeres es más corto a nivel anterior, y por esto se ve como si se tratara de un defecto en la zona superior.
- Grasa perianal: Capa heterogénea.

Dependiendo de la altura a la que nos situemos con el transductor, hay diferencias en las capas que visualizamos. Así, ecográficamente el canal anal lo podemos dividir en tres porciones (Figura 14).

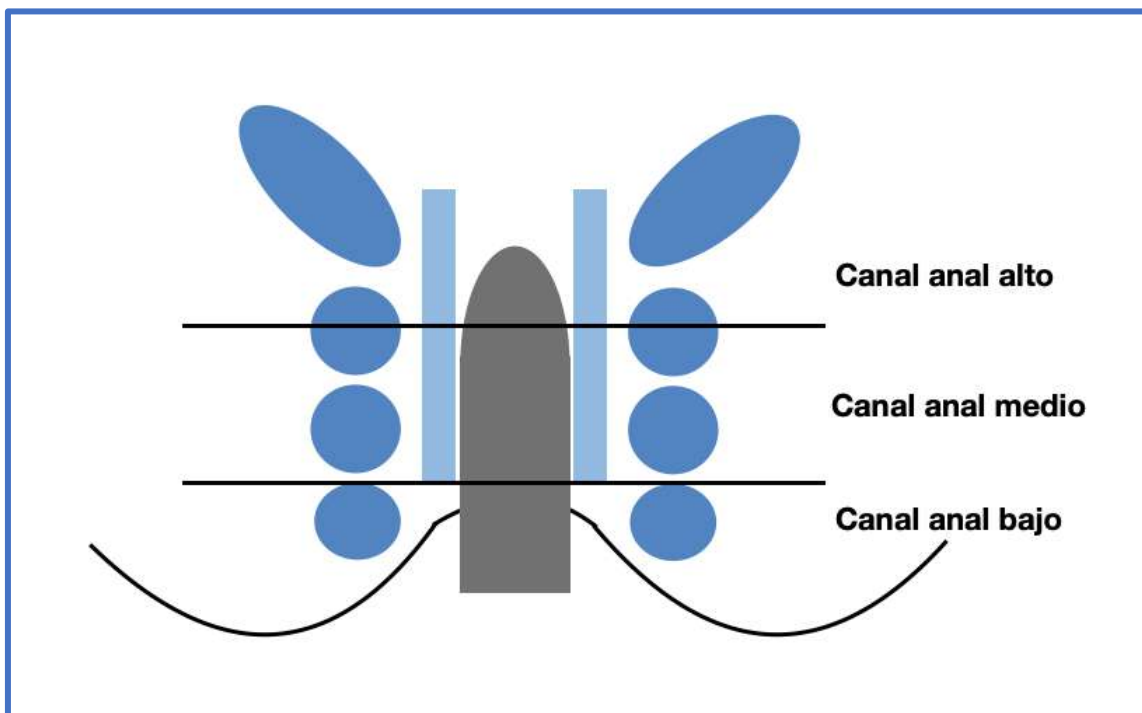


Figura 14: esquema de anatomía ecográfica del canal anal.

Algunos autores consideran cuatro tramos, ya que dividen el canal medio en medio-alto y medio-bajo.

- Tercio superior del canal anal o canal anal alto (figura 15): Desde las fibras más superiores del EAE hasta el músculo puborrectal. Se

## 1. INTRODUCCIÓN

identifica de dentro a fuera el anillo hipocogénico del EAI y una banda hiperecoica en forma de U que corresponde al músculo puborrectal. La apertura de esta banda es más cerrada en hombres y más ancha en mujeres. Otra diferencia entre sexos, es que en hombres se visualiza en este nivel las fibras del fascículo profundo del EAE, mientras que en las mujeres no (277).

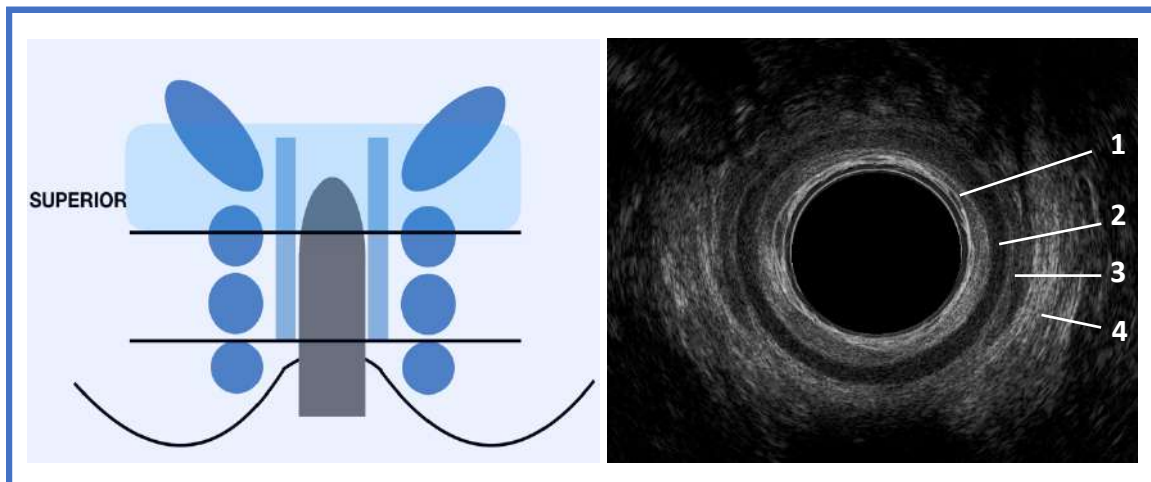
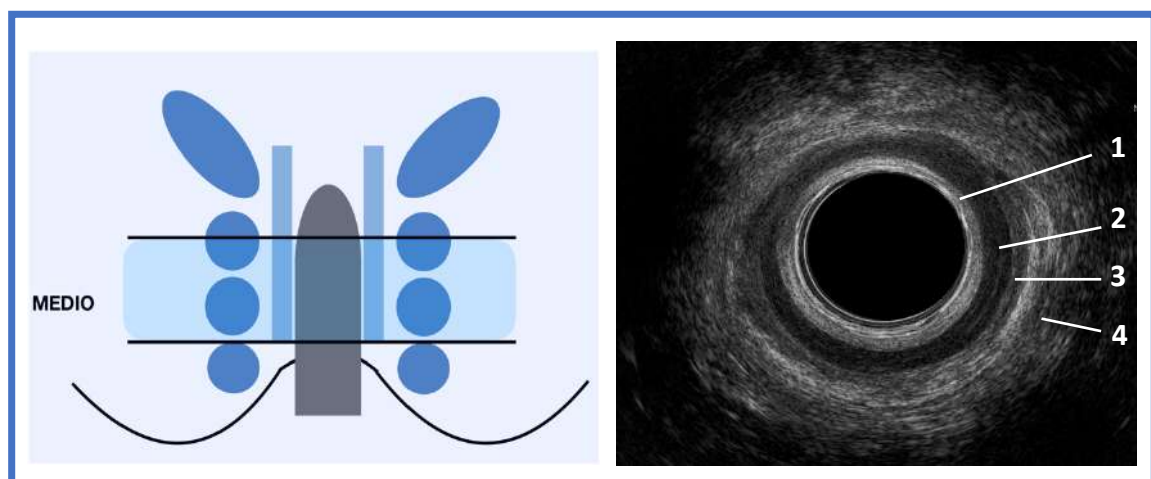


Figura 15: tercio superior del canal anal. 1. Submucosa; 2. Esfínter anal interno; 3. Músculo longitudinal; 4. Músculo puborrectal

- Tercio medio del canal anal o canal anal medio (figura 16): Desde las fibras más bajas del EAE hasta las más altas. Se ve de dentro a fuera el anillo hipocogénico del EAI, el músculo longitudinal y el anillo hiperecoico del EAE.



## 1. INTRODUCCIÓN

Figura 16: tercio medio del canal anal. 1. Submucosa; 2. Esfínter anal interno; 3. Músculo longitudinal; 4. Esfínter anal externo

- Tercio inferior del canal anal o canal anal bajo (figura 17): Desde el final del EAI al margen anal, por lo que en este nivel ya no se ve el anillo hipoeoico del EAI y tan solo podemos identificar el anillo hiperecogénico de las fibras superficiales del EAE. A nivel posterior se visualiza una zona triangular hipoeoica que corresponde al ligamento anococcígeo, el cual no debemos confundir con un defecto esfintérico.

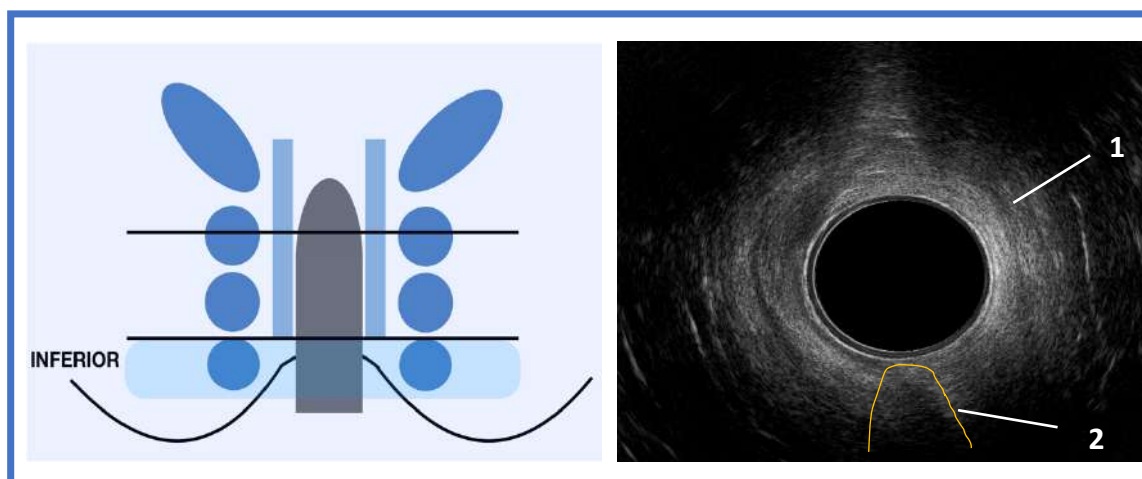


Figura 17: tercio inferior del canal anal. 1. Esfínter anal externo; 2. Ligamento anococcígeo.

Existen otras estructuras por fuera de todas estas capas en los distintos niveles del canal anal con escasa significación en patología anorrectal. Podemos ver a nivel anterior el hueso pubis, el obturador interno y el músculo transverso del periné.

También a nivel anterior se distingue una zona hipoeogénica que corresponde a la vagina en la mujer y a la uretra rodeada del músculo bulboesponjoso en el hombre. Para valorar el tabique rectovaginal es útil combinar la EEA con un tacto vaginal y medir desde el dedo hasta las fibras más internas del EAI. Si esta distancia es mayor a 1 cm se considera normal.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.4.4. Papel de la ecografía anorrectal en la fístula perianal criptoglandular

Habitualmente los pacientes con fístula perianal simple no precisan exploraciones complementarias previo a su tratamiento. La EEA resulta especialmente útil en fístulas sospechosas de complejidad, recurrencias, intervenciones previas, en aquellas fístulas que presenten orificios múltiples y si sospechamos lesión esfinteriana (56).

La EEA es un apoyo fundamental a la hora de decidir la estrategia terapéutica. Permite visualizar trayectos secundarios y evitar que pasen desapercibidos en la cirugía. En un estudio de *Visscher et al*, concluyen que la identificación ecográfica de trayectos secundarios antes de la cirugía fue el factor de riesgo independiente más fuerte para la recurrencia de la fístula (278). En otro estudio de estos autores, además consideran esencial la EEA para evaluar el aparato esfinteriano y así prevenir en la medida de lo posible las complicaciones de continencia posterior (279).

En la EEA una fístula perianal se ve como una imagen hipocogénica ovoidea en el plano transversal o longitudinal en el plano sagital (figura 18), que se continua en los diferentes cortes según movemos la sonda.

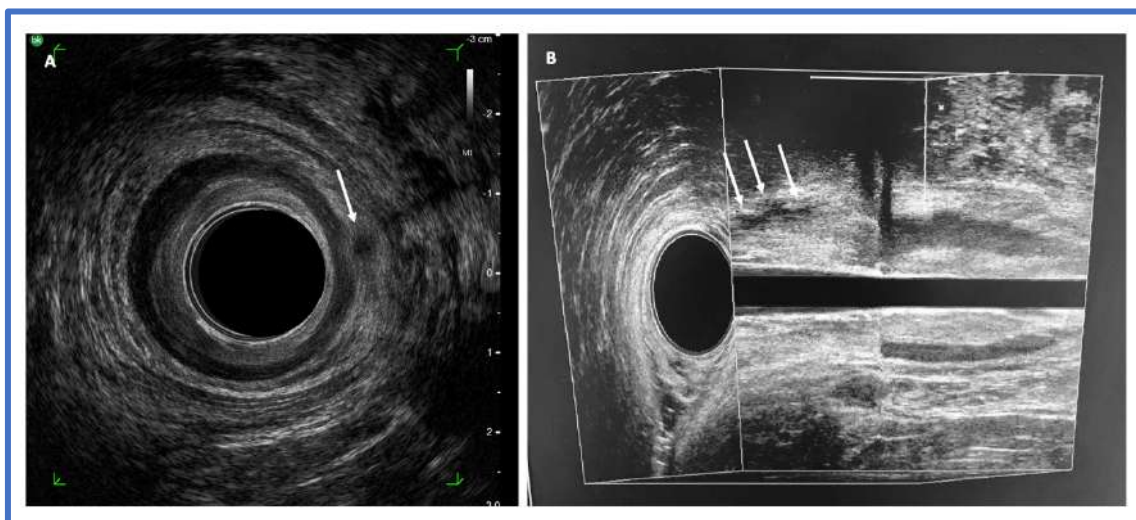


Figura 18: Imagen de una fístula perianal: A. Imagen ovoidea hipocogica en plano transversal; B. Imagen longitudinal hipocogica en plano sagital.

Cuando realizamos una EEA para el estudio de una fístula perianal debemos valorar los siguientes parámetros:

## 1. INTRODUCCIÓN

- Trayecto fistuloso: debemos identificar el trayecto fistuloso en toda su extensión, para poder definirlo según su relación con los esfínteres, así como los posibles trayectos secundarios en caso de existir.
- OFI: *Cho et al* (280) publicaron en 1999 un estudio donde describen 3 criterios para identificar el OFI mediante EEA (figura 19). Combinando estos tres criterios obtuvieron una sensibilidad del 94% y una especificidad del 87%.
  - Criterio I: imagen hipoecogénica en el espacio interesfinteriano que contacta con el EAI.
  - Criterio II: imagen similar a la anterior asociada a rotura del EAI.
  - Criterio III: imagen hipoecogénica que rompe la capa submucosa, atraviesa el EAI y continua hacia el espacio interesfintérico.

## 1. INTRODUCCIÓN

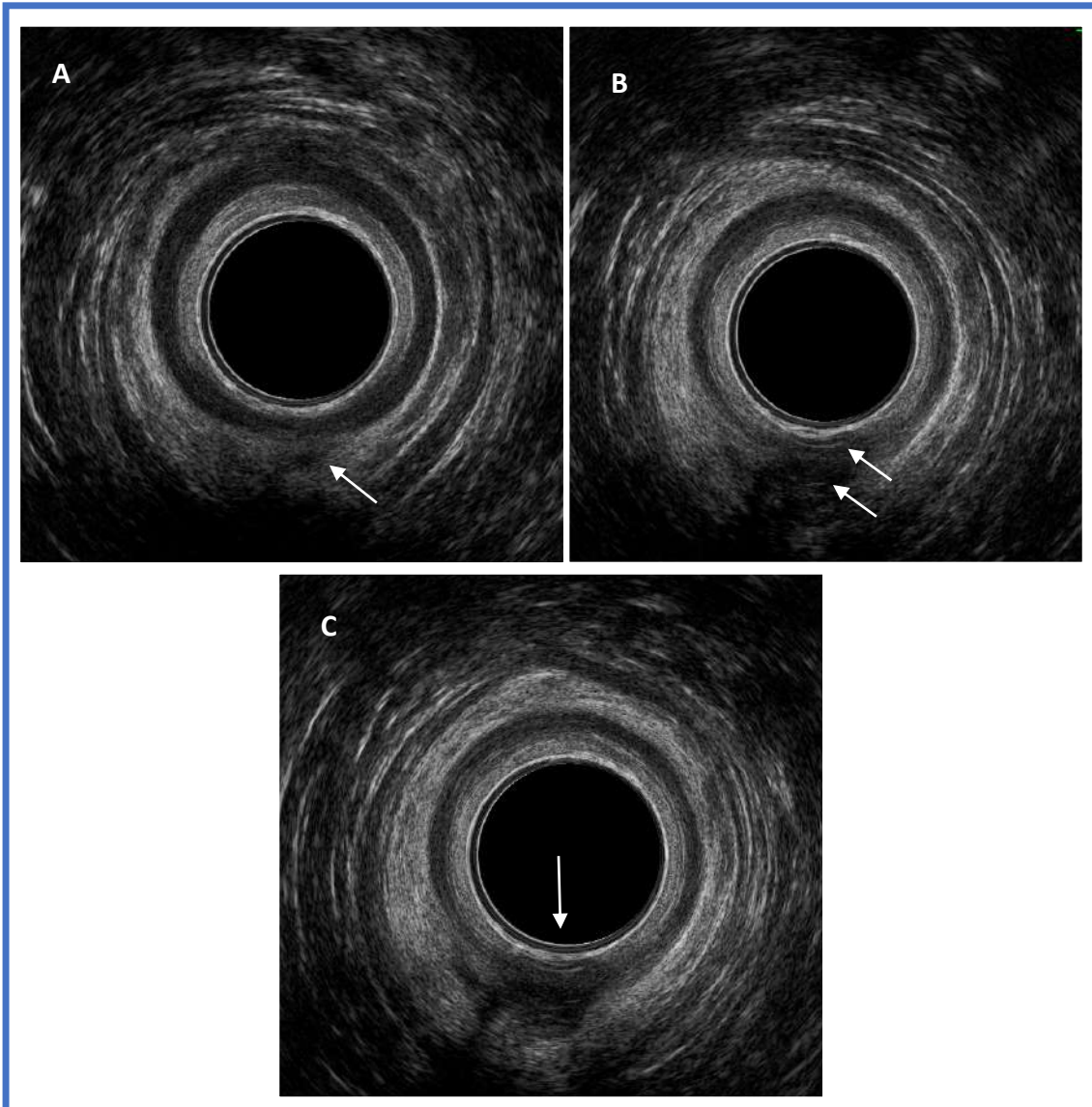


Figura 19: A. I Criterio de Cho; B. II Criterio de Cho; C. III Criterio de Cho.

- Cavidades o abscesos intermedios: las cavidades crónicas aparecen como una imagen hipoecoica o mínimamente hiperecoica, mal definida, a veces con imagen hiperecogénica en su interior correspondiente a pus o detritus (281).
- Aparato esfinteriano: se debe valorar la integridad de los esfínteres, así como su relación con el trayecto fistuloso.

Cuando la identificación del trayecto fistuloso o del OFI es dificultosa nos puede ayudar la instilación de agua oxigenada diluida al 50% a través del OFE, convirtiendo la imagen hipoecoica de la fístula en una imagen hiperecogénica con reverberación en algunos puntos. Existen múltiples estudios que comparan los hallazgos ecográficos con o sin agua oxigenada. *Yung Kim et al* no encontraron diferencia significativa en la precisión de la

## 1. INTRODUCCIÓN

EEA con o sin agua oxigenada con respecto a la identificación del trayecto primario, secundario u OFI, aunque sí les resultó útil en casos “difíciles” (282).

### 1.4.5. Papel de la ecografía anorrectal en las fístulas de la enfermedad de Crohn perianal

En la enfermedad de Crohn perianal (ECPA) la EEA ha demostrado ser una herramienta muy valiosa, con gran precisión a la hora de caracterizar una fístula, lo que nos ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

Al compararla con la RMN y la exploración bajo anestesia, la EEA ha demostrado una precisión similar en el diagnóstico de las fístulas. *Schwartz et al* (171) demostraron en un estudio con 34 pacientes con sospecha de ECPA, que la precisión de las 3 modalidades diagnósticas era mayor al 85%, con un rango entre 87% y 91% (87% para la RMN, 91% la exploración bajo anestesia y 91% la EEA); así aunque los diferentes métodos diagnósticos resultaron tener una alta precisión, ninguno de forma aislada superaba el 91%, quedando un 9% de pacientes mal diagnosticados. Pero combinando dos de las tres modalidades la precisión llega al 100%, considerando que el abordaje óptimo para la ECPA debe incluir dos pruebas diagnósticas.

La mayoría de las fístulas en la EC son complejas y difíciles de clasificar con la clasificación que Park diseñó para las fístulas criptoglandulares (35,283). *De la Portilla et al* (284) propusieron una clasificación específica para las fístulas en enfermos de Crohn (tabla 4), que proporciona información sobre el número de trayectos, tipo de trayectos (incluidas fístulas subcutáneas con menor trascendencia clínica), existencia de absceso, fístulas en herradura y si porta sedal.



## 1. INTRODUCCIÓN

Tipo de fístula	Descripción
Tipo I	Fístula superficial (subcutánea)
Tipo II	Afecta sólo al músculo liso (interesfinteriana)
Tipo III	Afecta al músculo estriado (transesfinteriana, supraesfinteriana)
Tipo IV	El trayecto no afecta al complejo esfinteriano, ya que transcurre paralelo al canal anal hasta entrar en el recto (extraesfinterianas, ciegas)
Nomenclatura	Fístula anal (FA), número trayecto (nT), tipo de trayectos (I, II, III, IV). Acompañado de una -a- si tiene absceso, -s- si tiene un sedal y -h- si tiene extensión en herradura.
<p>La descripción de cada trayecto debe estar separada por [;]</p> <p>Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístula con dos trayectos superficiales, uno con absceso y otro no: FA2T: Ia; I</li> <li>- Fístula con un trayecto interesfinteriano y otro transesfinteriano, los dos con abscesos: FA2T: IIa; IIIa</li> <li>- Fístula con un trayecto supraesfinteriano con absceso: FA1T: IVa</li> <li>- FA·T: IIIas; IIh; I <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístula con tres trayectos</li> <li>- Trayecto transesfinteriano con sedal y absceso interpuesto</li> <li>- Trayecto interesfinteriano con extensión en herradura</li> <li>- Trayecto superficial</li> </ul> </li> </ul>	

Tabla 4: Clasificación ecográfica de la fístula anal en la enfermedad de Crohn según de la Portilla et al.

Se ha comprobado en diferentes estudios que el uso de la EEA para el estudio de la ECPA tiene un impacto importante en el tratamiento posterior de estos pacientes, ya que nos aporta información adicional tales como abscesos insospechados, trayectos secundarios y defectos esfinterianos en pacientes sin clínica de incontinencia fecal, que nos cambian el plan terapéutico (285,286). *Lahat et al* (287) realizaron un estudio con 52 pacientes con ECPA, en el que no pudieron demostrar características clínicas de los pacientes con Crohn relacionadas con las características de las fístulas, pero sí que el uso de la EEA ayudó a planificar el tratamiento en el 86% de estos pacientes.

Además, se han descritos varios hallazgos ecográficos que permiten diferenciar entre una fístula de origen criptoglandular y otra de ECPA. Esto es muy interesante, ya que como hemos visto un porcentaje de pacientes con EC debutan con síntomas perianales, y estos datos ecográficos orientativos para ECPA, nos deben poner en alerta y estudiar a fondo al



## 1. INTRODUCCIÓN

paciente antes de decidir la estrategia de tratamiento. También es conocido que los pacientes con EC pueden desarrollar fístulas criptoglandulares, e identificar a estos pacientes sería importante para evitar cambios innecesarios en el plan de tratamiento, que a menudo incluye terapia biológica.

En 2011 *Blom et al* (288) publicaron un estudio con 45 pacientes con ECPA en el que describió tres características ecográficas: la bifurcación del trayecto de la fístula, la anchura del trayecto >3 mm y la presencia de contenido hiperecogénico en el interior del trayecto o detritus. Clasificaron a los pacientes en dos subgrupos, los que presentaban dos o más de estas características los consideraron fístulas de EC y los que presentaban una o ninguna como origen criptoglandular. Tras su análisis concluyeron que el subgrupo de pacientes con dos o tres de estos criterios se asociaban a un mayor Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn, así como a mayor número de intervenciones quirúrgicas.

En el mismo año, *Zawadzki et al* (289) describieron un signo ecográfico específico de ECPA, el CUFS (Crohn's Ultrasound Fistula Sign). Se trata de un trayecto fistuloso fastuoso hipoecogénico con un borde hipoecogénico regular rodeado de un área hiperecogénica con extensión en el tejido perianal (figura 20). Estudiaron a 157 pacientes, 29 con ECPA y 128 con fístula de origen criptoglandular y vieron que el CUFS estaba presente en el 69% de los pacientes con ECPA y estaba ausente en el 98% de los pacientes con fístula criptoglandular. Así, concluyeron que el CUFS es un signo poco sensible, pero con alta especificidad para ECPA.

## 1. INTRODUCCIÓN

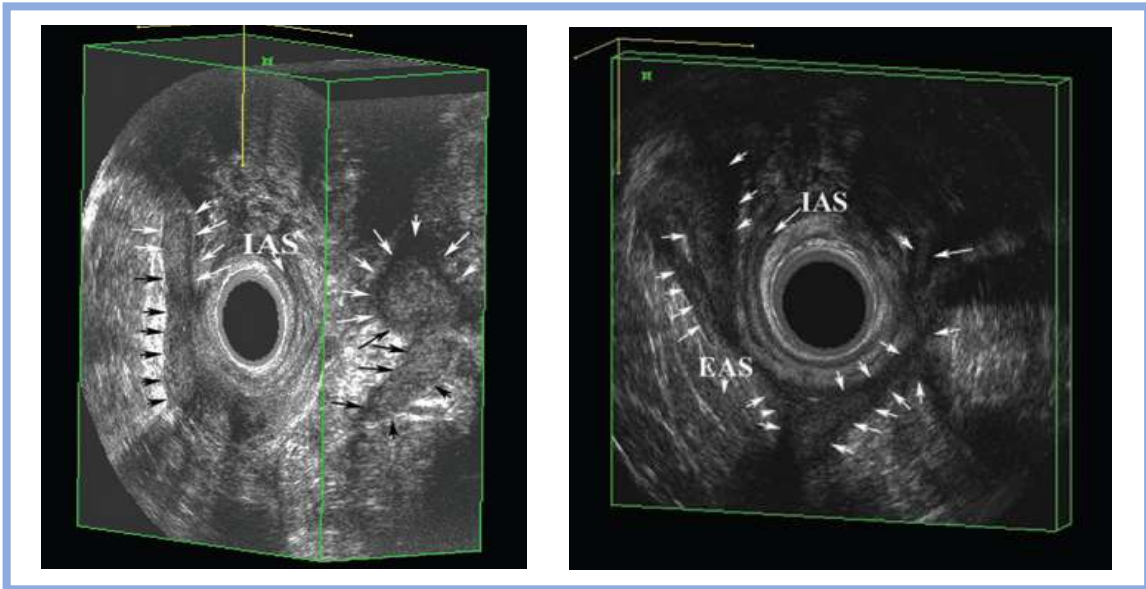


Figura 20: Signo de CUFS. Tomado de Zawadzki A, Starck M, Bohe M, Thorlacius H. A unique 3D endoanal ultrasound feature of perianal Crohn's fistula: The «Crohn ultrasound fistula sign». *Color Dis.* 2012;14(9):608-11

Estos signos ecográficos fueron analizados posteriormente por otros autores. *Zbar et al* incluyeron 197 pacientes en un estudio, de los cuales 39 tenían ECPA y 158 tenían fístula criptoglandular, y demostraron una sensibilidad del 43.6% y una especificidad del 97.5% para el CUFS. La bifurcación del trayecto y la presencia de detritus tuvieron baja sensibilidad y alta especificidad (81,8% y 87,2% respectivamente). Con estos datos concluyeron que la presencia de estos signos en una EEA debería exigir la realización de una biopsia de la fístula en estudio o la evaluación endoscópica de estos pacientes.

También *Luglio et al* (290) analizaron estas cuatro características: CUFS, doble trayecto, presencia de detritus y anchura del trayecto. En su estudio incluyeron 158 pacientes (33 con ECPA y 125 con fístula criptoglandular) y una anchura del trayecto mayor a 4 mm resultó ser la característica aislada más indicativa de ECPA, con una sensibilidad del 0,81 y una especificidad de 0,97. Si además de esta característica de anchura mayor a 4 mm, se observaba el doble trayecto la especificidad resultante fue de 1, por lo que en los pacientes que presentaron ambos signos juntos no hubo falsos positivos de ECPA. Asimismo, un paciente con EC establecida que presenta una fístula de <4 mm de diámetro máximo, especialmente en

## 1. INTRODUCCIÓN

ausencia de otros signos, debe hacer sospechar que se trata de una fístula criptoglandular.

Otra implicación importante de la EEA en el estudio de la ECPA, es su utilidad como guía en el tratamiento a estos pacientes. Se ha demostrado en diferentes estudios que el uso de la EEA para la monitorización del tratamiento combinado médico y quirúrgico de la ECPA se asocia a una alta tasa de respuesta a corto y largo plazo. Con el uso de la EEA se logra el cierre de la fístula más rápidamente y por mayor periodo de tiempo. Esto se debe a que, aunque un paciente esté clínicamente asintomático, puede haber actividad inflamatoria de la fístula, fácilmente detectable con la EEA (abscesos, nuevos trayectos...). De este modo permite definir qué pacientes se benefician de un drenaje o colocación de sedal previo a la terapia médica y cuando es el mejor momento para retirar el sedal; del mismo modo determina la necesidad de continuar con el tratamiento médico, incluso nos permite identificar algunos pacientes en los que se podría suspender el tratamiento con bajo riesgo de recidiva (179,188,291).

---

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

### 2.1 JUSTIFICACIÓN

La ecografía endoanal (EEA) se ha convertido en una prueba diagnóstica muy útil en el abordaje del paciente con patología anorrectal. Al ser una técnica sencilla, económica y bien tolerada, su valor en el estudio de las fístulas perianales ha sido ampliamente validado por diferentes estudios (171,178,179,285,292–295). Resulta de especial utilidad en los pacientes con EC con afectación perianal asociada.

El riesgo de desarrollar una fístula perianal en pacientes con EC es del 25% aproximadamente (163,296,297), siendo en un 20-36% la primera manifestación, pudiendo preceder incluso en años a los síntomas intestinales (143,144). Aunque a día de hoy se han descrito varios signos indirectos que deberían hacer sospechar sobre manifestaciones anorrectales de la EC (úlceras, fisuras atípicas, fístulas complejas) ninguno resulta especialmente sensible en el diagnóstico precoz de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

En los últimos años se han buscado signos ecográficos que permitan diferenciar entre una fístula criptoglandular y una fístula debida a una EC en un paciente de novo, puesto que éstos se beneficiarían sin duda de un manejo totalmente diferente. En este sentido destacan varios estudios en los que describen signos característicos de Crohn según el aspecto ecográfico de la fístula (288–290,298).

Frecuentemente se ven otras imágenes que no pasan desapercibidas al realizar una ecografía en un paciente con fístula anal, y que desconocemos si pueden indicar no sólo si esa fístula está en el contexto de una EII, sino también la evolución que va a tener en el futuro. Concretamente, nuestro equipo observa a menudo la presencia de una imagen en la que se aprecia un halo hipoecogénico discontinuo en forma de “cuentas de rosario” en el espacio interesfinteriano, localizado de forma circunferencial en el canal anal medio alto, por lo que lo hemos denominado con el nombre de “signo del rosario”.

### 2.2 HIPÓTESIS

En base a todo lo expuesto anteriormente, se proponen las siguientes hipótesis:

- El signo del rosario es un signo ecográfico no descrito anteriormente, que aparece con frecuencia en las imágenes de la ecografía endoanal de los pacientes con fístula perianal.
- El signo del rosario es fácilmente identificable.
- El signo del rosario es más frecuente en pacientes con fístulas con ECPA que en fístulas de origen criptoglandular.
- El signo del rosario está relacionado con la evolución de la enfermedad fistulosa, siendo más frecuente en pacientes que tendrán abscesos de repetición.

### 2.3 OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRIMARIO**

Describir un nuevo signo ecográfico en pacientes con fístula perianal y valorar si nos puede discriminar una fístula por EC frente a una fístula criptoglandular

- **OBJETIVO SECUNDARIO**

Comprobar si la existencia del nuevo signo ecográfico puede estar asociado con algún factor relacionado.

---

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional de concordancia para pruebas diagnósticas retrospectivo unicéntrico, que ha consistido en revisar todas las EEA hechas en la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), en un periodo de tiempo concreto, de las que se han seleccionado aquellas que eran para estudio de fístula perianal.

De las ecografías seleccionadas, se han analizado las imágenes por dos observadores independientes, que desconocían el informe ecográfico previo y el paciente al que pertenecían cada una de ellas, y han señalado si observan o no el signo ecográfico a estudio.

Tras esto, se ha revisado la historia clínica de cada uno de los pacientes incluidos y se han recogido parámetros demográficos (sexo, edad), así como otras variables de interés clínico (presencia de EC, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de fístula, tratamiento recibido antes y después de la EEA, complicaciones, recidiva y/o curación).

#### 3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

##### 3.2.1 Determinación del tamaño muestral

Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa de análisis epidemiológico EPIDAT versión 4.2, desarrollado por el Servicio de Epidemiología de la Dirección Xeral de Saúde Pública da Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) y la Universidad CES de Colombia.

Los parámetros a considerar en los cálculos corresponden a la investigación de *Gaetano Luglio et al* del 2018 denominada “Diagnostic Accuracy of 3-Dimensional Endoanal Ultrasound in Identifying Perianal Crohn’s Fistulas” (290). En dicha investigación se consideró la concordancia entre dos observadores para el diagnóstico de fístulas perianales de pacientes con EC. Obtuvieron una concordancia Kappa de 0,84, con unos



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

porcentajes de clasificación positivas del 25,95% del observador 1 y del 27,22% del observador 2.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizaron los parámetros observados en la investigación de *Gaetano Luglio y col. (290)*, teniendo en cuenta que se pretende determinar la concordancia de dos observadores sobre la visualización de la imagen ecográfica, se empleó un diseño muestral para estimar concordancia basada en el estadístico Kappa de Cohen.

Por tanto, para nivel de significación alfa de 5%, error de estimación 6,4%, porcentajes de clasificación positivas del observador 1 25,95% y observador 2 27,22%, se precisan 363 pacientes.

#### 3.2.2 Selección de pacientes

##### 3.2.2.1 Criterios de inclusión de pacientes

- Pacientes sometidos a EEA por fístula perianal criptoglandular.
- Pacientes sometidos a EEA por fístula asociada a EC.

##### 3.2.2.2 Criterios de exclusión de pacientes

- Pacientes sometidos a EEA de carácter urgente.
- Pacientes con fístula recto-vaginal, aunque sea de origen criptoglandular.
- Pacientes con fístula perianal de otra etiología diferente a la criptoglandular y EC.
- Pacientes con estenosis anorrectal u otra patología que impida la práctica de EEA.
- Pacientes con alergia al agua oxigenada.
- Pacientes con periodo de seguimiento menor a 3 años tras la EEA, excepto aquellos dados de alta antes de estos 3 años por curación de la enfermedad fistulosa.

#### 3.2.3 Reclutamiento

En el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2016 habían registradas 1056 EEA en la consulta de Coloproctología del HUVR.

Se revisaron todas estas ecografías, y de ellas, 483 se realizaron para estudio de fístula perianal, mientras que las 573 restantes se habían hecho por diferentes motivos, como estudio de incontinencia fecal, neoplasias, rectocele, síndrome de obstrucción defecatoria, proctalgia, fístulas recto-vaginales o enfermedad de Verneuil.

De las 483 EEA por fístula perianal recogidas se excluyeron 120:

- 73 casos eran pacientes duplicados que tenían más de una EEA en diferentes fechas del periodo de estudio.
- 47 no cumplían criterios de selección:
  - 34 casos no tenían un seguimiento de al menos 3 años, bien por derivación a su centro de procedencia o bien por exitus.
  - 11 casos eran fístulas perianales en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa y 2 casos tenían diagnóstico de colitis indeterminada.

Finalmente, quedaron 363 pacientes con EEA realizada para estudio de fístula perianal tanto de origen criptoglandular como debida a EC (Figura 21).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

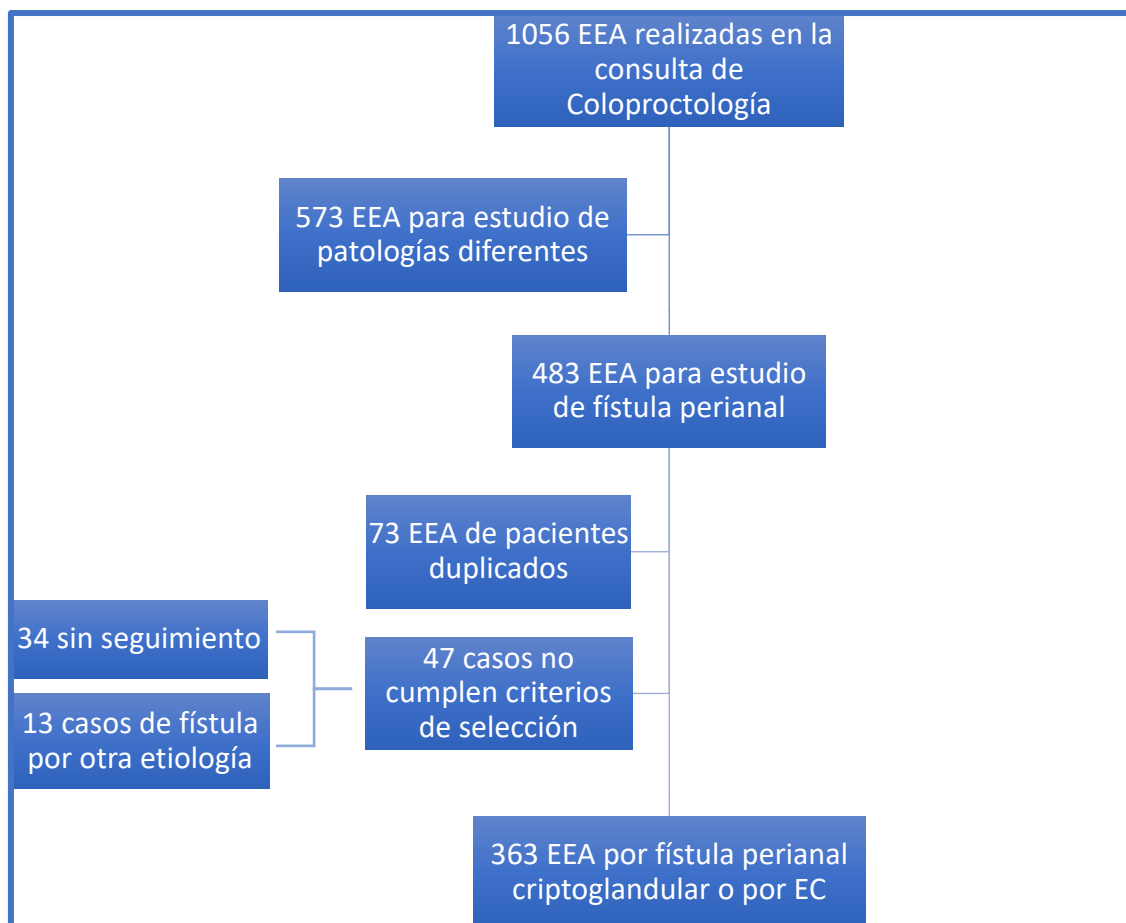


Figura 21: Diagrama de flujo del estudio

EEA: ecografía endoanal, EC: enfermedad de Crohn.

### 3.3 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DEL ESTUDIO

#### 3.3.1 Material utilizado para la realización de la ecografía endoanal

- Ecógrafo BK 3000 equipado con software 3D automatizado, con un transductor de retirada de 360 grados BK 2052 (BK Medical, Herlev, Dinamarca) (figura 22 y 23).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 22: BK Medical – Ecógrafo bk 3000

El sistema de ultrasonido de Bk 3000 genera imágenes con alta resolución espacial, temporal y de contraste, lo que permite visualizar y evaluar de manera eficiente la anatomía de canal anal. Su motor incorporado facilita la adquisición de datos 3D. El cubo 3D obtenido se puede manipular para ver estructuras detalladas desde cualquier ángulo y en cualquier momento.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 23: transductor 2052 BK medical

La sonda BK anorrectal 3D 2052 se caracteriza por la multifrecuencia (permite trabajar a 6, 9, 10, 13 y 16 MHz) con la posibilidad de modificar resolución axial y profundidad de la exploración sin necesidad de cambiar el transductor, y la rotación a 6 ciclos por segundo, permitiendo obtener una imagen transversa de 360° alrededor del eje en tiempo real.

- Mesa de exploración.
- Preservativo.
- Gel ecográfico.
- Jeringa de 2 ml.
- Cánula fina flexible, tipo Abbocath® de calibre 24 Gauges (G).
- Agua oxigenada diluida al 50 % con suero salino fisiológico. (figura 24)



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 24: Material utilizado para realizar las exploraciones

#### 3.3.2 Preparación del paciente

Los pacientes no necesitaron ninguna preparación antes de la realización prueba.

#### 3.3.3 Técnica para la realización de la ecografía endoanal

Todas las ecografías fueron realizadas por algún miembro de la unidad de Coloproctología del HUVR, todos ellos cirujanos especialistas en coloproctología con años de experiencia.

Los pacientes fueron examinados en posición decúbito lateral izquierdo (figura 25). Se coloca un preservativo y gel ecográfico en la sonda y se introduce unos 6 cms a través del ano. Alineamos el transductor para obtener la orientación correcta: para ello debemos colocar en los varones la próstata a las 12 y en las mujeres la vagina en la misma localización. De esta forma, la parte anterior del canal anal queda localizada a las 12, las 3 representa la parte izquierda del canal, las 9 la parte derecha y las 6 la parte posterior. Desde ahí se realiza un barrido hacia craneal, lentamente, sin girar el transductor hacia los lados para no desorientarnos, hasta que visualizamos en la cara posterior del recto las fibras hiperecogénicas del músculo puborrectal, que constituye nuestro punto de referencia del comienzo del canal anal. Desde este punto, se realiza un barrido hacia caudal, hasta el margen anal, visualizando todo el canal anal.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 25: Posición para la realización de la ecografía endoanal

En aquellos pacientes con orificio externo abierto, tras un primer barrido del canal anal, se intentó canalizar dicho OFE con una cánula fina y se inyectó agua oxigenada diluida al 50 %, y tras esto se realizó un segundo barrido.

La ecografía anorrectal 3D se realiza de una manera sistemática y automática desde el tercio superior del canal anal a la línea anocutánea, con una frecuencia de 10 MHz, lo que permite conseguir un rango focal de 5-45 mm, una resolución axial de 0,5 mm y una resolución lateral de 0,5-1 mm. La EEA-3D se realiza a cortes de 0.2 mm a lo largo del canal anal para producir 300 cortes secuenciales que se reconstruyen automáticamente en un cubo.

Todas las imágenes obtenidas quedan grabadas en la memoria interna del ecógrafo.

#### 3.3.4 Lectura de las ecografías endoanales y recogida de datos

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos con un listado con el número de identificación de las EEA incluidas en el estudio y la fecha de cada uno de ellas. Con estos datos, 2 observadores independientes, buscaron cada una de las EEA en el ecógrafo BK 3000 en el que fueron realizadas, y realizaron una lectura de la misma, indicando si visualizaban o no el “signo del rosario”. El observador 1 era experto, contando con más de 20 años de experiencia en EEA, mientras que el observador 2 era inexperto (menos de 1 año de experiencia en EEA). Los dos observadores desconocían los datos personales y clínicos de los pacientes.

El “signo del rosario” se definió como la presencia de una imagen en la EEA en la que se aprecia un halo hipocogénico discontinuo en forma de “cuentas de rosario” en el espacio interesfinteriano, localizado de forma circunferencial en el canal anal medio alto (figura 26).



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

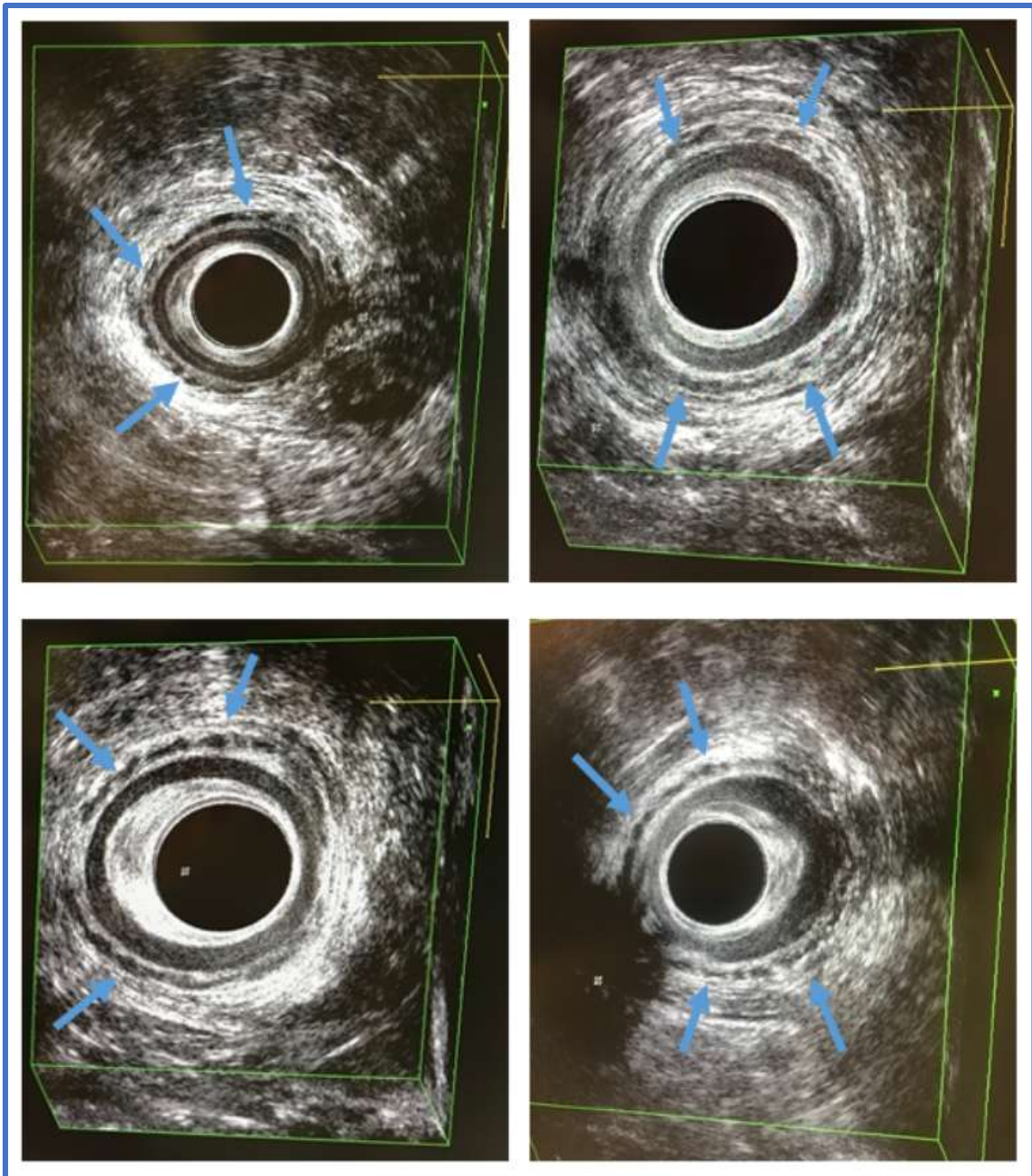


Figura 26: “Signo del rosario” en diferentes EEA de pacientes incluidos en el estudio

El resto de las variables estudiadas fueron recogidas por el investigador de la historia clínica digitalizada de cada paciente.

## 3.4 ANÁLISIS DE DATOS

### 3.4.1 Variables

Las variables estudiadas han sido:

- Sexo: hombre o mujer.
- Edad: años cumplidos en la fecha de la realización de la EEA.
- Antecedentes personales:
  - Hábito tabáquico
  - Obesidad
  - Diabetes mellitus (DM)
  - Hipertensión arterial (HTA)
  - Dislipemia
- Enfermedad de Crohn.
- Visualización del “signo del rosario” por un primer observador con experiencia en EEA.
- Visualización del “signo del rosario” por un segundo observador sin experiencia en EEA.
- Variable patrón de referencia de visualización del signo del rosario: se ha tomado como gold standard la visualización del observador experto.
- Tipo de fístula perianal: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana, extraesfinteriana, en herradura, trayecto no clasificable por su complejidad.
- Tiempo de evolución de la fístula: en meses.
- Número de cirugías previas a la realización de la EEA.
- Número de cirugías posteriores a la realización de la EEA.
- Complicaciones tras la realización de la EEA (abscesos, incontinencia fecal y proctalgia).
- Abscesos tras la realización de la EEA, definidos como colección purulenta que han precisado tratamiento, ya sea médico con antibioterapia o quirúrgico con una incisión para drenaje.
- Complicaciones antes de la primera cirugía tras la realización de la EEA.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- Curación, definida como ausencia de supuración y/o manchado y cierre del OFE, en el momento de la recogida de datos.
- Recidiva, definida como reapertura del OFE con supuración y/o manchado, en el momento de la recogida de datos.

#### 3.4.2 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 28.

En el análisis descriptivo se presentaron los resultados con tablas y gráficos, expresándolos del siguiente modo:

- Las variables cualitativas en sus valores absolutos (n) y relativos (porcentajes)
- Las variables cuantitativas en medidas de tendencia central y de variabilidad según asimetría de las mismas:
  - Distribución simétrica: medias y desviaciones estándar (DE)
  - Distribución asimétrica: medianas o percentiles y rango (mínimo y máximo) o rango intercuartílico (IQR), y el intervalo de confianza bilateral al 95%.

Para las variables cuantitativas se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

A nivel inferencial se utilizaron las siguientes pruebas:

- Para examinar la concordancia entre observadores se utilizó el índice de acuerdo kappa (tabla 5) (299), que permite cuantificar el grado de acuerdo, es decir, el grado en que el resultado del observador 1 (con experiencia) tiende a coincidir con el que se obtiene con el observador 2 (sin experiencia).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Valoración del Índice Kappa	
Valor de k	Fuerza de concordancia
0,00	Pobre
0,01 – 0,20	Leve
0,21 – 0,40	Aceptable
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Considerable
0,81 – 1	Casi perfecta

Tabla 5: Valores del índice kappa

- Para relacionar el patrón de referencia de visualización del signo del rosario con la EC se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, donde se determinaron los parámetros de pruebas diagnósticas tales como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión, razón de probabilidad positiva (RPP), razón de probabilidad negativa (RPN), probabilidad pre-prueba, probabilidad post-prueba positiva (PPPP) y probabilidad post-prueba negativa (PPPN). Por último, se determinó el riesgo de presentar EC mediante la visualización del signo del rosario utilizando regresión logística.
- Para comparar las variables cuantitativas con la visualización o no del signo del rosario se utilizaron las siguientes pruebas:
  - Prueba t-Student para variables con normalidad
  - Prueba U de Mann-Whitney para las variables no normales.
- La relación de las características clínicas cualitativas con la visualización o no del signo del rosario se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

## 3.5 ASPECTOS ÉTICOS

### 3.5.1 Confidencialidad

Para garantizar la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio, sólo el investigador y los colaboradores pudieron acceder a los datos personales del paciente.

Se registró un código numérico para cada sujeto del estudio. Así, la base de datos que se generó, no contuvo identificación alguna del paciente y no fue posible desvelar su identidad. De este modo quedaron protegidos frente a personas ajenas a la investigación.

### 3.5.2 Comité de Ética

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío de la Junta de Andalucía (anexo 1).

---

## **4. RESULTADOS**

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

De los 363 pacientes incluidos, 250 fueron hombres (68,9%) y 113 mujeres (31,1%). La edad media fue de 46,85 años (DE  $\pm$  14,39) (tabla 6) (figura 27):

Sexo	n	Porcentaje (%)
Hombre	250	68,9
Mujer	113	31,1
Edad (años)	Media	Desviación estándar
	46,85	$\pm$ 14,39

Tabla 6: datos demográficos



Figura 27: Distribución de la muestra por sexo

## 4. RESULTADOS

### 4.2 DATOS CLÍNICOS

#### 4.2.1 Antecedentes médicos personales

En el estudio se han recogido datos referentes a diferentes antecedentes médicos personales, que se recogen en la tabla 7.

En concreto, la presencia de EC tiene un interés especial en nuestro estudio. Se clasificaron como paciente con EC tanto los que tenían un diagnóstico previo a la realización de la EEA, como los que fueron diagnosticados tras la misma durante el seguimiento. De los 363 pacientes incluidos, 76 (20,9%) padecían fístula por ECPA y el resto (n = 287, 79,1%) no eran enfermos de Crohn, es decir, la etiología de su fístula era criptoglandular (figura 28).

<b>Antecedentes médicos personales</b>		<b>n</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Hábito tabáquico	Sí	114	31,4
	No	249	68,6
DM	Sí	24	6,6
	No	339	93,4
HTA	Sí	64	17,6
	No	299	82,4
Obesidad	Sí	25	6,9
	No	338	93,1
Dislipemia	Sí	27	7,4
	No	336	92,6
Enfermedad de Crohn	Sí	76	20,9
	No	287	79,1

Tabla 7: Antecedentes médicos personales



## 4. RESULTADOS

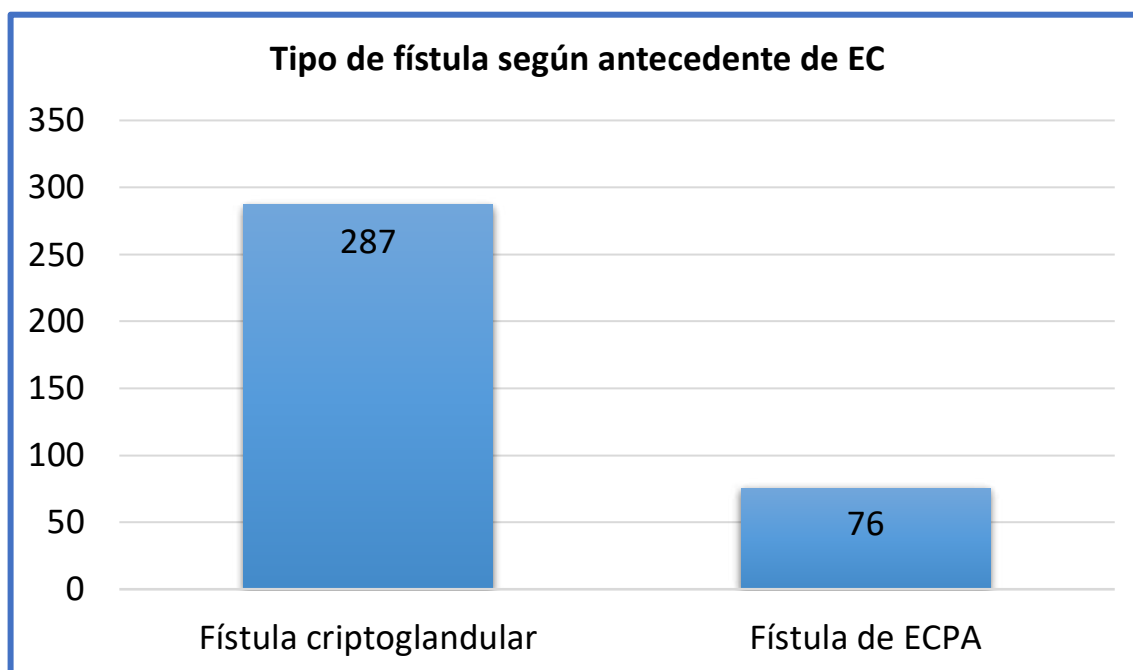


Figura 28: Distribución de la muestra según etiología de la fístula.

De los 76 pacientes con EC, 7 (9,21%) fueron diagnosticados posteriormente a la realización de la EEA. En 3 casos se descubrió la enfermedad días después de la exploración, porque el cirujano coloproctólogo tuvo alta sospecha y solicitó el estudio pertinente. En 4, la EC fue hallada meses después (6, 12, 23 y 26 meses después respectivamente), por estudio de los pacientes por clínica abdominal. Es decir, en estos 7 casos no se conocía que la fístula fuera por ECPA en el momento de la realización de la EEA.

### 4.2.2 Datos de la fístula perianal

#### 4.2.2.1 Tipo de fístula perianal

El tipo de fístula perianal que tenían los pacientes del estudio se muestra en la tabla 8. La más frecuente fue la fístula transesfinteriana, presente en más de la mitad de los casos ( $n = 200$ , 55,1%), y la segunda en frecuencia fue la FAIE ( $n = 85$ , 23,4%) (figura 29).

#### 4. RESULTADOS

Tipo de fístula	n	Porcentaje (%)
Superficial	12	3,3
Interesfinteriana	85	23,4
Transesfinteriana	200	55,1
Supraesfinteriana	4	1,1
Extraesfinteriana	9	2,5
En herradura	15	4,1
Trayecto no clasificable por su complejidad	38	10,5

Tabla 8: Frecuencia de cada tipo de fístula perianal

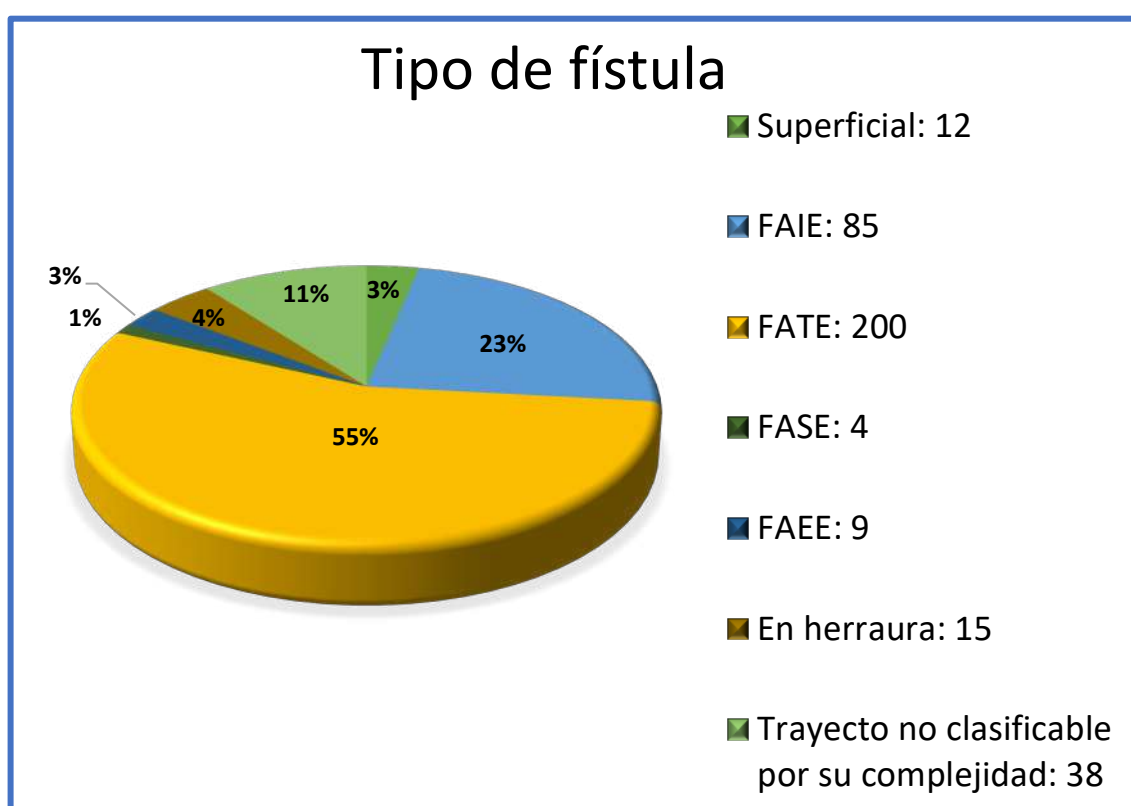


Figura 29: Distribución por tipo de fístula

FAIE: fístula anal interesfinteriana, FATE: fístula anal transesfinteriana, FASE: fístula anal supraesfinteriana, FAEE: fístula anal extraesfinteriana

#### 4.2.2.2 Tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa

La mediana de meses de evolución de enfermedad fistulosa hasta la realización de la EEA fue de 24 meses (9 – 48). En más de la mitad de los

#### 4. RESULTADOS

casos (n = 199) el tiempo de evolución fue de 0 a 24 meses, de ellos, 128 tenían un tiempo de evolución menor a un año. En 85 pacientes fue de 25 a 50 meses, y el resto (n = 79) padecían la fístula desde hacía más de 50 meses (figura 30).

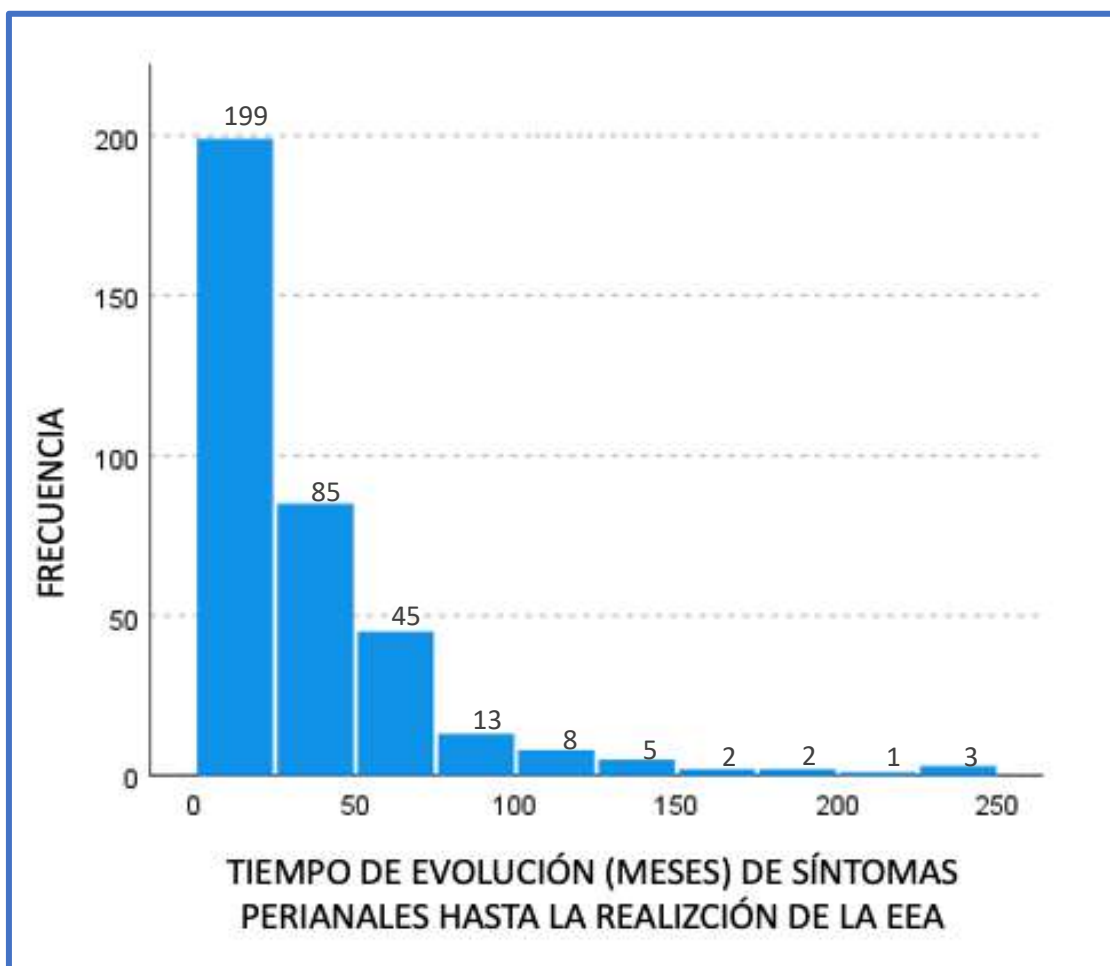


Figura 30: Tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa

### 4.2.3 Intervenciones quirúrgicas relacionadas con la fístula perianal

#### 4.2.3.1 Cirugías relacionadas con la fístula previas a la realización de la EEA

Se recogieron los antecedentes quirúrgicos relacionados con la fístula de cada paciente, antes de la realización de la EEA. La mediana fue de 1 cirugía previa a la EEA (1-3).

#### 4. RESULTADOS

Estas intervenciones fueron: Drenaje de absceso (en más de la mitad de los pacientes), exploración bajo anestesia, colocación de sedal, fistulotomía, fistulectomía, sellado con PRGF (plasma rico en factores de crecimiento), con Permacol, con Tissucol, con células madre, colocación de Plug, colgajo de avance, LIFT y colostomía. La frecuencia de cada una de ellas se expone en la tabla 9.

Tipo de cirugía	n	Porcentaje (%)
Drenaje de absceso	209	57,6
Colocación de sedal	142	39,1
Fistulotomía	58	16
Fistulectomía	49	13,5
Colocación de Plug	35	9,6
Sellado con PRGF	31	8,5
Exploración bajo anestesia	11	3
Colgajo de avance	10	2,8
Sellado con Tissucol	4	1,1
Sellado con Permacol	2	0,6
Sellado con células madre	1	0,3
LIFT	1	0,3
Colostomía	1	0,3

Tabla 9: Cirugías relacionadas con la fístula previas a la realización de la ecografía endoanal.

PRGF: plasma rico en factores de crecimiento, LIFT: ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso

##### 4.2.3.1 Cirugías relacionadas con la fístula tras la realización de la EEA

Se recogieron las intervenciones quirúrgicas a las que se sometió cada paciente para tratar la fístula perianal tras la realización de la EEA. La mediana fue de 1 cirugía tras la realización de la EEA (1-2).

Estas cirugías fueron: Drenaje de absceso, exploración bajo anestesia, colocación de sedal, fistulotomía, fistulectomía, sellado con PRGF, con Permacol, con alginato, con láser, con células madre, colocación

#### 4. RESULTADOS

de Plug, colgajo de avance, LIFT y colostomía. En la tabla 10 se muestra el número de pacientes que se sometió a cada tipo de cirugía tras la EEA.

Tipo de cirugía	n	Porcentaje (%)
Colocación de sedal	141	38,8
Fistulotomía	120	33,1
Sellado con PRGF	80	22,0
Drenaje de absceso	74	20,4
Fistulectomía	61	16,8
LIFT	17	4,7
Exploración bajo anestesia	16	4,4
Colgajo de avance	10	2,8
Sellado con Permacol	8	2,2
Sellado con alginato	8	2,2
Colocación de Plug	6	1,7
Colostomía	5	1,4
Sellado con células madre	3	0,8
Sellado con láser	2	0,6

Tabla 10: Intervenciones sobre la fístula tras la realización de la ecografía endoanal.

PRGF: plasma rico en factores de crecimiento, LIFT: ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso

#### 4.2.4 Complicaciones

De los 363 pacientes, 89 (24,5%) presentaron complicaciones atribuibles a la evolución de la fístula perianal tras la realización de la EEA. Éstas fueron, la gran mayoría, abscesos perianales que requirieron drenaje quirúrgico o tratamiento antibiótico (n = 77, 21,2%). También hubo 11 casos (3%) que presentaron incontinencia fecal o soiling y 1 caso de proctalgia que requirió tratamiento (0,2%) (figura 30). El resto, 274 (75,5%), no tuvieron complicaciones (figura 31).

#### 4. RESULTADOS

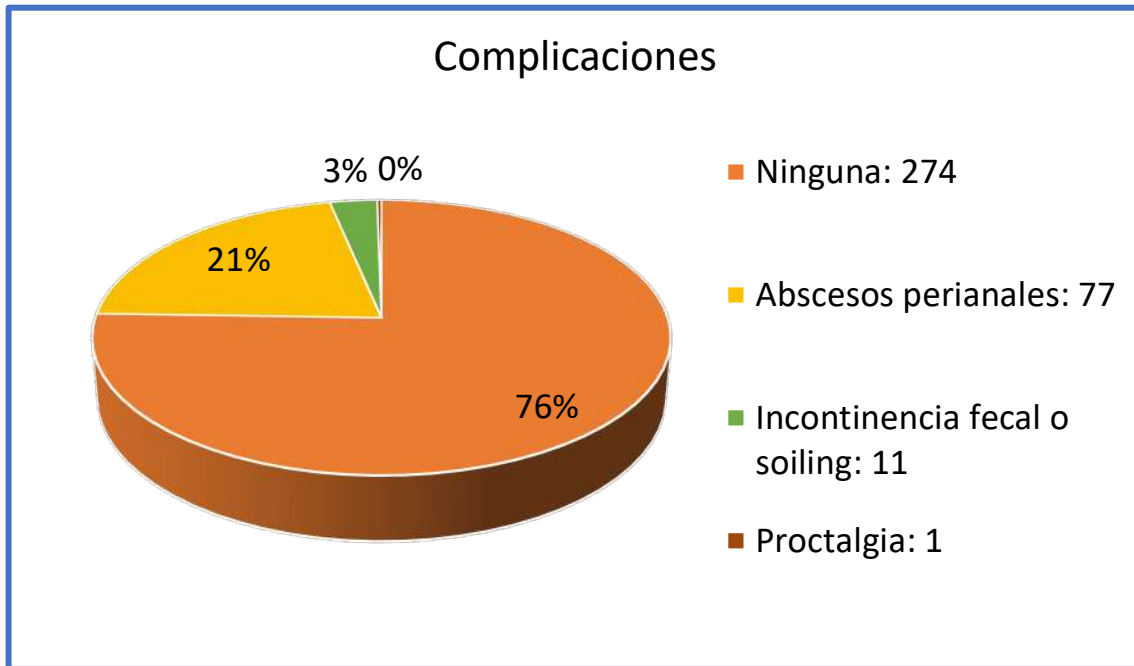


Figura 31: Complicaciones de la fístula perianal presentadas por los pacientes.

Además, se analizó el momento en el que aparecieron. De los 89 pacientes que tuvieron complicación tras la EEA, 45 de ellos (12,4%) la presentaron en el periodo en el que esperaban una cirugía tras el estudio.

#### 4.2.5 Curación y recidiva

En el momento de la recogida de datos, 217 (59,8%) pacientes estaban curados y en 146 (40,2%) persistía la supuración y/o manchado. En un total de 128 pacientes (35,3%) la fístula había recidivado, y en 235 (64,8%) no. El periodo de seguimiento que tuvieron en la consulta fue de 3 a 5 años.

Debemos tener en cuenta que, en 18 casos, la fístula no pudo ser clasificada como curada ni recidivada porque estos pacientes no llegaron a tratarse.

#### 4. RESULTADOS

### 4.3 INTERPRETACIÓN ECOGRÁFICA: BÚSQUEDA DEL SIGNO DEL ROSARIO

La visualización del signo del rosario por los observadores 1 y 2 se expone en la tabla 11. El observador 1, con experiencia, consiguió visualizar el signo ecográfico en 120 pacientes (33,1%) y no lo visualizó en 243 (66,9%). El observador 2, sin experiencia, lo vio en 129 pacientes (35,5%) y no lo vio en 234 (64,5%).

El grado acuerdo global entre observadores fue del 67,22% (179+65) /363. El coeficiente kappa para medir la concordancia entre observadores fue de 0,273 (IC95% 0,17-0,38), lo que indica un acuerdo aceptable entre observadores (299).

Observador 2 (sin experiencia)	Observador 1 (con experiencia)			kappa	p-valor
	No	Sí	Total		
No	179 (49,3%)	55 (15,2%)	234 (64,5%)	0,273	< 0,001
Sí	64 (17,6%)	65 (17,9%)	129 (35,5%)		
Total	243 (66,9%)	120 (33,1%)	363 (100%)		

Tabla 11: visualización del signo del rosario por los observadores 1 y 2.

Los resultados de la lectura del observador experto, que como hemos señalado anteriormente vio el signo en 120 ecografías y no lo vio en 243, fueron considerados como patrón de referencia de nuestro estudio para la visualización del signo del rosario. En los siguientes apartados usaremos este patrón de referencia para analizar la relación entre esta variable y el resto (figura 32).

## 4. RESULTADOS

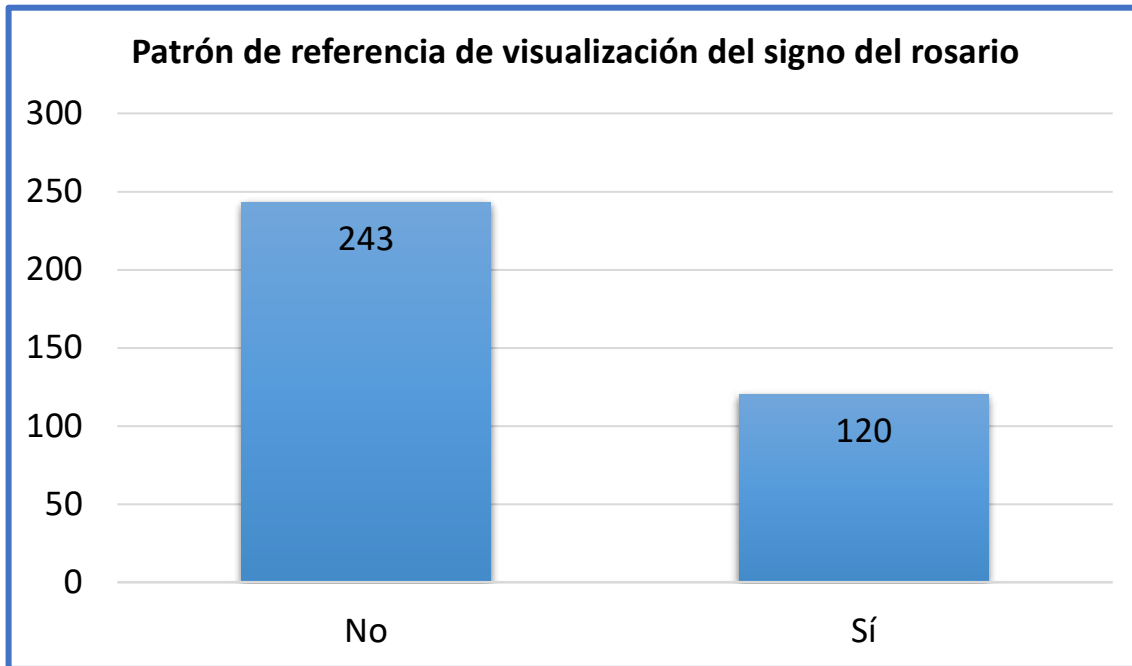


Figura 32: Distribución del patrón de referencia de visualización del signo del rosario.

### 4.4 ANÁLISIS DE LAS RELACIONES ENTRE VARIABLES

#### 4.4.1 Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con la enfermedad de Crohn.

Se analizó la relación entre la visualización del signo del rosario y la presencia de EC (tabla 12).

De los 120 pacientes en los que sí se visualizó el signo del rosario, 37 (30,8%) tenían la EC y 83 (69,2%) no la tenían. De los 243 pacientes en los que no se vio, un total de 204 (84%) no padecían la enfermedad, y sólo 39 (16%) la tenían. Con estos resultados se obtuvo una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ) entre la presencia de EC y la visualización o no del signo ecográfico del rosario, donde la proporción de pacientes con EC fue del 30,8% para la visualización del signo vs el 16% para la no visualización.



#### 4. RESULTADOS

Enfermedad de Crohn	Visualización signo del rosario			p-valor
	Sí	No	Total	
Sí	37 (30,8%)	39 (16,0%)	76 (20,9%)	0,001
No	83 (69,2%)	204 (84,0%)	287 (79,1%)	
Total	120 (100%)	243 (100%)	363 (100%)	

Tabla 12: Relación entre la visualización del signo del rosario y la enfermedad de Crohn.

Se completó la relación entre estas 2 variables con un análisis de regresión logística, y el resultado fue que la visualización del signo del rosario es un factor predictor de la EC ( $p = 0,001$ ), donde pacientes con presencia del signo del rosario presentaron 2,33 veces (IC95%: 1,39 – 3,91) más probabilidad de presentar EC en comparación a los que no se observó el signo.

Finalmente, se hizo un estudio de la capacidad predictiva del signo del rosario y se calcularon los siguientes parámetros de validez como prueba diagnóstica (tabla 13):

Parámetros generales	Valor	IC 95%
Sensibilidad	48,68%	37,16 – 60,34
Especificidad	71,08%	65,40 – 76,18
Valor predictivo positivo (VPP)	30,83%	22,90 – 40,02
Valor predictivo negativo (VPN)	83,95%	78,59 – 88,21
Precisión	66,39%	61,24 – 71,19
Razón de probabilidad positiva (RPP)	1,68	1,26 – 2,26
Razón de probabilidad negativa (RPN)	0,72	0,57 – 0,91
Teorema de Bayes	Valor	IC 95%
Probabilidad pre-prueba (prevalencia)	20,94%	16,94 – 25,56
Probabilidad post-prueba positiva (PPPP)	30,78%	25 – 37
Probabilidad post-prueba negativa (PPPN)	16,00%	13 – 19

Tabla 13: Parámetros de validez del signo del rosario como prueba diagnóstica.

Se usó el Normograma de Fagan (figura 33) para representar cómo la presencia del signo del rosario cambia la probabilidad bayesiana de que un paciente determinado tenga fístula debida a ECPA. En la columna de la

## 4. RESULTADOS

izquierda aparece la probabilidad pre-prueba, en la del centro la razón de probabilidad y en la de la derecha la probabilidad post-prueba.

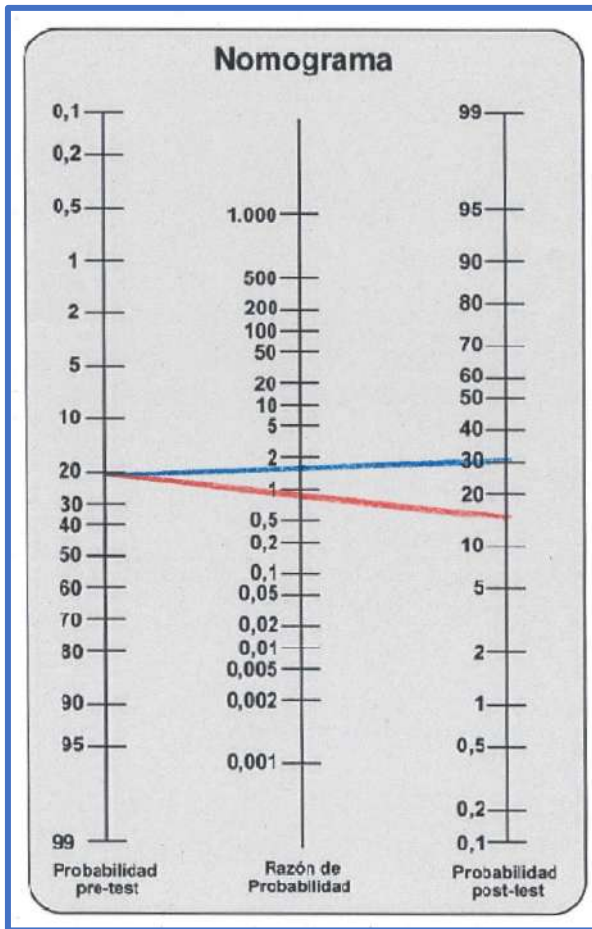


Figura 33: Normograma de Fagan. Línea azul: prueba positiva. Línea roja: prueba negativa.

### 4.4.2 Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con las demás variables.

Se analizó la relación que presentaba la visualización del signo del rosario con las demás variables recogidas: sexo, edad, antecedentes personales (hábito tabáquico, obesidad, DM, HTA, dislipemia), tiempo de evolución de la fístula, cirugías previas a la realización de la EEA y tras esta, complicaciones (en general, abscesos y las producidas antes de la primera

#### 4. RESULTADOS

cirugía tras la EEA en concreto), curación y recidiva. No se observó diferencia significativa con ninguna de ellas (tabla 14).

Variables	Visualización del signo del rosario		p-valor
	sí	no	
Edad (Media (DE)) <sup>1</sup>	46,04 (14,97)	47,25 (14,11)	0,452
Sexo (n (%)) <sup>2</sup>			
Hombre	80 (66,7%)	170 (70%)	0,524
Mujer	40 (33,3%)	73 (30%)	
Hábito tabáquico (n (%)) <sup>2</sup>	42 (35%)	72 (29,6%)	0,300
Obesidad (n (%)) <sup>2</sup>	7 (5,8%)	18 (7,4%)	0,577
DM (n (%)) <sup>2</sup>	8 (6,7%)	16 (6,6%)	0,976
HTA (n (%)) <sup>2</sup>	20 (16,7%)	44 (18,1%)	0,735
Dislipemia (n (%)) <sup>2</sup>	6 (5%)	21 (8,6%)	0,213
Tiempo de evolución de la fístula (mediana (IQR)) <sup>3</sup>	20 (9 - 47)	24 (10 - 48)	0,330
Cirugías previas a la EEA (n (%)) <sup>2</sup>	87 (72,5%)	195 (80,2%)	0,095
Cirugías tras la EEA (n (%)) <sup>2</sup>	90 (75,6%)	193 (79,4%)	0,412
Complicaciones (n (%)) <sup>2</sup>	31 (25,8%)	58 (23,9%)	0,682
Abscesos (n (%)) <sup>2</sup>	28 (23,3%)	49 (20,2%)	0,487
Complicaciones antes de la primera cirugía tras la EEA (n (%)) <sup>2</sup>	16 (13,3%)	29 (11,9%)	0,704
Curación (n (%)) <sup>2</sup>	74 (61,7%)	143 (58,8%)	0,606
Recidiva (n (%)) <sup>2</sup>	36 (30%)	92 (37,9%)	0,188

#### 4. RESULTADOS

Tabla 14: Resultados de la relación entre la visualización del signo del rosario con las demás variables. <sup>1</sup> Prueba t-Student, <sup>2</sup> Prueba Chi-cuadrado, <sup>3</sup> Prueba U de Mann-Whitney

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, EEA: ecografía endoanal.

### 4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO SEGÚN ETIOLOGÍA

De los 363 pacientes incluidos, 287 (79,1%) tenían fístula criptoglandular y 76 (20,9%) padecían fístula por ECPA. Se realizó un análisis estadístico independiente de cada grupo.

#### 4.5.1 Población de pacientes con fístula criptoglandular

##### 4.5.1.1 Concordancia entre observadores

En los pacientes con fístula criptoglandular el coeficiente Kappa fue 0,231 (IC95% 0,11-0,35), lo que indica un acuerdo aceptable entre los observadores. El grado de acuerdo global fue del 67,25% (152 + 41) /287 (tabla 15).

Observador 2 (sin experiencia)	Observador 1 (con experiencia)			kappa	p-valor
	No	Sí	Total		
No	152 (53%)	42 (14,6%)	194 (67,6%)	0,231	< 0,001
Sí	52 (18,1%)	41 (14,3%)	129 (35,5%)		
Total	204 (71,1%)	83 (28,9%)	287 (100%)		

Tabla 15: visualización del signo del rosario por los observadores 1 y 2 en pacientes con fístula criptoglandular

#### 4. RESULTADOS

##### 4.5.1.2 Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con las demás variables

Se encontró relación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa, el tener antecedentes de cirugías previas y la recidiva. Con las demás variables no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

- Visualización del signo del rosario - tiempo de evolución de la fístula

En los pacientes con fístula criptoglandular se observó diferencia significativa (p-valor 0,043) en la relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa y la visualización o no del signo del rosario. En los pacientes en los que se encontró el signo, el tiempo de evolución fue menor (mediana de 16 meses vs 24) (tabla 16).

	Visualización signo del rosario		p-valor
	Sí	No	
<b>Tiempo de evolución (meses) de la fístula (mediana (IQR))</b>	16 (8 – 36)	24 (10 – 48)	0,043

Tabla 16: Relación de la visualización del signo del rosario con el tiempo de evolución de la fístula

- Visualización del signo del rosario - antecedente de cirugías previas

En los pacientes con fístula criptoglandular se obtuvo diferencia significativa (p-valor 0,014) entre el antecedente de cirugías previas perianales con respecto a la visualización o no del signo del rosario, donde la proporción de pacientes con cirugía previa fue de 82,9% cuando no se vio el signo vs al 69,9% cuando si se vio (tabla 17).

#### 4. RESULTADOS

Antecedentes de cirugía	Visualización signo del rosario			p-valor
	Sí	No	Total	
Sí	58 (69,9%)	169 (82,8%)	227 (79,1%)	0,014
No	25 (30,1%)	35 (17,2%)	60 (20,9%)	
Total	83 (100%)	204 (100%)	287 (100%)	

Tabla 17: Relación de la visualización del signo del rosario con el antecedente de cirugías previas perianales.

- Visualización del signo del rosario – recidiva

En los pacientes con fístula criptoglandular se encontró relación estadísticamente significativa entre la recidiva y la visualización o no del signo del rosario, con p-valor 0,023, donde la proporción de recidiva fue de 36,8% cuando no se vio el signo vs al 22,9% cuando si se vio (tabla 18).

Recidiva	Visualización signo del rosario			p-valor
	Sí	No	Total	
Sí	19 (22,9%)	75 (36,8%)	94 (32,8%)	0,023
No	64 (77,1%)	129 (63,2%)	193 (67,2%)	
Total	83 (100%)	204 (100%)	287 (100%)	

Tabla 18: Relación de la visualización del signo del rosario con la recidiva fistulosa.

#### 4. RESULTADOS

### 4.5.2 Población de pacientes con fístula por enfermedad de Crohn perianal

#### 4.5.2.1. Concordancia entre observadores

En los pacientes con fístula por ECPA el coeficiente Kappa fue 0,341 (IC95% 0,13-0,55), lo que indica un acuerdo aceptable entre los observadores. El grado de acuerdo global fue del 67,11% (27+24) /76 (tabla 19).

Observador 2 (sin experiencia)	Observador 1 (con experiencia)			kappa	p-valor
	No	Sí	Total		
No	27 (35,5%)	13 (17,1%)	40 (52,6%)	0,341	0,003
Sí	12 (15,8%)	24 (31,6%)	36 (47,4%)		
Total	39 (51,3%)	37 (48,7%)	76 (100%)		

Tabla 19: visualización del signo del rosario por los observadores 1 y 2 en pacientes con fístula por ECPA.

#### 4.5.2.2. Relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con las demás variables

No se observó relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables incluidas en el estudio.

---

## 5. DISCUSIÓN

---



### 5.1 INTRODUCCIÓN A LA DISCUSIÓN

La fístula perianal es una patología frecuente en nuestro medio, que padecen alrededor de 10 por cada 100.000 personas al año (300,301), suponiendo del 10-30% de las intervenciones de coloproctología (40). Es una enfermedad benigna, y en la mayoría de los casos su tratamiento quirúrgico altamente resolutivo. Pero en otras ocasiones, sobre todo cuando nos enfrentamos a una fístula compleja, se convierte en un problema crónico, que condiciona muy severamente la calidad de vida de los pacientes, y precisa de varias cirugías para su resolución (dada esa complejidad y la alta tasa de recidiva que presenta), con la consiguiente afectación del complejo esfinteriano y riesgo de incontinencia fecal.

En los pacientes con EC en concreto, la prevalencia de la enfermedad fistulosa perianal se cifra en un 15-40% de los casos (147). En la ECPA existe una alta proporción de pacientes con fístulas complejas (164), bien por los trayectos que genera o bien por la inflamación rectal asociada, por lo que el manejo de la fístula perianal en estos pacientes siempre supone un reto. Dada la respuesta inmune hipertrofiada que presentan estos pacientes, el tejido está crónicamente inflamado y esto impide la curación de las fístulas (302). Es muy importante tener un diagnóstico correcto temprano para comenzar un tratamiento adecuado y bien dirigido en una fístula por ECPA, lo que mejorará enormemente la calidad de vida y el pronóstico de estos enfermos.

Cuando estudiamos a un paciente con fístula perianal, es fundamental realizar una exploración física minuciosa de la región perianal, así como una prueba de imagen, para conseguir un diagnóstico preciso.

Dentro del arsenal de pruebas diagnósticas del que disponemos, las más útiles para el estudio de la fístula perianal son la RMN y la EEA. La RMN es considerada método de elección diagnóstica por muchos autores, por su precisión, alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la fístula perianal (303). En un metaanálisis del 2012 (295) que comparaba la RMN y la EEA en la valoración de las fístulas perianales, esta última mostró una sensibilidad similar aunque menor especificidad (69% vs 43%). En otro estudio prospectivo (171) se obtuvo una sensibilidad del 87%, 91% y 91%

## 5.DISCUSIÓN

para la RMN, la EEA y la EBA respectivamente, y se alcanzó una precisión diagnóstica del 100% combinando la EBA con la RMN o con la EEA. La EEA, por tanto, puede ser equivalente a la RMN para complementar la exploración física. Además, presenta muchas ventajas. Es una prueba económica, bien tolerada por los pacientes, donde el que interpreta las imágenes es el cirujano que después tratará al paciente. Con una adecuada curva de aprendizaje, nos permite conocer con exactitud el recorrido de los trayectos fistulosos, la presencia de abscesos y el estado del aparato esfinteriano. También es fácil de desplazar, brindando la posibilidad de llevar el ecógrafo hasta el quirófano si fuera necesario. Por todo ello, la EEA se ha convertido en una herramienta imprescindible en la evaluación de la enfermedad fistulosa.

En busca de un diagnóstico más certero y precoz de las fístulas perianales en los pacientes con EC, ya son varios autores los que han descrito características específicas que se pueden distinguir en la ecografía de los pacientes con ECPA. *Blom et al* en el 2011 (288) realizaron un estudio sobre el origen de las fístulas perianales de una población de 45 pacientes con EC. Describieron tres características ecográficas (presencia de bifurcación o trayecto secundario, anchura mayor a 3 mm y contenido hiperecoico en el interior del trayecto) y establecieron que cuando aparecen  $\geq 2$  características es indicativo del origen por EC, mientras que si sólo se veía  $\leq 1$ , la etiología era criptoglandular. *Zawadzki et al* en 2012 (289) describieron el signo de CUFS (trayecto fastuoso hipoecogénico con borde hipoecogénico regular rodeado de un área hiperecogénica) al estudiar a 157 pacientes con fístula perianal (29 con EC y 128 con fístula criptoglandular) y concluyeron que es un signo ecográfico poco sensible (sensibilidad del 69%) pero muy específico (especificidad del 98%) para diagnosticar fístulas por ECPA. Más adelante, en 2018, *Luglio et al* (290) estudiaron cuatro características ecográficas de las fístulas de 158 pacientes (33 de los cuales tenían EC): CUFS, doble trayecto, presencia de detritus y anchura del trayecto y concluyeron que una anchura mayor a 4 mm es la característica aislada más indicativa de ECPA (sensibilidad del 81% y especificidad del 97%).

### 5.2 DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

Como ya hemos descrito se trata de un estudio observacional de concordancia para pruebas diagnósticas retrospectivo unicéntrico, en el que se han analizado las EEA realizadas en la unidad de coloproctología del HUVR de pacientes con fístula perianal, entre el 2015 y el 2016, con el fin de disponer de un periodo de seguimiento adecuado (entre 3 y 5 años), que nos permitiera conocer la evolución de estos pacientes. La interpretación de las ecografías para buscar el signo del rosario se llevó a cabo por dos observadores independientes, uno experto, que cuenta con más de 20 años de experiencia en el campo, y otro inexperto (menos de un año de experiencia en EEA).

El tamaño muestral del estudio fue calculado en base a estudios similares (290), para obtener un nivel de significación alfa del 5%.

La variable principal recogida es la variable considerada como patrón de referencia para la visualización del signo del rosario y fue elaborada en base a la lectura del observador experto. En otros estudios (289,290,298), donde participan dos observadores con la misma experiencia, esta variable fue el resultado de la puesta en común entre los dos cuando había discrepancia entre ellos. Aunque esto puede suponer un punto débil del estudio, consideramos que, aunque los dos observadores hubieran hecho la lectura ecográfica juntos para decidir si el signo está presente o no, en la mayoría de los casos hubiera prevalecido la opinión del observador experto.

En cuanto a las demás variables del estudio, se tomaron como pacientes con EC tanto los que tenían un diagnóstico previo a la realización de la EEA como los que fueron diagnosticados a posteriori, en los 3 años siguientes que fueron revisados de cada caso. Los antecedentes personales de los pacientes, el tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa, las cirugías tanto previas como posteriores a la EEA, las complicaciones, así como la curación o recidiva de la fístula, fueron recogidos para analizar su posible relación con el signo del rosario.

### 5.2.1 Validez del estudio

Los pacientes incluidos en nuestro estudio, con los criterios de selección señalados y las características clínicas y epidemiológicas presentadas, conforman un adecuado espectro de pacientes, en el que hemos incluido sanos y enfermos de Crohn, y dentro de éstos, cualquier grado de enfermedad. Representa nuestra práctica clínica habitual. Con esto hemos evitado el sesgo del espectro de la enfermedad.

Nuestro estudio no tiene sesgo de revisión, que es aquel en que el resultado de una prueba de interpretación subjetiva se ve influida por el conocimiento del diagnóstico o de las características clínicas del paciente. La lectura ecográfica se ha realizado de forma ciega, por dos observadores independientes, sin que ninguno de ellos conociera si el paciente tenía EC o no, ni las demás variables estudiadas.

También hemos evitado el sesgo de verificación diagnóstica (probabilidad de que entren en el estudio pacientes enfermos con prueba diagnóstica negativa), ya que el diseño del estudio garantiza que en la muestra no hemos excluido a pacientes en función del resultado de la lectura ecográfica.

Tras considerar todos estos aspectos podemos decir que nuestro estudio es suficientemente válido.

### 5.2.2 Limitaciones del estudio

Una limitación del estudio es que la variable principal del estudio es subjetiva, ya que la lectura de una ecografía es por sí misma explorador dependiente. En nuestro estudio este punto débil puede estar compensado debido a que el patrón de referencia fue la lectura ecográfica por un explorador experto en EEA (más de 20 años de experiencia en EEA), aunque podría mejorarse en estudios futuros realizando el análisis ecográfico por dos observadores con experiencia y tomando como patrón de referencia la puesta en común entre los dos, en caso de haber discrepancia entre ellos.

## 5.DISCUSIÓN

En la revisión de todas las historias clínicas se observó que sólo una pequeña parte de los pacientes, en los que por sus características clínicas se sospechó EC, fueron derivados a la unidad de Digestivo para descartar la misma. Por tanto, dado el carácter observacional de nuestro estudio, otra limitación es que la mayoría de los pacientes clasificados como fístula criptoglandular, no tenían un estudio dirigido para detectar la EC, y algunos de estos pacientes podrían resultar ser pacientes con fístula por ECPA no diagnosticados.

Los datos clínicos recogidos de los pacientes son todos los que aparecen en su historia clínica digital. Se excluyeron los pacientes con un seguimiento registrado en dicha historia menor a 3 años, bien porque fueran derivados a sus centros de procedencia o porque fueran exitus. A pesar de ello, en algunos pacientes, en concreto en los que fueron dados de alta tras cicatrización de la fístula antes de 3 años, no contamos con ese periodo de seguimiento completo. Sin embargo, habitualmente a estos pacientes, se les indica acudir de nuevo a nuestras consultas si surge alguna complicación relacionada con el proceso o sufren una recidiva. Este punto débil se podría evitar en estudios futuros haciendo un seguimiento dirigido prospectivo.

### 5.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

#### 5.3.1 Caracterización de la muestra

Tras incluir en el estudio a todos los pacientes a los que se les realizó una EEA para estudio de fístula perianal en la unidad de Coloproctología del HUVR en 2 años consecutivos, obtuvimos una muestra de 363 pacientes, de los cuales el 68,9% fueron hombres, con una la edad media resultante de 46,85 años. Nuestra muestra, por tanto, es un reflejo de lo se reporta en la literatura sobre la prevalencia por sexo y edad de esta patología, donde las distintas publicaciones coinciden en que la fístula perianal es una patología más frecuente en hombres y la edad media de presentación es de 40 años (300,304).

## 5.DISCUSIÓN

En cuanto al tipo de fístula según su anatomía, nuestra muestra difiere a otras publicaciones que obtienen como fístula más frecuente la interesfinteriana (28,35). En nuestro estudio, la más frecuente fue la transesfinteriana, que supuso un 55,1% de los casos, mientras que la FAIE fue la segunda en frecuencia (23,4%).

### 5.3.2 Relación del signo del rosario con las demás variables

El objetivo primario del estudio era describir un nuevo signo ecográfico en pacientes con fístula perianal y valorar si nos puede discriminar una fístula de ECPA frente a una criptoglandular.

Tras analizar la relación del patrón de referencia de visualización del signo del rosario con la EC, obtuvimos que este signo tiene relación estadísticamente significativa con dicha enfermedad (p-valor 0,001). Con estos resultados se cumple el objetivo primario del estudio. Para profundizar en esta asociación, se realizó un análisis de regresión logística, obteniendo que la visualización del signo del rosario es un factor predictor de la EC, donde pacientes en los que se visualiza esta imagen en la EEA tendrán 2,33 veces más probabilidad de padecer EC que en los que no se visualiza. De este modo, los pacientes con fístula perianal y signo del rosario presente en la EEA, nos debería poner en alerta y solicitar el estudio pertinente para detectar una posible EC.

También se analizó la relación entre la presencia del signo del rosario y las demás variables del estudio, y así investigar el objetivo secundario del estudio. Con ninguna de ellas se obtuvo una relación con significación estadística. Por tanto, con estos resultados tenemos que rechazar una de nuestras hipótesis, que era que el signo del rosario está relacionado con la evolución de la enfermedad fistulosa, siendo más frecuente en pacientes que tendrán abscesos de repetición. Es decir, el signo del rosario no indica un mal pronóstico de la enfermedad fistulosa.

### 5.3.3 Signo del rosario como prueba diagnóstica

Al obtener que nuestro signo ecográfico a estudio es un indicador de EC, debemos analizarlo como prueba diagnóstica.

#### 5.3.3.1 Reproducibilidad del signo del rosario

La reproducibilidad o fiabilidad de una prueba viene determinada por la estabilidad de sus mediciones cuando se repite en condiciones similares. La variabilidad de las mediciones va a estar influida por múltiples factores. Entre ellos, tiene especial importancia distinguir las variaciones de interpretación intraobservador e interobservador (305). La reproducibilidad interobservador hace referencia a la similitud entre las mediciones efectuadas por varios observadores.

En nuestro estudio, los resultados de la lectura ecográfica se clasificaron en visualización del signo del rosario sí o no. Con variables nominales dicotómicas como es nuestro caso, la reproducibilidad puede ser evaluada para mediante el índice kappa de Cohen.

Obtuvimos una concordancia global entre observadores del 67,22% (179+65) /363, resultando en un coeficiente kappa de 0,273, lo que indica un acuerdo aceptable entre observadores (299). En el estudio de *Zawadzki et al* (289) en el que describen el signo de CUFS, obtienen un índice de kappa de 0,77 (acuerdo considerable). Posteriormente este signo fue evaluado por *Zbar et al* (298) y *Gaetano Luglio et al* (290), consiguiendo un valor de kappa de 0,85 y 0,84 respectivamente. En todos estos estudios los dos observadores eran expertos.

Podríamos justificar estos resultados por la diferente experiencia que tienen los observadores de nuestro estudio. La interpretación ecográfica precisa de una buena curva de aprendizaje y requiere una considerable experiencia. La calidad de la información obtenida depende del explorador. Por ello la EEA debe ser realizada por personal especializado con un perfecto conocimiento de la anatomía anorrectal y de la fisiopatología de la fístula anal.

## 5.DISCUSIÓN

De hecho, *Zbar et al* (298) profundizan más en estos resultados, y realizan una tercera lectura con un observador sin experiencia, con el que el valor de kappa para visualizar el CUFS baja a 0,62.

### 5.3.3.2 Validez del signo del rosario como prueba diagnóstica

- Sensibilidad y especificidad

La sensibilidad y la especificidad son características propias de toda prueba diagnóstica e indican su grado de eficacia (306).

Tras calcular estos parámetros en nuestro estudio, hemos obtenido una sensibilidad baja, del 48,68%, y una especificidad moderada del 71,08%.

Una sensibilidad del 48,68% indica que casi la mitad de los pacientes con EC de nuestra muestra podrían ser identificados con el signo del rosario. En el resto de enfermos de Crohn, el signo del rosario no se observa. Algunos de estos falsos negativos podrían deberse a que los pacientes con EC también pueden padecer fístulas de origen criptoglandular (150).

La especificidad obtenida refleja que el signo del rosario no se visualiza en el 71,08% de los pacientes sin EC. En los demás pacientes sin EC, el signo está presente, representando la tasa de falsos positivos de nuestro estudio (28,92%). Si todos los individuos clasificados como sanos de nuestra muestra se sometieran a un estudio dirigido para detectar la EC, probablemente esta proporción de falsos positivos disminuiría, ya que algunos de estos casos podrían ser enfermos de Crohn no conocidos.

Se podría aumentar la especificidad combinando el signo del rosario con la exploración física del paciente (por ejemplo, número de OFEs) o con otros signos ecográficos ya descritos. De hecho, *Gaetano Luglio et al* (290), obtienen una especificidad aislada del 86,4%, 97,6% y 97% para el CUFS, el doble trayecto y una anchura del trayecto > a 4 mm respectivamente, pero combinando dos de ellas, la especificidad alcanzaba el 100%.



## 5.DISCUSIÓN

- Valor predictivo positivo y negativo

La sensibilidad y especificidad, a pesar de definir completamente la validez de una prueba diagnóstica, carecen de utilidad en la práctica clínica, ya que no nos proporcionan información relevante ante un determinado resultado de dicha prueba. Con los valores predictivos completamos esta información, al indicarnos la probabilidad de enfermedad según sea el resultado de la prueba.

El VPP del signo del rosario fue bajo, del 30,83%, lo que quiere decir que cuando en la EEA de un paciente con fístula perianal veamos el signo del rosario, este tendrá un 30% de probabilidad de padecer EC. Sin embargo, se obtuvo un alto VPN, del 83,95%, por lo que cuando no veamos esta imagen, el paciente no tendrá EC con una alta probabilidad.

El concepto de valor predictivo, por tanto, es de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, pero presenta la limitación de que depende en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad de interés a diagnosticar en la población objeto de estudio. Es decir, cuando la prevalencia de una enfermedad es baja aumenta el VPN, permitiendo que un resultado negativo descarte la enfermedad con mayor seguridad, y disminuye su VPP. Por ello, los valores predictivos sólo son útiles si nos enfrentamos a pacientes similares a los que se les realizó el estudio (307).

Para evitar errores, se calcularon las razones de probabilidad positiva y negativa (RPP y RPN), que no dependen de la prevalencia de la enfermedad, preservando así la validez externa del estudio.

- Razones de probabilidad y Teorema de Bayes

La razón o cociente de probabilidades mide cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Al igual que lo que sucede con la sensibilidad y especificidad, no varía con la prevalencia de la enfermedad, por lo que su principal ventaja es que pueden utilizarse como índices de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico (308). Aquí además

## 5.DISCUSIÓN

entran en juego otros conceptos importantes, probabilidad pre-prueba y probabilidad post-prueba, que se calculan aplicando el Teorema de Bayes.

En términos sencillos, la probabilidad pre-prueba es la estimación de la prevalencia de la enfermedad que asumimos antes de realizar una prueba, y una vez que se realiza la prueba, la probabilidad de presentar la enfermedad aumenta o disminuye, dependiendo del resultado de la misma, denominándose ahora probabilidad post-prueba (positiva o negativa).

En nuestro estudio, la PPPP fue del 30,78%. En el Normograma de Fagan (figura 33) se representó como la presencia del signo del rosario cambia la probabilidad bayesiana de padecer EC.

### 5.3.3.3 Aplicabilidad del signo del rosario

La EEA es una prueba económica, sencilla de realizar e interpretar los resultados con una adecuada curva de aprendizaje, por lo que es una prueba reproducible en nuestro medio.

La imagen ecográfica analizada en nuestro estudio es útil, ya que como hemos señalado se puede utilizar para distinguir entre una fístula debida a ECPA y una criptoglandular. Además de ayudar a diagnosticar pacientes con EC, también puede tener un impacto en el manejo clínico de estos pacientes. En concreto en nuestro estudio, del total de pacientes con EC incluidos (n = 76), en 7 casos no se conocía la enfermedad en el momento en que se realizaron la EEA. De ellos, el signo del rosario se vio en 3 casos y no se vio en 4. Es decir, el signo del rosario hubiera ayudado en casi la mitad de estos casos a un diagnóstico más precoz de la EC, con el consiguiente cambio en la actitud terapéutica hacia un tratamiento más específico, lo que supone un importante beneficio para estos pacientes.

### 5.3.3.4 Interpretación del signo del rosario

En la actualidad no conocemos la explicación histológica del signo del rosario, pero teorizando sobre el origen de esta imagen, creemos que puede ser consecuencia de la existencia de un proceso inflamatorio

## 5.DISCUSIÓN

subagudo en el espacio interesfinteriano provocado por la propia fístula, o incluso por la EC.

Tras realizar el análisis estadístico global, se dividió la muestra en dos grupos según la etiología de la fístula (criptoglandular y debida a EC), y se estudió cada uno de ellos por separado. En el grupo de pacientes con fístula por ECPA, no se encontró relación estadísticamente significativa entre el signo del rosario y las demás variables incluidas en el estudio. Sin embargo, en el grupo de pacientes con fístula criptoglandular, se obtuvieron varias asociaciones. A pesar no disponer de una explicación sobre la histología de esta imagen ecográfica, gracias a estos resultados podemos deducir algunas teorías.

En concreto, en los pacientes con fístula criptoglandular, se vio relación significativa entre el signo del rosario y el tiempo de evolución de la enfermedad fistulosa, las cirugías previas y la recidiva.

Los pacientes en los que se visualizó el signo del rosario tuvieron una mediana de 24 meses y en los que no se vio, la mediana fue de 16 meses (p-valor = 0,043). Es decir, el signo del rosario no está asociado a mayor tiempo de evolución de la fístula, por lo que podemos interpretar que no es consecuencia de un estado de inflamación crónica.

También se obtuvo una relación estadísticamente significativa (p-valor = 0,014) en la visualización o no del signo del rosario dentro del grupo de pacientes que tenían antecedentes quirúrgicos perianales, en los que fue más frecuente la ausencia del signo que la presencia del mismo (82,8% vs 69,9%). Con estos resultados podemos decir, que el signo del rosario no se debe a la desestructuración anatómica ni a la fibrosis que generan las cirugías anorrectales.

Por último, se encontraron diferencias significativas (p-valor = 0,023) con respecto a la recidiva. Dentro del grupo de pacientes en los que recidivó la fístula, fue más frecuente no ver el signo del rosario que verlo (36,8% vs 22,9%). Dicho de otro modo, el signo del rosario no se ve más en individuos que presentan recidiva posterior, por lo que no nos indica que los pacientes en los que aparezca esta imagen en la EEA sean más difíciles de tratar.

---

## **6. CONCLUSIONES**

---

## 6. CONCLUSIONES

1. La visualización del signo del rosario es un factor predictor de enfermedad de Crohn.
2. La visualización del signo del rosario presenta una concordancia aceptable entre un observador experto y un observador sin experiencia.
3. En los pacientes con fístula criptoglandular el signo del rosario no se ve con mayor frecuencia en aquellos que llevan más tiempo con dicha fístula.
4. En los pacientes con fístula criptoglandular el signo del rosario no aparece con mayor frecuencia en pacientes con intervenciones previas sobre la fístula.
5. En los pacientes con fístula criptoglandular el signo del rosario no se visualiza más en los pacientes que presentan recidiva posterior.
6. El signo del rosario, tanto en pacientes con EC o sin ella, no tiene relación con las complicaciones posteriores (entre ellas los abscesos) que puedan aparecer en el paciente.

---

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

---

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon P, Nivatvongs S. Principles and practice of Surgery for the Colon Rectum and Anus. Third. Inc IHU, editor. New York; 2007. 1–27 p.
2. Abramson DJ. The valves of Houston in adults. *Am J Surg*. 1978;136(3):334–6.
3. Klein EA. Initial release of the lateral pelvic fascia. *Semin Urol Oncol*. 2000 Feb;18(1):38–42.
4. Crapp A, Cuthbertson A. William Waldeyer and the rectosacral fascia. *Surg Gynecol Obs*. 1974;138:252–6.
5. Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni T. Cáncer de recto: anatomía quirúrgica, preoperatorio, preparación del paciente. In: Enciclopedia Médico Quirúrgica. Elsevier Masson SAS; 2004.
6. Golinger JC, Duthie HL NHL. Surgery of ht Anus, Rectum and Colon. *BMJ*. 1967: 3: 712-712.
7. Seow-Choen F, Ho JMS. Histoanatomy of anal glands. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(12):1215–8.
8. Seow-Choen F, Nicholls RJ. Anal fistula. *Br J Surg*. 1992;79(3):197–205.
9. Sangwan YP, Solla JA. Internal anal sphincter: advances and insights. *Dis Colon Rectum*. 1998 ;41(10):1297–311.
10. Madoff RD, Williams JG, Caushaj PF. Fecal incontinence. *N Engl J Med*. 1992;326(15):1002–7.
11. Katya Carrillo G, Antonella Sanguinetti M. Anatomía del piso pélvico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(2):185–9.
12. Gray H. Gray's Anatomy. New York: Barnes & Noble; 1995.
13. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the anorectum. *Basis of surgery. Surg Clin North Am*. 2000;80(1):319–43.
14. Williams PL WR. Neurology. London: Churchill Livingstone; 1980.
15. Yamato S, Rattan S. Role of alpha adrenoceptors in opossum internal anal sphincter. *J Clin Invest*. 1990;86(2):424–9.
16. Bhardwaj R, Vaizey CJ, Boulos PB, Hoyle CH. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissures. *Gut*. 2000;46(6):861–8.
17. Turnbull GK, Hamdy S, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG. The cortical topography of human anorectal musculature. *Gastroenterology*. 1999;117(1):32–9.
18. Kaiser AM, Ortega AE. Anorectal anatomy. *Surg Clin North Am*. 2002;82(6):1125–38.
19. Barber MD, Bremer RE, Thor KB, Dolber PC, Kuehl TJ, Coates KW. Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jul;187(1):64–71.
20. Pierce LM, Reyes M, Thor KB, Dolber PC, Bremer RE, Kuehl TJ, et al. Innervation of the levator ani muscles in the female squirrel monkey. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1141–7.
21. Hulsebosch CE, Coggeshall RE. An analysis of the axon populations in the nerves to the pelvic viscera in the rat. *J Comp Neurol*. 1982;211(1):1–10.
22. Herrmann G, Desfosses L. Sur la muqueuse de la region cloacale du rectum. *Compt rend Acad d sc*. 1880;90:1301–2.
23. Eisenhammer S. The internal anal sphincter and the anorectal abscess. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;103(4):501–6.
24. PARKS AG. Pathogenesis and treatment of fistuila-in-ano. *Br Med J*. 1961;18;1(5224):463–9.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

25. Goligher JC, Ellis M, Pissidis AG. A critique of anal glandular infection in the aetiology and treatment of idiopathic anorectal abscesses and fistulas. *Br J Surg.* 1967;54(12):977–83.
26. Vasilevsky C-A, Gordon PH. Benign anorectal: abscess and fistula. *ASCRS Textbook colon rectal Surg.* 2007;192–214.
27. Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management. *Surg Clin.* 2010;90(1):45–68.
28. Zbar A, Wexner S. *Coloproctology.* 1st ed. London S, editor. 2010.
29. Hamadani A, Haigh PI, Liu I-LA, Abbas MA. Who is at risk for developing chronic anal fistula or recurrent anal sepsis after initial perianal abscess? *Dis colon rectum.* 2009;52(2):217–21.
30. Yano T, Asano M, Matsuda Y, Kawakami K, Nakai K, Nonaka M. Prognostic factors for recurrence following the initial drainage of an anorectal abscess. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(12):1495–8.
31. Sözen U, Gedik E, Aslar AK, Ergun H, Elhan AH, Memikoglu O, et al. Does adjuvant antibiotic treatment after drainage of anorectal abscess prevent development of anal fistulas? A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Dis colon rectum.* 2011;54(8):923–9.
32. Malik A, Hall D, Devaney R, Sylvester H, Yalamarathi S. The impact of specialist experience in the surgical management of perianal abscesses. *Int J Surg.* 2011;9(6):475–7.
33. Acosta JV, Rodas JH. Los abscesos anales¿ originan fístulas? *Rev Mex Coloproctología Enfermedades del Ano, Recto y Colon.* 2005;11(3):106–9.
34. Devaraj B, Khabassi S, Cosman BC. Recent Smoking Is a Risk Factor for Anal Abscess and Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jun;54(6):681–5.
35. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *J Br Surg.* 1976;63(1):1–12.
36. Malouf AJ, Buchanan GN, Carapeti EA, Rao S, Guy RJ, Westcott E, et al. A prospective audit of fistula-in-ano at St. Mark's hospital. *Color Dis.* 2002;4(1):13–9.
37. Sangwan YP, Rosen L, Riether RD, Stasik JJ, Sheets JA, Khubchandani IT. Is simple fistula-in-ano simple? *Dis colon rectum.* 1994;37(9):885–9.
38. Fazio VW. Complex anal fistulae. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987;16(1):93–114.
39. Ratto C, Gentile E, Merico M, Spinazzola C, Mangini G, Sofo L, et al. How can the assessment of fistula-in-ano be improved? *Dis colon rectum.* 2000;43(10):1375–82.
40. Navarro A, Martí M, García-Domingo MI, Gómez R, Marco C. Diagnóstico y tratamiento de las fístulas anorrectales complejas. *Cirugía española.* 2004;76(3):142–8.
41. Murad-Regadas SM, Regadas FSP, Rodrigues LV, de Carvalho Holanda E, Barreto RGL, Oliveira L. The role of 3-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of anterior transsphincteric fistula. *Dis colon rectum.* 2010;53(7):1035–40.
42. Van Koperen PJ, Wind J, Bemelman WA, Bakx R, Reitsma JB, Slors FJM. Long-Term Functional Outcome and Risk Factors for Recurrence After Surgical Treatment for Low and High Perianal Fistulas of Cryptoglandular Origin. *Dis Colon Rectum.*



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 2008;51(10): 1475-1481.
43. Goodsall DH. Diseases of the anus and rectum. Vol. 1. Longmans, Green; 1900.
  44. Kuijpers HC, Schulpen T. Fistulography for fistula-in-ano: Is it useful? *Dis Colon Rectum*. 1985;28(2):103-104.
  45. Beets-Tan RGH, Beets GL, van der Hoop AG, Kessels AGH, Vliegen RFA, Baeten CGMI, et al. Preoperative MR imaging of anal fistulas: does it really help the surgeon? *Radiology*. 2001;218(1):75-84.
  46. Maier AG, Funovics MA, Kreuzer SH, Herbst F, Wunderlich M, Teleky BK, et al. Evaluation of perianal sepsis: comparison of anal endosonography and magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 2001;14(3):254-60.
  47. Buchanan GN, Halligan S, Taylor S, Williams A, Cohen R, Bartram C. MRI of fistula in ano: inter-and intraobserver agreement and effects of directed education. *Am J Roentgenol*. 2004;183(1):135-40.
  48. Gustafsson U, Kahvecioglu B, Åström G, Ahlström H, Graf W. Endoanal ultrasound or magnetic resonance imaging for preoperative assessment of anal fistula: a comparative study. *Color Dis*. 2001;3(3):189-97.
  49. Navarro-Luna A, García-Domingo Mi, Rius-Macías J, Marco-Molina C. Ultrasound Study of Anal Fistulas With Hydrogen Peroxide Enhancement. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(1):1423.
  50. Toyonaga T, Tanaka Y, Song JF, Katori R, Sogawa N, Kanyama H, et al. Comparison of accuracy of physical examination and endoanal ultrasonography for preoperative assessment in patients with acute and chronic anal fistula. *Tech Coloproctol*. 2008;12(3):217-23.
  51. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CRG. Clinical Examination, Endosonography, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Fistula in Ano: Comparison with Outcome-based Reference Standard. *Radiology*. 2004;233(3):674-81.
  52. Santoro GA, Fortling B. The Advantages of Volume Rendering in Three-Dimensional Endosonography of the Anorectum. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(3):359-68.
  53. West RL, Dwarkasing S, Felt-Bersma RJ, Schouten WR, Hop WC, Hussain SM, et al. Hydrogen peroxide-enhanced three-dimensional endoanal ultrasonography and endoanal magnetic resonance imaging in evaluating perianal fistulas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(12):1319-24.
  54. Kruskal JB, Kane RA, Morrin MM. Peroxide-enhanced Anal Endosonography: Technique, Image Interpretation, and Clinical Applications. *RadioGraphics*. 2001;21(suppl\_1):173-89.
  55. Hildebrandt U, Feifel G, Schwarz HP, Scherr O. Endorectal ultrasound: instrumentation and clinical aspects. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1(4):203-7.
  56. Lindsey I, Humphreys MM, George BD, Mortensen NJMC. The role of anal ultrasound in the management of anal fistulas. *Color Dis*. 2002;4(2):118-22.
  57. Brillantino A, Iacobellis F, Di Sarno G, D'Aniello F, Izzo D, Paladino F, et al. Role of tridimensional endoanal ultrasound (3D-EAUS) in the preoperative assessment of perianal sepsis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(4):535-42.
  58. Ereifej S, Lestár B, Hornok L, Ritter L, Kiss J. Treatment of anal fistulas. *Magy Seb*. 2000;53(6):263-6.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

59. Malik AI, Nelson RL. Surgical management of anal fistulae: a systematic review. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel.* 2008 ;10(5):420–30.
60. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Madoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1996 Jul;39(7):723–9.
61. Cavanaugh M, Hyman N, Osler T. Fecal incontinence severity index after fistulotomy: a predictor of quality of life. *Dis Colon Rectum.* 2002 Mar;45(3):349–53.
62. Roig J V, Jordán J, García-Armengol J, Esclapez P, Solana A. Changes in anorectal morphologic and functional parameters after fistula-in-ano surgery. *Dis Colon Rectum.* 2009 Aug;52(8):1462–9.
63. Jordán J, Roig J V, García-Armengol J, García-Granero E, Solana A, Lledó S. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel.* 2010 Mar;12(3):254–60.
64. Sainio P, Husa A. Fistula-in-ano. Clinical features and long-term results of surgery in 199 adults. *Acta Chir Scand.* 1985;151(2):169–76.
65. Ellis CN. Sphincter-preserving fistula management: what patients want. *Dis Colon Rectum.* 2010 Dec;53(12):1652–5.
66. Ommer A, Wenger FA, Rolfs T, Walz MK. Continence disorders after anal surgery—a relevant problem? *Int J Colorectal Dis.* 2008 Nov;23(11):1023–31.
67. Toyonaga T, Matsushima M, Kiri T, Sogawa N, Kanyama H, Matsumura N, et al. Factors affecting continence after fistulotomy for intersphincteric fistula-in-ano. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Sep;22(9):1071–5.
68. Buchanan GN, Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Nicholls RJ, Cohen CRG. Potential clinical implications of direction of a trans-sphincteric anal fistula track. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1250–5.
69. Sjö Dahl R. Proposal: a score to select patients for fistulotomy. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel.* 2010 May;12(5):487–9.
70. Abramowitz L, Soudan D, Souffran M, Bouchard D, Castinel A, Suduca JM, et al. The outcome of fistulotomy for anal fistula at 1 year: a prospective multicentre French study. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel.* 2016 Mar;18(3):279–85.
71. Vasilevsky CA, Gordon PH. Results of treatment of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1985 Apr;28(4):225–31.
72. van Tets WF, Kuijpers HC. Continence disorders after anal fistulotomy. *Dis Colon Rectum.* 1994 Dec;37(12):1194–7.
73. Pigot F. Treatment of anal fistula and abscess. *J Visc Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):23-9.
74. Belmonte Montes C, Ruiz Galindo GH, Montes Villalobos JL, Decanini Terán C. Fistulotomy vs fistulectomy. Ultrasonographic evaluation of lesion of the anal sphincter function. *Rev Gastroenterol Mex.* 1999;64(4):167–70.
75. Kronborg O. To lay open or excise a fistula-in-ano: a randomized trial. *Br J Surg.* 1985 Dec;72(12):970.
76. Isbister WH, Al Sanea N. The cutting seton: an experience at King Faisal Specialist Hospital. *Dis Colon Rectum.* 2001 May;44(5):722–7.
77. Williams JG, Farrands PA, Williams AB, Taylor BA, Lunniss PJ, Sagar PM, et al. The treatment of anal fistula: ACPGIBI position statement. *Color Dis Off J Assoc*

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Coloproctology Gt Britain Irel. 2007 Oct;9 (Suppl 4):18–50.
78. Ho KS, Tsang C, Seow-Choen F, Ho YH, Tang CL, Heah SM, et al. Prospective randomised trial comparing ayurvedic cutting seton and fistulotomy for low fistula-in-ano. *Tech Coloproctol.* 2001 Dec;5(3):137–41.
  79. Zbar AP, Ramesh J, Beer-Gabel M, Salazar R, Pescatori M. Conventional cutting vs. internal anal sphincter-preserving seton for high trans-sphincteric fistula: a prospective randomized manometric and clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2003 Jul;7(2):89–94.
  80. Noble GH. A new operation for complete laceration of the perineum. *J Am Med Assoc.* 1902 Aug ;XXXIX(6):302-304.
  81. Laird DR. Procedures used in treatment of complicated fistulas. *Am J Surg.* 1948 Dec;76(6):701–8.
  82. Rothenberger DA, Christenson CE, Balcos EG, Schottler JL, Nemer FD, Nivatvongs S, et al. Endorectal advancement flap for treatment of simple rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(4):297–300.
  83. Del Pino A, Nelson RL, Pearl RK, Abcarian H. Island flap anoplasty for treatment of transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1996 Feb;39(2):224–6.
  84. Zimmerman DD, Briel JW, Gosselink MP, Schouten WR. Anocutaneous advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2001 Oct;44(10):1474–80.
  85. Bubbers EJ, Cologne KG. Management of Complex Anal Fistulas. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016 Mar;29(1):43–9.
  86. van Koperen PJ, Wind J, Bemelman WA, Slors JFM. Fibrin glue and transanal rectal advancement flap for high transsphincteric perianal fistulas; is there any advantage? *Int J Colorectal Dis.* 2008 Jul;23(7):697–701.
  87. Uribe N, Millán M, Minguez M, Ballester C, Asencio F, Sanchiz V, et al. Clinical and manometric results of endorectal advancement flaps for complex anal fistula. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Mar;22(3):259–64.
  88. Tyler KM, Aarons CB, Sentovich SM. Successful sphincter-sparing surgery for all anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2007 Oct;50(10):1535–9.
  89. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Beets-Tan RG, Russel MGVM, van Gemert WG. Staged mucosal advancement flap for the treatment of complex anal fistulas: pretreatment with noncutting Setons and in case of recurrent multiple abscesses a diverting stoma. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel.* 2005 Sep;7(5):513–8.
  90. Mitalas LE, van Wijk JJ, Gosselink MP, Doornebosch P, Zimmerman DDE, Schouten WR. Seton drainage prior to transanal advancement flap repair: useful or not? *Int J Colorectal Dis.* 2010 Dec;25(12):1499–502.
  91. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2006 Nov;49(11):1736–40.
  92. Matos D, Lunniss PJ, Phillips RK. Total sphincter conservation in high fistula in ano: results of a new approach. *Br J Surg.* 1993 Jun;80(6):802–4.
  93. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007 Mar;90(3):581–6.
  94. Shanwani A, Nor AM, Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Jan;53(1):39–42.
95. Bleier JIS, Moloo H, Goldberg SM. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):43–6.
  96. Tan K-K, Tan IJ, Lim FS, Koh DC, Tsang CB. The anatomy of failures following the ligation of intersphincteric tract technique for anal fistula: a review of 93 patients over 4 years. *Dis Colon Rectum*. 2011 Nov;54(11):1368–72.
  97. Bastawrous A, Hawkins M, Kratz R, Menon R, Pollock D, Charbel J, et al. Results from a novel modification to the ligation intersphincteric fistula tract. *Am J Surg*. 2015 May;209(5):793–8.
  98. Liu WY, Aboulian A, Kaji AH, Kumar RR. Long-term results of ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2013 Mar;56(3):343–7.
  99. Sirany A-ME, Nygaard RM, Morken JJ. The ligation of the intersphincteric fistula tract procedure for anal fistula: a mixed bag of results. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jun;58(6):604–12.
  100. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2006 Mar;49(3):371–6.
  101. Adamina M, Hoch JS, Burnstein MJ. To plug or not to plug: a cost-effectiveness analysis for complex anal fistula. *Surgery*. 2010 Jan;147(1):72–8.
  102. Christoforidis D, Pieh MC, Madoff RD, Mellgren AF. Treatment of transsphincteric anal fistulas by endorectal advancement flap or collagen fistula plug: a comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jan;52(1):18–22.
  103. El-Gazzaz G, Zutshi M, Hull T. A retrospective review of chronic anal fistulae treated by anal fistulae plug. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2010 May;12(5):442–7.
  104. Kleif J, Hagen K, Wille-Jørgensen P. Acceptable results using plug for the treatment of complex anal fistulas. *Dan Med Bull*. 2011 Mar;58(3):A4254.
  105. Safar B, Jobanputra S, Sands D, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Anal fistula plug: initial experience and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2009 Feb;52(2):248–52.
  106. Ratto C, Litta F, Parello A, Donisi L, Zaccone G, De Simone V. Gore Bio-A® Fistula Plug: a new sphincter-sparing procedure for complex anal fistula. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2012 May;14(5):264–9.
  107. Heydari A, Attinà GM, Merolla E, Piccoli M, Fazlalizadeh R, Melotti G. Bioabsorbable synthetic plug in the treatment of anal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jun;56(6):774–9.
  108. Stamos MJ, Snyder M, Robb BW, Ky A, Singer M, Stewart DB, et al. Prospective multicenter study of a synthetic bioabsorbable anal fistula plug to treat cryptoglandular transsphincteric anal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2015 Mar;58(3):344–51.
  109. Favreau-Weltzer C, Bouchard D, Eleouet-Kaplan M, Pigot F. Response to Ratto et al., “new Gore Bio-A(®) plug for anal fistula”. *Colorectal disease*. 2012;14(9):1152–3.
  110. de la Portilla F. Gore Bio-A(®) fistula plug for complex anal fistula: the results should be interpreted cautiously. *Colorectal disease*. 2013;15(5):628–9.
  111. McGee MF, Champagne BJ, Stulberg JJ, Reynolds H, Marderstein E, Delaney CP. Tract length predicts successful closure with anal fistula plug in cryptoglandular

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010 Aug;53(8):1116–20.
112. Zubaidi A, Al-Obeed O. Anal fistula plug in high fistula-in-ano: an early Saudi experience. *Dis Colon Rectum*. 2009 Sep;52(9):1584–8.
  113. Hjortrup A, Moesgaard F, Kjaergård J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1991 Sep;34(9):752–4.
  114. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2004 Sep;6(5):308–19.
  115. Zmora O, Neufeld D, Ziv Y, Tulchinsky H, Scott D, Khaikin M, et al. Prospective, multicenter evaluation of highly concentrated fibrin glue in the treatment of complex cryptogenic perianal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2005 Dec;48(12):2167–72.
  116. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, Pearl RK, Nelson RL, Abcarian H. Repair of fistulas-in-ano using autologous fibrin tissue adhesive. *Dis Colon Rectum*. 1999 May;42(5):607–13.
  117. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1999 Sep;42(9):1136–9.
  118. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Disease*. 2011 Feb;13(2):215–8.
  119. Lara FJP, Serrano AM, Moreno JU, Carmona JH, Marquez MF, Pérez LR, et al. Platelet-rich fibrin sealant as a treatment for complex perianal fistulas: a multicentre study. *J Gastrointest Surg*. 2015 Feb;19(2):360–8.
  120. de la Portilla F, Rada R, Vega J, Cisneros N, Maldonado VH, Sánchez-Gil JM. Long-term results change conclusions on BioGlue in the treatment of high transsphincteric anal fistulas. Vol. 53, *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53:1220–1.
  121. Alexander SM, Mitalas LE, Gosselink MP, Oom DMJ, Zimmerman DDE, Schouten WR. Obliteration of the fistulous tract with BioGlue adversely affects the outcome of transanal advancement flap repair. *Tech Coloproctol*. 2008 Sep;12(3):225–8.
  122. Abbas MA, Tejirian T. Bioglue for the treatment of anal fistula is associated with acute anal sepsis. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;51:1155–6.
  123. Queralto M, Portier G, Bonnaud G, Chotard J-P, Cabarrot P, Lazorthes F. Efficacy of synthetic glue treatment of high cryptoglandular fistula-in-ano. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Sep;34(8–9):477–82.
  124. Yeung JMC, Simpson JAD, Tang S-W, Armitage NC, Maxwell-Armstrong C. Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano--a method worth sticking to? *Colorectal Disease*. 2010 Apr;12(4):363–6.
  125. de Parades V, Far HS, Etienney I, Zeitoun J-D, Atienza P, Bauer P. Seton drainage and fibrin glue injection for complex anal fistulas. *Colorectal Disease*. 2010 May;12(5):459–63.
  126. Haim N, Neufeld D, Ziv Y, Tulchinsky H, Koller M, Khaikin M, et al. Long-term results of fibrin glue treatment for cryptogenic perianal fistulas: a multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2011 Oct;54(10):1279–83.
  127. Cadeddu F, Salis F, Lisi G, Ciangola I, Milito G. Complex anal fistula remains a challenge for colorectal surgeon. *Int J Colorectal Dis*. 2015 May;30(5):595–603.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

128. Damin DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C. Fibrin glue in the management of complex anal fistula. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(4):300–3.
129. García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003 Sep;18(5):451–4.
130. Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D, Herreros MD, Gracia-Solana J, Guadalajara H, de la Portilla F, et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: A randomized clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Mar;9(3):295–301.
131. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol.* 2011 Dec;15(4):445–9.
132. Ellison GW, Bellah JR, Stubbs WP, Van Gilder J. Treatment of perianal fistulas with ND:YAG laser--results in twenty cases. *Vet Surg.* 1995;24(2):140–7.
133. Bodzin JH. Laser ablation of complex perianal fistulas preserves continence and is a rectum-sparing alternative in Crohn's disease patients. *Am Surg.* 1998 Jul;64(7):627–31.
134. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017 Apr;21(4):269–76.
135. Nordholm-Carstensen A, Perregaard H, Hagen KB, Krarup P-M. Fistula Laser Closure (FiLaC™) for fistula-in-ano-yet another technique with 50% healing rates? *Int J Colorectal Dis.* 2021 Sep;36(9):1831–7.
136. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011 Dec;15(4):417–22.
137. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, Sakr A. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc.* 2018 Apr;32(4):2084–93.
138. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):635–43.
139. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases.* 2000;6(1):8–15.
140. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
141. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):650–6.
142. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CMA, Geary RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2008 Dec;103(12):3082–93.
143. Sangwan YP, Schoetz DJJ, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA. Perianal Crohn's

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1996 May;39(5):529–35.
144. Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1981;24(1):22–4.
  145. Ciga MA, Oteiza F, Marzo J, Armendáriz P, De Miguel M, Ortiz H. Treatment of perianal Crohn's disease. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(3):367–86.
  146. Alós R, Maroto N. Tratamiento de la enfermedad perianal. En: *Manual práctico Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal*. Argon Madrid; 2014.
  147. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1508–30.
  148. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2007 Oct;39(10):959–62.
  149. Armuzzi A, Ahmad T, Ling K-L, de Silva A, Cullen S, van Heel D, et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1133–9.
  150. Alexander-Williams J, Speranza V, Hellers G, Hughes L, Minervini S. Perianal lesions in Crohn's disease: A classification. Working Team Report 3. In Roma; 1991.
  151. Platell C, Mackay J, Collopy B, Fink R, Ryan P, Woods R. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg*. 1996 Jan;66(1):5–9.
  152. Wolff BG, Culp CE, Beart RWJ, Ilstrup DM, Ready RL. Anorectal Crohn's disease. A long-term perspective. *Dis Colon Rectum*. 1985 Oct;28(10):709–11.
  153. Williams JG, Rothenberger DA, Nemer FD, Goldberg SM. Fistula-in-ano in Crohn's disease. Results of aggressive surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1991 May;34(5):378–84.
  154. Radcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE, Northover JM. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1988 Feb;31(2):94–9.
  155. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1998 Aug;41(8):992–6.
  156. Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2004 Jul;91(7):801–14.
  157. Fleshner PR, Schoetz DJJ, Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Veidenheimer MC. Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum*. 1995 Nov;38(11):1137–43.
  158. Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg*. 1988 Jan;75(1):56–7.
  159. Allan A, Keighley MR. Management of perianal Crohn's disease. *World J Surg*. 1988 Apr;12(2):198–202.
  160. Pritchard TJ, Schoetz DJJ, Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Veidenheimer MC. Perirectal abscess in Crohn's disease. Drainage and outcome. *Dis Colon Rectum*. 1990 Nov;33(11):933–7.
  161. Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, Buie WD, Cohen J, Orsay C, et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1337–42.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

162. Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med.* 1978 Sep;71(9):644–51.
163. Chaparro M, Burgueno P, Vera I, Bermejo F, Marin-Jimenez I, Yela C, et al. Epidemiological Study of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):S-736.
164. Halme L, Sainio AP. Factors related to frequency, type, and outcome of anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1995 Jan;38(1):55–9.
165. Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Twenty-year review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1995 Apr;38(4):389–92.
166. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1996 Aug;39(8):893–8.
167. Braveman JM, Schoetz DJJ, Marcello PW, Roberts PL, Collier JA, Murray JJ, et al. The fate of the ileal pouch in patients developing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2004 Oct;47(10):1613–9.
168. Linares L, Moreira LF, Andrews H, Allan RN, Alexander-Williams J, Keighley MR. Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg.* 1988 Jul;75(7):653–5.
169. D'Ugo S, Franceschilli L, Cadeddu F, Leccesi L, Blanco GDV, Calabrese E, et al. Medical and surgical treatment of haemorrhoids and anal fissure in Crohn's disease: a critical appraisal. *BMC Gastroenterol.* 2013 Mar;13:47.
170. Wong NACS, Shirazi T, Hamer-Hodges DW, Corfield AP, Lessells AM. Adenocarcinoma arising within a Crohn's-related anorectal fistula: a form of anal gland carcinoma? *Histopathology.* 2002;40:302–4.
171. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121(5):1064–72.
172. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* 2017 Feb;11(2):135–49.
173. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RCG, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 May;17(9):1145–51.
174. Horsthuis K, Lavini C, Stoker J. MRI in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging.* 2005 Jul;22(1):1–12.
175. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis.* 1999 Aug;5(3):231–3.
176. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb;98(2):332–9.
177. Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 1996;11(5):222–6.
178. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg.*



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1999 Mar;86(3):360–4.
179. van Bodegraven AA, Sloots CEJ, Felt-Bersma RJF, Meuwissen SGM. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jan;45(1):36–9.
  180. Bell SJ, Halligan S, Windsor ACJ, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb;17(3):387–93.
  181. Loftus EVJ. Imaging and therapy for perianal Crohn's disease: on the right track? Vol. 99, *The American journal of gastroenterology*. United States; 2004. p. 89–90.
  182. Karmiris K, Bielen D, Vanbeckevoort D, Vermeire S, Coremans G, Rutgeerts P, et al. Long-term monitoring of infliximab therapy for perianal fistulizing Crohn's disease by using magnetic resonance imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):130–6.
  183. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Aug;17(8):1751–8.
  184. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern FJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439–44.
  185. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505–12.
  186. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):77–86.
  187. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995 Jan;20(1):27–32.
  188. Schwartz DA, White CM, Wise PE, Herline AJ. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Aug;11(8):727–32.
  189. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;4(3):160–70.
  190. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1381–92.
  191. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan;14(1):4–22.
  192. Boscá MM, Alós R, Maroto N, Gisbert JP, Beltrán B, Chaparro M, et al. Recommendations of the Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Spanish Working Group (GETECCU) for the treatment of perianal fistulas of Crohn's disease. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2020;43:155–68.
  193. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):17–24.
194. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):661–73.
  195. Wu X-W, Ji H-Z, Wang F-Y. Meta-analysis of ciprofloxacin in treatment of Crohn's disease. *Biomed reports*. 2015 Jan;3(1):70–4.
  196. Juncadella AC, Alame AM, Sands LR, Deshpande AR. Perianal Crohn's disease: a review. *Postgrad Med*. 2015 Apr;127(3):266–72.
  197. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Dec;18(11–12):1113–20.
  198. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJF, van Tilburg AJP, Drapers JAG, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Dec;20(11–12):1329–36.
  199. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. 2014 Feb;63(2):292–9.
  200. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul;123(2):132–42.
  201. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. En: *Cochrane database Syst Rev*. 2010.
  202. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. En: *Cochrane database Syst Rev*. 2013.
  203. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan;25(1):1–13.
  204. Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol*. 1993 May;88(5):646–9.
  205. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*. 1998 Mar;93(3):442–8.
  206. Cat H, Sophani I, Lemann M, Modigliani R, Solue JC. Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. *Turkish J Gastroenterol Off J Turkish Soc Gastroenterol*. 2003 Jun;14(2):121–7.
  207. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. En: *Cochrane database Syst Rev*. 2005.
  208. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 1999 Nov;5(4):239–45.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

209. González Lama Y, Abreu LE, Vera MI, de la Revilla J, Fernandez-Puga N, Escartin P. Long-term oral tacrolimus in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: comments from Spanish experience. *Gastroenterology*. 2004;126:942–3.
210. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):380–8.
211. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec;34(11–12):1282–94.
212. Hinojosa J. [Anti-TNF antibodies in the treatment of intestinal inflammatory disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;23(5):250–7.
213. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999 May;340(18):1398–405.
214. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol*. 2002 Dec;97(12):2962–72.
215. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb;350(9):876–85.
216. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):862–9.
217. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Disease*. 2012 Oct;14(10):1217–23.
218. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne J-F, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Aug;11(8):974–5.
219. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):652–64.
220. Kotze PG, Shen B, Lightner A, Yamamoto T, Spinelli A, Ghosh S, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut*. 2018 Jun;67(6):1181–94.
221. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Mar;9(2):98–103.
222. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323–33.
223. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun;146(12):829–38.
224. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52–65.
225. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(10):1228–39.
226. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Jan;49(1):34–40.
227. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis.* 2010 Dec;4(6):654–60.
228. Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb;25(4):409–18.
229. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007 Jul;357(3):228–38.
230. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007 Jul;357(3):239–50.
231. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan;33(2):185–93.
232. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(8):711–21.
233. Bermejo F, Guerra I, Algaba A, López-Sanromán A. Pharmacological Approach to the Management of Crohn's Disease Patients with Perianal Disease. *Drugs.* 2018 Jan;78(1):1–18.
234. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1147–55.
235. Tadbiri S, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. DOP025 Efficacy of vedolizumab on extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease: a post-hoc analysis of the OBSERV-IBD cohort from the GETAID. *J Crohn's Colitis.* 2017 Feb;11(suppl\_1):S42–S42.
236. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissos TW, Xu J, et al. Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis.* 2018 Apr;12(5):621–6.
237. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao L-L, Johans J, Colombel JF, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):S185.
238. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov;375(20):1946–60.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

239. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatology*. 2018 Dec;16(12):1879–92.
240. Khorrani S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul;22(7):1662–9.
241. Hyder SA, Travis SPL, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*. 2006 Dec;49(12):1837–41.
242. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov;50(11):1754–60.
243. Buchanan GN, Owen HA, Torkington J, Lunniss PJ, Nicholls RJ, Cohen CRG. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg*. 2004 Apr;91(4):476–80.
244. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg*. 2000 Oct;24(10):1253–8.
245. Grant DR, Cohen Z, McLeod RS. Loop ileostomy for anorectal Crohn's disease. *Can J Surg*. 1986 Jan;29(1):32–5.
246. Sher ME, Bauer JJ, Gorphine S, Gelernt I. Low Hartmann's procedure for severe anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1992 Oct;35(10):975–80.
247. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1996 Sep;39(9):1039–43.
248. Nordgren S, Fasth S, Hultén L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis*. 1992 Dec;7(4):214–8.
249. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg*. 1995 May;82(5):603–6.
250. Joo JS, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Endorectal advancement flap in perianal Crohn's disease. *Am Surg*. 1998 Feb;64(2):147–50.
251. Robertson WG, Mangione JS. Cutaneous advancement flap closure: alternative method for treatment of complicated anal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1998 Jul;41(7):884–7.
252. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb;14(2):155–68.
253. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2010 Apr;53(4):486–95.
254. Rozalén V, Parés D, Sanchez E, Troya J, Vela S, Pacha MÁ, et al. Advancement Flap Technique for Anal Fistula in Patients With Crohn's Disease: A Systematic Review of the Literature. *Cir Esp*. 2017 Dec;95(10):558–65.
255. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*. 2014 Dec;260(6):1057–61.
256. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis*

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Colon Rectum. 2002 Dec;45(12):1622–8.
257. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG, et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum*. 2002 Dec;45(12):1616–21.
  258. Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T, Nakano M, Sakai K, Beppu R, et al. Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed? *Hepatology*. 2010;57(97):3–7.
  259. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R, Avanzini MA, Ubezio C, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2011 Jun;60(6):788–98.
  260. Ciccocioppo R, Klersy C, Leffler DA, Rogers R, Bennett D, Corazza GR. Systematic review with meta-analysis: Safety and efficacy of local injections of mesenchymal stem cells in perianal fistulas. *JGH open*. 2019 Jun;3(3):249–60.
  261. Cho YB, Lee WY, Park KJ, Kim M, Yoo H-W, Yu CS. Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula: a phase I clinical study. *Cell Transplant*. 2013;22(2):279–85.
  262. García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jan;52(1):79–86.
  263. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Mar;28(3):313–23.
  264. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep;388(10051):1281–90.
  265. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1334-1342.e4.
  266. de la Portilla F, García-Olmo D. Enfermedad de Crohn perianal, conocimientos prácticos, manejo y nuevas orientaciones. In: Editorial ERGON, editor. *Practicum en Coloproctología de la AECOP Estrategias y Técnicas para la Práctica Diaria*. 1ª edición. 2021. 365–73.
  267. Tang A, Euerle B. Emergency Department Ultrasound and Echocardiography. *Emerg Med Clin North Am*. 2005 Nov;23(4):1179–94.
  268. Gravante G, Giordano P. The role of three-dimensional endoluminal ultrasound imaging in the evaluation of anorectal diseases: a review. *Surg Endosc*. 2008 Jul 10;22(7):1570–8.
  269. Santoro GA, Fortling B. New Technical Developments in Endoanal and Endorectal Ultrasonography. In: *Benign Anorectal Diseases*. Milano: Springer Milan; 2006. 13–26.
  270. Giovannini M, Ardizzone S. Anorectal ultrasound for neoplastic and inflammatory lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006 Feb;20(1):113–35.
  271. Prager RW, Ijaz UZ, Gee AH, Treece GM. Three-dimensional ultrasound imaging.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Proc Inst Mech Eng Part H, J Eng Med. 2010;224(2):193–223.
272. Bega G, Lev-Toaff A, Kuhlman K, Kurtz A, Goldberg B, Wapner R. Three-dimensional ultrasonographic imaging in obstetrics: present and future applications. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2001 Apr;20(4):391–408.
273. Alcázar J. Fundamentos de la ecografía tridimensional. *Rev Med Univ Navarra.* 2005;49(4):9–12.
274. Esclapez-Valero JP, García-Botello S. Valor actual de la ecografía endoanal en el diagnóstico de la enfermedad proctológica benigna. *Cirugía Española.* 2005 Dec;78:8–14.
275. Burnett SJ, Bartram CI. Endosonographic variations in the normal internal anal sphincter. *Int J Colorectal Dis.* 1991 Feb;6(1):2–4.
276. Frudinger A, Halligan S, Bartram CI, Price AB, Kamm MA, Winter R. Female anal sphincter: age-related differences in asymptomatic volunteers with high-frequency endoanal US. *Radiology.* 2002 Aug;224(2):417–23.
277. Santoro GA, Di Falco G. Endosonographic Anatomy of the Normal Rectum. In: *Benign Anorectal Diseases.* Milano: Springer Milan; 2006. 55–60.
278. Visscher AP, Schuur D, Slooff RAE, Meijerink WJHJ, Deen-Molenaar CBH, Felt-Bersma RJF. Predictive factors for recurrence of cryptoglandular fistulae characterized by preoperative three-dimensional endoanal ultrasound. *Colorectal Disease.* 2016 May;18(5):503–9.
279. Visscher AP, Schuur D, Roos R, Van der Mijnsbrugge GJH, Meijerink WJHJ, Felt-Bersma RJF. Long-term follow-up after surgery for simple and complex cryptoglandular fistulas: fecal incontinence and impact on quality of life. *Dis Colon Rectum.* 2015 May;58(5):533–9.
280. Cho DY. Endosonographic criteria for an internal opening of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1999 Apr;42(4):515–8.
281. Santoro GA, Ratto C. Accuracy and Reliability of Endoanal Ultrasonography in the Evaluation of Perianal Abscesses and Fistula-in-ano. In: *Benign Anorectal Diseases.* Milano: Springer Milan; 2006. 141–82.
282. Kim Y, Park YJ. Three-dimensional endoanal ultrasonographic assessment of an anal fistula with and without H(2)O(2) enhancement. *World J Gastroenterol.* 2009 Oct;15(38):4810–5.
283. Strong SA. Perianal Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2007 Aug;16(3):185–93.
284. de la Portilla F, Durán V, Maestre M V., Díaz-Pavón JM, Vázquez-Monchul JM, Palacios C, et al. Effectiveness of a three-dimensional anorectal ultrasound in perianal Crohn's disease: incompatibility with clinical and surgical examinations. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(4):529–34.
285. de la Portilla F, León-Jiménez E, Cisneros N, Rada R, Flikier B, Vega J, et al. Use of anorectal ultrasounds in perianal Crohn's disease: consistency with clinical data. *Rev Esp enfermedades Dig.* 2006 Oct;98(10):747–54.
286. Lacoma, EM; Gimeno, MJ; Guirola, JA; Sánchez, E; López J. Ecografía endoanal en el diagnóstico de las fístulas relacionadas con la enfermedad de Crohn. *Intervencionismo.* 2016;16(3):14–23.
287. Lahat A, Assulin Y, Beer-Gabel M, Chowers Y. Endoscopic ultrasound for perianal Crohn's disease: disease and fistula characteristics, and impact on therapy. *J Crohns Colitis.* 2012 Apr;6(3):311–6.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

288. Blom J, Nyström PO, Gunnarsson U, Strigård K. Endoanal ultrasonography may distinguish Crohn's anal fistulae from cryptoglandular fistulae in patients with Crohn's disease: A cross-sectional study. *Tech Coloproctol*. 2011;15(3):327–30.
289. Zawadzki A, Starck M, Bohe M, Thorlacius H. A unique 3D endoanal ultrasound feature of perianal Crohn's fistula: The "Crohn ultrasound fistula sign." *Color Dis*. 2012;14(9):608–11.
290. Luglio G, Giglio MC, Rispo A, Bucci C, Sollazzo V, Castiglione F, et al. Diagnostic Accuracy of 3-Dimensional Endoanal Ultrasound in Identifying Perianal Crohn's Fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2018 Aug;61(8):931–7.
291. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Rosen M, Schwartz DA. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2527–35.
292. Tio TL, Mulder CJ, Wijers OB, Sars PR, Tytgat GN. Endosonography of peri-anal and peri-colorectal fistula and/or abscess in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(4):331–6.
293. De la Portilla F, Alós R, Solana A, Buch E, Roig J V, Carranza G. Utilidad de la ecografía anorrectal en la enfermedad de Crohn perianal. *Cirugía Española*. 2001;69(5):459–62.
294. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC, Cuesta MA, Meuwissen SG. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis*. 2001 Sep;16(5):292–7.
295. Siddiqui MRS, Ashrafian H, Tozer P, Daulatzai N, Burling D, Hart A, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum*. 2012 May;55(5):576–85.
296. Schwartz DA, Loftus EVJ, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):875–80.
297. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980 Jun;21(6):525–7.
298. Zbar AP, Horesh N, Bucholtz V, Zmora O, Beer-Gabel M, Carter D. Are there specific endosonographic features in Crohn's patients with perianal fistulae? *J Crohns Colitis*. 2013 Jul;7(6):490–6.
299. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.
300. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;73(4):219–24.
301. Marks CG, Ritchie JK. Anal fistulas at St Mark's Hospital. *Br J Surg*. 1977 Feb;64(2):84–91.
302. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jun;8(6):458–66.
303. Chidi VN, Schwartz DA. Imaging of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;9(6):797–806.
304. Sahnun K, Askari A, Adegbola SO, Warusavitarne J, Lung PFC, Hart A, et al. Persistent Fistula After Anorectal Abscess Drainage: Local Experience of 11 Years. *Dis Colon Rectum*. 2019 Mar;62(3):327–32.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

305. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Buñuel Álvarez J. Evaluación de artículos científicos sobre pruebas diagnósticas. *Evid Pediatr.* 2007;3:24.
306. YerushalmY J. Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques. *Public Heal reports.* 1947 Oct;62(40):1432–49.
307. Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria.* 2003;10(1):120–4.
308. Burgos DM, Manterola DC. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Revista chilena de cirugía.* 2010;62(3):301–8.