

Influència del factor de creixement derivat de les plaquetes en el tractament de les fístules anals de la malaltia de Crohn

Treball de Recerca

Setembre 2011

Departament de Cirurgia Hospital Vall d'Hebron / Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Aránzazu Calero Lillo

Directors:

Dr Manel Armengol Carrasco

Dr Eloy Espin Basany

Cirurgia General i de l'Àpares Digestiu



CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Eloy Espin Basany, professor titular del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "Influència del factor de creixement derivat de les plaquetes en el tractament de les fístules anals de la malaltia de Crohn" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Aránzazu Calero Lillo, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 30 d'Agost de 2011

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping letters that appear to be 'E' and 'B', likely representing Eloy Espin Basany.

ÍNDEX

1. Introducció.....	4
2. Revisió i actualització bibliogràfica.....	5
2.1 Malaltia de Crohn.....	5
2.2 Afectació perianal de la malaltia de Crohn.....	6
2.3 Anatomia i fisiologia del recte i el conducte anal.....	8
2.4 Fístula perianal.....	10
2.4.1 Clínica.....	10
2.4.2 Classificacions.....	11
2.4.3 Diagnòstic.....	12
2.5 Tractaments de l'afectació perianal de la malaltia de Crohn.....	14
2.5.1 Tractament quirúrgic.....	14
2.5.2 Tractament mèdic.....	19
2.6 Factors de creixement derivats de les plaquetes.....	23
2.6.1 Bases fisiopatològiques.....	23
2.6.2 Experiència clínica.....	24
2.6.3 Obtenció del factor de creixement derivat de les plaquetes.....	27
3. Hipòtesi de treball.....	29
4. Objectius del treball.....	30
5. Material, pacients i metodologia.....	31
6. Resultats.....	35
7. Conclusions.....	43
8. Discussió.....	44
9. Altres aspectes.....	46
10. Bibliografia.....	47

1. INTRODUCCIÓ

La malaltia de Crohn és molt freqüent al nostre medi. És una malaltia que afecta a gent jove, amb important pèrdua de la qualitat de vida. L'afectació perianal és molt freqüent.

L'abordatge multidisciplinar és imprescindible. A l'Hospital Vall d'Hebron existeix la Unitat d'Atenció a Crohn – Colitis, pionera a l'estat espanyol, on arriben malalts de tot el país. La Unitat de Cirurgia Colorrectal de l'Hospital és una imprescindible col·laboradora en l'atenció a aquests malalts.

No existeix cap tractament que curi la malaltia. En total, un 80% dels malalts acaben essent intervinguts (majoritàriament per patologia perianal). La recidiva és molt freqüent. Els tractaments quirúrgics de les fístules perianals de la malaltia de Crohn han de ser especialment conservadors, indicar-los en el pacient i moment adequat ja que una mala indicació pot ser acompanyada de una morbiditat important i deixar de tractar una fistula anal també pot ser un motiu d'una qualitat de vida molt malmesa. En altres tipus de situacions clíniques (no associades a patologia inflamatòria intestinal) s'ha fet servir amb èxit plasma ric en factors de creixement derivats de les plaquetes (PDGF).

No existeix cap estudi previ sobre l'ús d'aquests productes en l'afectació perianal fistulosa de la malaltia de Crohn, tot hi haver estudis de recerca bàsica que els poden relacionar. Aquest treball és un estudi pilot en aquesta línia.

2. REVISIÓ I ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA

2.1 Malaltia de Crohn

Descrita per primera vegada al segle XVII, fou a l'any 1932 que Burrill Bernard Crohn li donà el seu nom a una serie de pacients amb afectació del ili terminal operats per Dr A Berger del Hospital Mount Sinai de Nova York (EEUU).

La malaltia de Crohn és una emfermetat autoimmune que pot afectar a qualsevol part del tub digestiu. Un 30% presenten afectació ileal, un 20% colorrectal, un 50% ileocòlica. Un 50% tenen afectació del recte.

Les característiques clàssiques són les següents:

- Macroscòpicament: afectació segmentària, engruiximent de la paret del tub digestiu, úlceres profundes, úlceres lineals confluents, úlceres aftoides, "fat wrapping", fístules (entèriques, perianals), estenosis.
- Microscòpicament: afectació transmural, hiperplasia linfoide transmural, granulomes no casseificants o sarcoides (50% de malalts, és una característica definitiva), agregats linfoides a làmina pròpia, engruiximent de la submucosa, hiperplàsia del plexe mientèric submucós i desestructuració de les criptes. Habitualment, les mostres no s'obtenen del recte.
- Clínicament: empitjorament amb tabaquisme.
- Manifestacions extraintestinals: eritema nodós, aftes, espondilitis anquilosant, uveïtis, sacroileïtis.

En relació a la epidemiologia de la malaltia de Crohn, la seva prevalença és variable, essent a la nostra societat d'aproximadament 5 casos/100000 habitants. És més habitual al nord d'Europa, però els darrers anys ha augmentat al sud. Per grups ètnics, és més comuna als jueus i els caucàsics. En quant a la incidència per edats, es distribueix en un pic entre els 15-30 anys, i un segon pic entorn els 60-80 anys. No hi ha diferència per sexes, però l'ús d'anticonceptius hormonaus augmenta el risc relatiu de patir la malaltia (RR 1.9). Presenta agregació familiar i la concordància entre bessons monocigòtics és del 67% (Friedman, 2003)¹

2.2 Afectació perianal de la malaltia de Crohn

L'afectació perianal es troba en un 25%-40% de malalts. És més comuna als malalts amb afectació colorectal (fins al 92%).

Com més aviat debuta la malaltia, major probabilitat de patir afectació perianal. Quan es presenta malaltia perianal, augmenten les manifestacions extraintestinals de la malaltia. La necessitat d'intervenció quirúrgica en els malalts de Crohn amb aquesta afectació arriba al 80%.

En una mostra de 202 malalts de Crohn consecutius (Keighley et al, 1986)² van observar que un 54% presentaven algun tipus d'anomalia anal. Aquestes patologies poden, i sovint ho fan, aparèixer combinades. D'aquests, un 37% tenien plicomes cutanis, un 19% fissures, un 12% úlceres, un 29% fístules, un 24% amb abscess, i un 9% estenosis de canal anal. En altra mostra de 310 malalts consecutius (Lozynsky, 2009)³, va trobar una prevalença de fístula perianal de 36%.

La importància del tractament de les afectacions perianals és en primer lloc restaurar la qualitat de vida, però en segon lloc, en especial de la fístula (supuració crònica), descartar l'aparició d'un càncer (especialment carcinoma escamós de canal anal).

L'etiopatogènia de la fístula perianal en els malalts de Crohn no està ben clara. Existeixen dues teories en la malaltia de Crohn:

- Ulceració mucosa penetrant
- Abscess glandular

S'han trobat defectes múltiples en biòpsies de mucosa de malaltia de Crohn, en comparació amb la mucosa sana de controls. S'ha estudiat molt sobre les metaloproteases (enzims degradadors de col·làgen), produïdes per miofibroblastes. Hi ha diferents tipus, però que hi intervinguin, són tres principalment: gelatinases (degraden membranes basals: MMP2, MMP9) i estromelisines (degradació d'ampli espectre de matriu extracel·lular: MMP3). Hi ha mol·lècules inhibidores, TIMP-1 (de totes les metaloproteases) i TIMP-2 (específic de la MMP2).

En el colon normal, MMP2 s'expressa en els fibroblastes, en les criptes, en cèl·lules mononuclears de la làmina propia i a la muscularis mucosae. MMP3 i MMP9 es troben en condicions normals en escasses cèl·lules mononuclears de la làmina propia.

En els malalts de Crohn s'ha trobat:

- Augment de l'activació de metaloproteases: En les fístules agudes i els brots, predominen MMP2, MMP3 i MMP9; mentre que en les cròniques, ja només s'expressa MMP3. El TIMP es troba disminuït. (Schuppan, 2004)⁴ (Kirkegaard, 2004)⁵
- Defectes en la fibrogènesi local, augment de citoquines inflammatòries: els fibroblastes de malats de Crohn expressen més mTNF α (transmembrana) que els controls. Prèviament, es pensava que en la malaltia de Crohn, el TNF α era només atribuïble a les cèl·lules T i els macròfags. El fet de que ho expressin, explica la bona resposta als medicaments anti- TNF α (ho veurem més endavant). El cultiu d'aquests fibroblastes amb anti- TNF α (etanercept, adalimumab), no produeix la seva apoptosi, no inhibeix la producció de metaloproteases, però sí augmenta la producció del seu inhibidor (TIMP-1) i la migració dels fibroblastes (Di Sabatino, 2007)⁶.

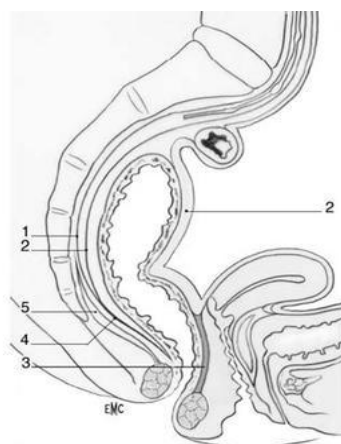
2.3 Anatomia i fisiologia del recte i el conducte anal

El recte implica els darrers 15 cm del tub digestiu. El recte es divideix en tres terços, superior (15-11cm), mig (11-7cm) i inferior (<7cm). El límit inferior del recte es troba a uns 4 cm del marge anal. Presenta un replèc mucosós anomenats vàlvules de Houston. Els dos terços superiors del recte tenen 4 capes (mucosa, submucosa, muscular i peritoni), mentre que el terç inferior, té tres capes (sent la "quarta" la fàscia pròpia del recte). La seva vascularització corre a càrrec de les artèries rectal superior (branca de l'artèria mesentèrica inferior), artèria sacra (branca directa de l'aorta), artèria rectal mitja (branca de l'artèria hipogàstrica) i artèria rectal inferior (branca de la pudenda). La seva inervació simpàtica prové de branques L1-L2-L3 que formen el plexe hipogàstric. La inervació parasimpàtica prové de branques S2-S3-S4.

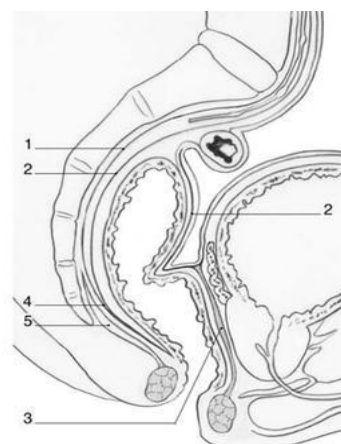
El conducte anal són aproximadament els darrers 4 cm. Els primers 1'5 cm presenten una mucosa d'epiteli monocapa cilíndric (columnar), amb uns plecs longitudinals (columnes de Morgagni). Al fons d'aquestes columnes existeixen unes glàndules mucoses (criptes), que travessen l'esfínter anal intern i arriben a l'espai interesfintèric. Habitualment están rodejades d'abundants agregats linfoïdes (Parks, 1976)⁷. Aquestes estructures formen la línia dentada o pectínia. Inferiorment es produeix un canvi en la mucosa (a epiteli estratificat cilíndric), que és aproximadament de 1'5 cm, sent ja zona amb sensibilitat, fins arribar a epiteli estratificat queratinitzant (darrers 8 mm).

El conjunt recte anus es relaciona amb altres estructures pèlviques:

- A) En la dona: posteriorment: os sacre i cóccix, full parietal de fàscia pèlvica (1), full visceral (2), ligament sacrorectal (4), anteriorment: tabic rectovaginal (3) i vagina.
- B) En l'home: posteriorment: os sacre i cóccix, full parietal de fàscia pèlvica (1), full visceral (2), ligament sacrorectal (4), anteriorment: aponeurosi prostatoperineal de Denonvilliers, pròstata.

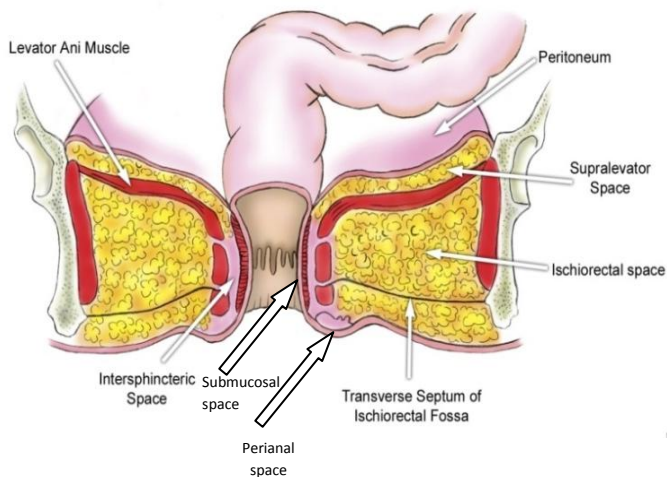
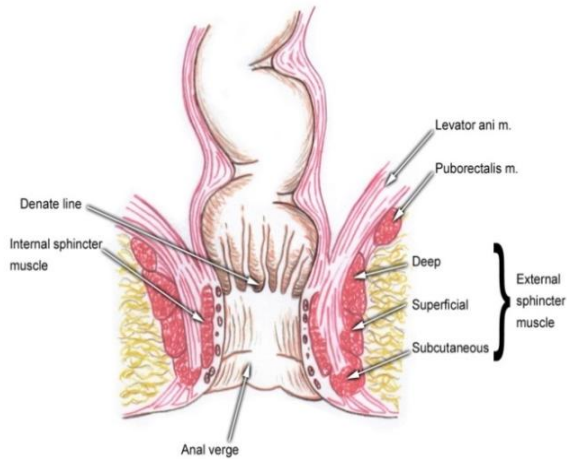


A



B

Hi ha diverses estructures musculars entorn el recte-anus:



- Elevador de l'anus: múscul transvers que s'encarrega de la rectificació del conducte anal. La seva contracció facilita la defecació. Segons els diferents autors, es pot dividir en diferents fascicles, però el principal és l'ileococcigi

- Puborrectal: a vegades s'inclou en el grup d'elevadors. La seva forma és elíptica i s'inserta a la branca pubiana. És el múscul esfinterià més potent.

- Esfínter anal intern: engruïment de la capa circular de múscul llis del tub digestiu, amb longitud de 30 mm, queda per sobre del fascicle superficial de l'esfínter anal extern. S'encarrega de la continència involuntària.

- Esfínter anal extern: múscul estriat. Dividit en tres fascicles

Els espais que queden entre aquestes estructures musculars són aquells on solen assentar els abscessos perianals, que perpetuarien la fístula perianal. Aquests són:

- Espai supraelevador, sota el replec peritoneal. Una col·lecció en aquest espai, també pot provenir d'abscessos pèlvics intraabdominals.
- Espai isquiorrectal: lloc més freqüent on es situen els abscessos.
- Espai interesfinterià.
- Espai submucós (entre la mucosa i el esfínter intern)
- Espai perianal (per sota de la pell del marge anal)

2.4 Fístula perianal

2.4.1 Clínica

La fístula perianal té una presentació clínica que pot consistir en supuració perianal persistent, sagnat, pèrdua fecal per l'orifici, incontinència. Habitualment no hi ha signes inflamatoris sistèmics ni locals, com passa en casos d'abscess.

Pot estar precedida per un abscess perianal. Entre un 7-40% dels abscessos perianals poden produir una fístula (Zbar A, 2009)⁸.

Específicament en els malalts de Crohn, existeix un índex d'activitat perianal de la malaltia, anomenat PDAI (perianal disease activity index) (Irvine, 1995)⁹. Amb la suma de cada ítem s'obté una puntuació. Com major és la puntuació, més activitat perianal. Els tres primers ítems són subjectius i els respon el malalt, els dos darrers els avalua el metge.

PÈRDUES - No té pèrdues - Pèrdua mucosa mínima - Pèrdua mucosa o purulenta moderada - Pèrdua substancial - Tacat fecal franc	0 1 2 3 4
DOLOR / RESTRICCIÓ D'ACTIVITATS - No restricció - Lleu discomfort, sense restricció - Discomfort moderat, alguna limitació - Discomfort marcat, limitació important - Dolor sever o severa limitació	0 1 2 3 4
RESTRICCIÓ DE L'ACTIVITAT SEXUAL - No restricció - Lleu restricció de l'activitat sexual - Restricció moderada - Limitació marcada de l'activitat sexual - Impossibilitat per dur a terme activitat sexual	0 1 2 3 4
TIPUS DE MALALTIA PERIANAL - Sense afectació - Fisura anal o úlcera mucosa - < 3 fístules perianals - >3 fístules perianals - Ulceració de l'esfínter anal o fistula amb ulceració significant	0 1 2 3 4
GRAU D'INDURACIÓ - No induració - Induració mínima - Induració Moderada - Induració Substancial - Fluctuació o abscess	0 1 2 3 4

2.4.2 Classificacions de les fístules perianals

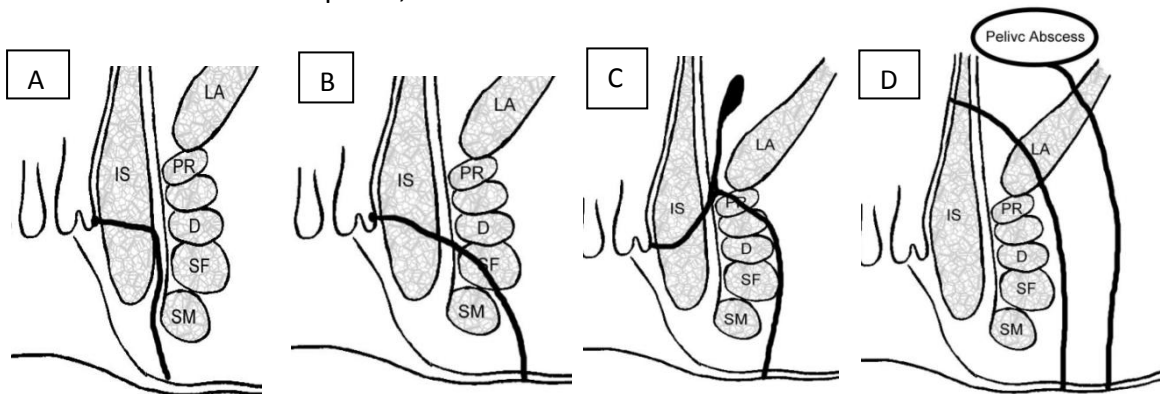
Les fístules están formades per tres parts:

- ✓ Orifici intern: origen de la fístula. En la malaltia de Crohn pot surgir en qualsevol alteració a la mucosa.
- ✓ Orifici extern: orifici a nivel cutani. Es forma espontàniament o rera un drenatge quirúrgic.
- ✓ Trajecte fistulós: comunica l'orifici intern amb l'extern. Poden existir trajectes secundaris, amb o sense orifici extern.

Existeixen diferents classificacions per a les fístules perianals.

En la pràctica clínica, usem la classificació de Parks (Parks, 1976)⁷:

- Fístula interesfinteriana: entre l'esfínter anal intern i l'extern.
- Fístula transesfinteriana: pot ser baixa, mitja o alta.
- Fístula supraesfinteriana: el trajecte està sobre el esfínter extern.
- Fístula extraesfinteriana: l'orifici intern és a mucosa rectal, pot procedir d'un abscess pèlvic, i travessa l'elevador de l'anus.



IS: esfínter intern; SM: esfínter extern, submucós; SF: esfínter extern, superficial; D: esfínter extern, profund; PR: múscul puborrectal; LA: múscul elevador de l'anus

Genèricament, es recomana a classificació de l'American Gastroenterological Association (AGA) (Lewis, 2010)¹⁰, per la qual es classifiquen en:

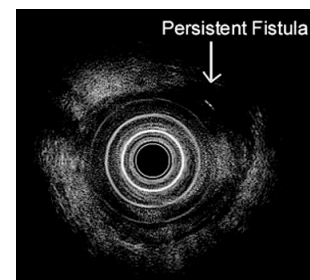
- ✓ Simples: el trajecte fistulós travessa la musculatura esfinteriana per sota del 50% de la seva alçada. Són subcutànies (sense afectar fibres musculars), interesfinterianes o transesfinterianes (baixes o mitjes).
- ✓ Complexes: les que no són simples. Són les habituals als malalts de Crohn. Transesfinterianes altes, supraesfinterianes, extraesfinterianes, origen per sobre de la línia dentada, trajectes múltiples, orificis externs múltiples, associant cavitat abscessal, associant estenosis del canal anal, proctitis (inflamació mucosa), fístules rectovaginals.

2.4.1 Diagnòstic de la fístula perianal

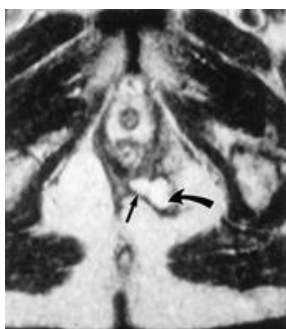
- ✓ La primera eina diagnòstica de la que es disposa és l'anamnesi clínica i l'exploració física simple. Existirà una història de supuració perianal, i a l'explorar, es pot trobar un orifici extern (no sempre és factible).
- ✓ L'exploració sota anestèsia (EBA) és el "gold estándar", amb una sensibilitat del 90%. És potser l'eina més rentable, perquè permet diagnòstic i tractament alhora. Al quiròfan es pot realitzar una anoscòpia-rectoscòpia rígida. Usualment s'usa un estilet introduït per l'orifici extern buscant el trajecte fistulós, o marcatges amb peròxid d'hidrogen (bombolleig per l'orifici intern) i en alguns casos, amb blau de metilè. Ens permet explorar l'estat de la mucosa rectal (casos de proctitis associada).



- ✓ L'exploració sota anestèsia amb ecografia endoanal (EUA) millora la sensibilitat per l'observació dels trajectes fistulosos, alcançant el 100% segons l'observador. S'ajuda de la instil·lació de peròxid d'hidrogen (ecogenicitat en el trajecte i cavitats)



- ✓ La ressonància magnètica pèlvica (RMN) és actualment el procediment no intervencionista d'elecció. Té una efectivitat del 90% per a la classificació de les fístules, i un 97% pels abscessos.



Un estudi americà de la Clínica Mayo (Schwartz, 2001)¹¹ en 32 malalts amb fístules de Crohn establí una sensibilitat per EBA 91%, EUA 91% i RMN 87%. Quan es combinen dues d'aquestes tècniques, la precisió arriba al 100%.

- ✓ La endoscòpia digestiva flexible no s'usa rutinàriament.
- ✓ La tomografia axial (TC) no resulta útil, solsament és sensible en un 50-60% de casos, i empra radioacions ionitzants. Només s'indicaria en cassos d'abscessos pèlvics i en absència de RM.
- ✓ La fistulografia té una sensibilitat variable (pot arribar al 50%), però no es recomana actualment: els trajectes secundaris no s'omplen de contrast, no es veu la relació del trajectes amb els músculs, el pla supra-elevador no es pot veure, si hi ha infecció activa, es dissemina, i es una prova dolorosa (Ruffolo, 2011)¹².

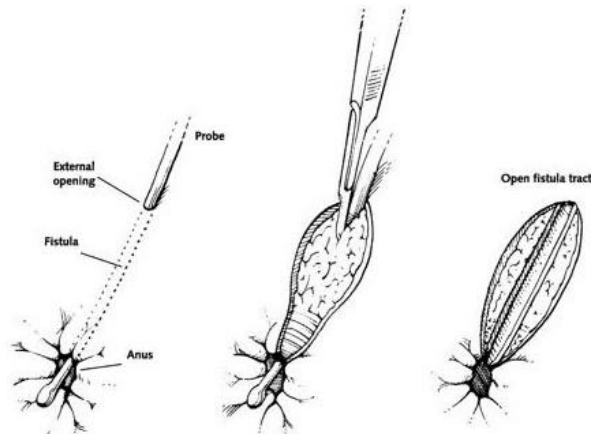
2.5 Tractaments de l'afectació perianal de la malaltia de Crohn

S'ha de tenir en compte que els tractaments poden ser combinats o succesius. Ho revisarem més endavant.

2.5.1 Tractaments quirúrgics

El tractament de la fístula anal varia segons els següents factors:

- ✓ Localització de la fístula: relació amb els esfínters intern i extern, longitud i alçada del trajecte, fístules rectovaginals
 - ✓ Intervencions prèvies a periné i zona perianal
 - ✓ Tipus de pacient.
 - ✓ Elecció del cirurgià
- **Fistulotomia**
Consisteix en seccionar la part més superficial de la fístula, quedant aquesta oberta a pell. És una tècnica molt senzilla i barata. En 33 malalts de Crohn amb fístules simples (subcutànies, interesfintèriques i transesfinterianes baixes), es va observar una curació del 93% als sis mesos, amb una incontinença del 21% (Williams, 1991)¹³. Només pot realitzar-se a fístules simples, baixes, en que realitzar aquesta tècnica no suposi la secció de més del 50% de les fibres de l'esfínter anal extern.



- **Fistulectomia**
Consisteix en la resecció del trajecte fistulós. Les característiques són similars a les descrites per la tècnica anterior.



- Seton

És una lligadura que es passa a través del trajecte fistulós.

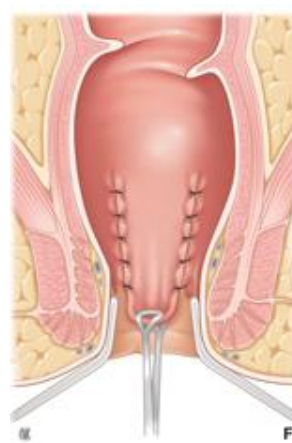
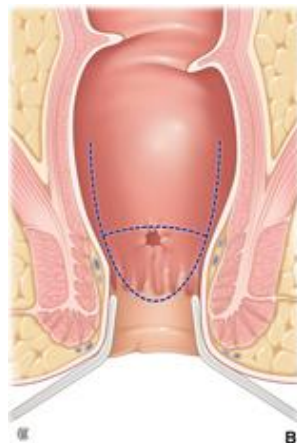
Existeixen dos tipus de tècniques:

- Seton tallant: amb lligadura de seda. No recomanat actualment.
- Seton tou (“loose seton”): és una cinta de silicona (“vessel loop”) que s’anusa a l’exterior del canal anal. Assegura un bon drenatge del trajecte i de possibles cavitats abscessals associades, a més de la fibrosi progressiva d’aquest. Rera la seva retirada, un 39% de malalts recidiven. Es recomana mantenir-los un mínim de 3 mesos. El seton és un pont a una futura teràpia (Taxonera, 2009)¹⁴



- Flap d’avenç mucós

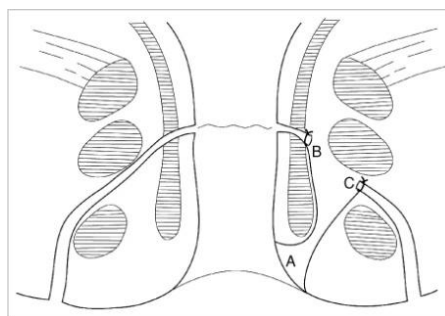
Consisteix en la secció en semicercle d’uns 3 cm de la mucosa sana craneal a l’orifici intern de la fístula, fer-la descendre i cusir-la tapant el defecte. S’ha d’associar una fistulectomia. En els malalts de Crohn, en un estudi realitzat amb 28 malalts, es curen un 59%, però la recurrència és elevada (57%) (Mizrahi, 2002)¹⁵



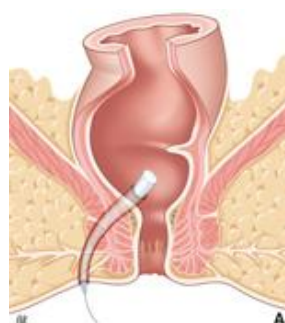
- Flap d’avenç rectal

Similar a la prèvia, però amb capa mucosa, submucosa i muscular. Curacions reportades entre el 40% i el 100%, amb recidiva elevada (37%) (Faucheron, 2010)¹⁶

- **LIFT**
Tècnica complexa, de lligadura interesfintèrica del trajecte fistulós. Indicada en fístules transesfinterianes. En la unitat s'ha realitzat en malalts de Crohn, amb resultats no publicats.



- **Plug**
Els taps per a fístules perianals es col·loquen obturant el trajecte. Els materials usats són diversos, però l'habitual és el tap Cook Surgisis® (imatge). Està compost de submucosa intestinal porcina liofilitzada, rica en col·làgen, que actua com a conductor per la quimiotaxi de cèl·lules. Té forma cònica, i la seva col·locació correspon a la base en orifici intern que es cus a la mucosa (imatge). Es tracta d'una tècnica senzilla i en cas de fallida, pot reproduir-se.



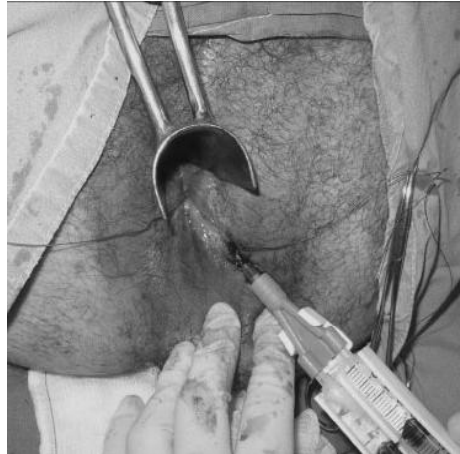
Hi ha diversos estudis d'aquesta pròtesi en malalts de Crohn, amb bons resultats (veure taula). (Garg, 2009)¹⁷

estudi	Tipus	N	Tap	Curació	Recidiva	Seguiment
O'Connor, 2006 ¹⁸	Crohn Prospectiu	20	Surgisis	80%	-	10m
Schwandner, 2008 ¹⁹	Crohn-no Prospectiu	7	Surgisis	86%	-	9m
Ky, 2008 ²⁰	Crohn-no Prospectiu	14	Surgisis	29%	-	6m
Schwandner, 2009 ²¹	Crohn	16	Surgisis	75% (66% rectovaginals)	-	12 m
Chung, 2010 ²²	Crohn-no Retrospectiu	4	Surgisis	75%	-	3m
Lenisa, 2010 (sèrie propia) ²³	No Crohn Prospectiu	80	Surgisis	72% (redo 40%)	40%	13m

- Coles de fibrina

L'avantatge fonamental és ser un procediment poc invasiu i que pot repetir-se. Hi ha diferents productes al mercat, habitualment d'origen animal. Usualment són una barreja de trombina que activa la fibrina. És habitual després d'aquest tractament que es presenti un abscess.

L'efectivitat en diferents estudis és molt variable, sent del 33% (Lindsey, 2002)²⁴ en estudis també amb una N molt baixa (6 malalts). L'efectivitat máxima trobada ha estat del 80% (Sentovich, 2003)²⁵ en un estudi amb 5 malalts de Crohn, en fístules simples.



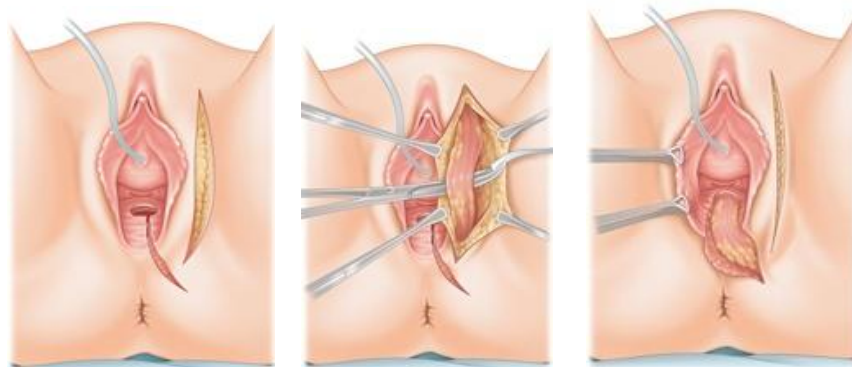
- Cèl·lules mare

L'ús de cèl·lules mare autòlogues en l'afectació perianal del Crohn sembla una idea atractiva, però poc reproduïble. És necessari obtindre-les del greix del propi malalt (liposucció abdominal), procesar-les i cultivar-les, amb un cost molt elevat (12000 €).

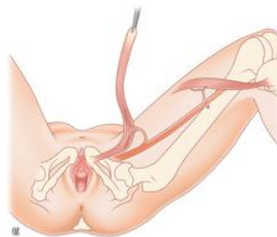
Sols hi ha dos estudis, un pilot amb aplicació de cèl·lules mare + fibrina en 5 malalts de Crohn (total 9 fístules), amb curació del 75%. La segona fase era un estudi randomitzat, comparant cola de fibrina + cèl·lules mare amb cola de fibrina sols, en 14 Crohns i 35 criptoglandular, amb curació del 71% enfront 14% (no desglossat els Crohns) (García –Olmo, 2009)²⁶. Actualment, aquest grup espanyol conta amb una beca FIS del MSC.



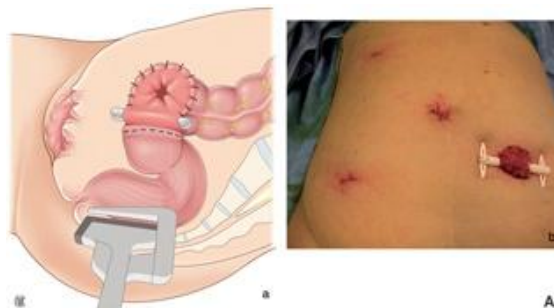
- Tècniques amb empelts
 - Martius: en casos de fístules rectovaginals recidivades, profones, amb recte patològic però sense supuració activa (en aquest cas hauria de col·locar-se un seton) i malaltes amb continència anal normal (en cas d'incontinència present, es podria oferir una fistulotomia o una ostomia). La tècnica consisteix en la excisió de l'orifici fistulós vaginal, sense arribar a la muscularis rectal, i obrir oblíquament la paret vaginal fins al límit de la base del múscul bulbocavernós del llavi major esquerre. Aquest es disseca i es tunelitza cap a la cara posterior de la vagina. Després es tanca la mucosa. No hi ha publicacions del seu èxit en malaltes de Crohn.



- Graciloplastia: transposició del múscul gracilis del maluc per tapar el defecte. És una tècnica molt agressiva, que es realitzaria en cas de fallar un Martius.



- Proctectomia, proctocolectomia, colostomia lateral de descàrrega. Pot ser necessària en un 10% dels malalts amb malaltia fistulosa refractària. (Keshaw, 2010)²⁷



2.5.2 Tractament mèdic

✓ Antibiòtics

Els antibiòtics solen ser un pont a la teràpia immunosupresora. En un estudi randomitzat comparant amb placebo en un període de 10 setmanes, es va veure que la resposta (definida com disminució en el nombre de fístules drenants en $\geq 50\%$) era del 40% de malalts per ciprofloxací i 14% per metronidazol (Thia KT, 2009)²⁸.

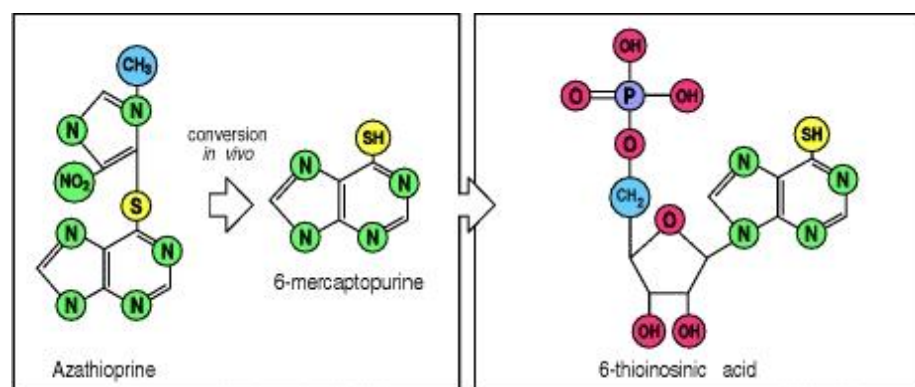
En un altre estudi prospectiu obert, amb 52 malalts, els tractats amb ambdós antibiòtics durant 8 setmanes, un 75% presentaven un milloria clínica, sent un 100% quan prenen també azatioprina; però menys de la meitat presenten resposta mantinguda en quant al drenatge per l'orifici: a 20 setmanes de tractament només un 15% es mantien tancats, enfront a un 48% en els casos en els que s'associava l'ús d'azatioprina (Dejaco, 2003)²⁹.

Altre estudi ha estudiat aplicació local de metronidazol, comparat amb placebo no va demostrar cap milloria (Maeda, 2010)³⁰.

Actualment, es recomana l'ús combinat de ciprofloxací i metronidazol oral en tandes.

✓ Immunosupresors

- Azatioprina (Imurel®): medicació de primera línia. És un antimetabòlit, un anàleg de les purines que interfereix amb la replicació del DNA, afectant especialment als limfòcits T. Es metabolitza en 6-mercaptapurina. Dosis habitual de 50 mg (2.5 mg/kg). Teràpia habitual en l'afectació ileocòlica, s'usa des del 1969 en la malaltia de Crohn. Específicament en l'afectació perianal fistulosa, la curació és del 54%. En un metaanàlisi sobre l'efectivitat de l'azatioprina, es va observar que la OR de curació era de 4.4 (respecte a placebo)(Pearson, 1995)³¹

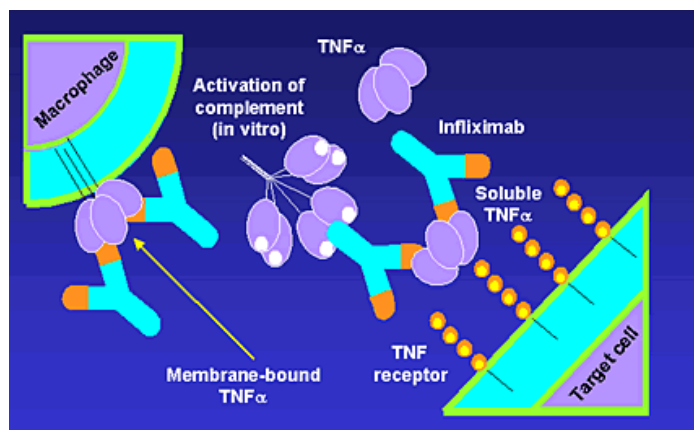


- Metotrexate: teràpia de tercera línia en l'afectació perianal, en casos de intolerància a azatioprina. També és un antimetabòlit. En un estudi retrospectiu, en 6 mesos es presenta milloria en un 44% dels pacients (Soon Y, 2004)³²
- Corticoides: tractament de base. Poden ser via oral o tòpic pels casos de proctitis.
- 5-ASA (Salofalk®): tractament de base. S'administra via oral.
- Ciclosporina: inhibidor dels limfòcits T-helper per inhibició de la calcineurina, i aquests no produeixen Il-2. Usada per via intravenosa en els brots de malaltia inflammatòria intestinal i en altres malalties autoimmunes, té un efecte molt ràpid, però la dosificació oral és poc eficaç. En l'afectació perianal fistulosa, la millora és del 83% (no existeix curació mantinguda). No sol emprar-se (ECCO consensus on Crohn disease, 2005)³³
- Tacrolimus: és un inhibidor de la producció d'Interleukina 2 als limfòcits T-helper per inhibició de calcineurina. Dosis de 0.2 mg/kg via oral. En un estudi randomitzat comparat amb placebo, els malalts presentaven milloria en el 43% (front 8%), curació en el 10% (front 8%) (Sandborn, 2003)³⁴. Un estudi sobre el seu efecte tòpic (Hart, 2007)³⁵ en 19 malalts, va observar millora en l'afectació fissurària (sense cap efecte en les fístules). No sol emprar-se (ECCO consensus on Crohn disease, 2005)³³

✓ Immunomoduladors (“biològics”)

La seva acció es basa en el bloqueig del TNF- α (factor de necrosis tumoral). El TNF- α es produeix als monòcits, macròfags i limfòcits T. Indueix l'apoptosi de les cèl·lules, estimula la quimiotaxi dels neutròfils i la producció d'altres citocines pro-inflamatòries (Il-1, Il6, Il8). Infliximab i adalimumab han demostrat estimular la migració de fibroblastes in vitro (Di Sabatino, 2007)⁶. En les femtes dels malalts de Crohn, els nivells de TNF- α es troben elevats, i es relacionen amb el grau d'activitat de la malaltia.

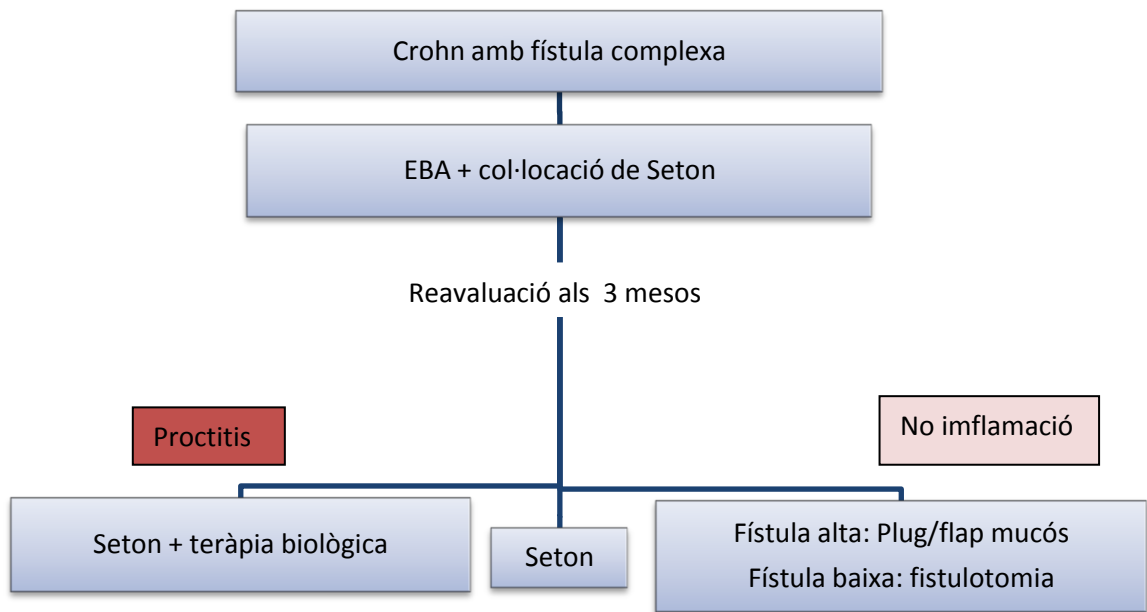
Els anti-TNF α són anticossos monoclonals que lliguen a la part soluble de la citoquina, impedit que s'uneixi al seu receptor. És important abans d'iniciar aquest tractaments descartar la presència d'abscessos perianals mitjançant l'ecografia endoanal.



- Infiximab (Remicade®): és un anticòs monoclonal anti-TNF tipus IgG quimèric (humà 75%, murí 25%). La seva posologia és endovenosa, a 5 mg/kg, cada 8 setmanes, podent escalar-se la dosi a 10 mg/kg en cas de pèrdua de resposta. Es sol mantenir un màxim de 2 anys (no hi ha consens sobre la llargària del tractament). En un estudi randomitzat amb 94 malalts comparant les diverses dosis, amb dosi de 5 mg/kg van trobar una milloria en el 68% de malalts (definida com a disminució del 50% dels trajectes fistulosos) i la curació en el 38% (Present, 1999)³⁶. Altre estudi amb 21 pacients que reporta l'ús d'infiximab associat a la col·locació de Seton, van obtenir curació en un 47% de malalts, i milloria de la clínica fistulosa en la resta (Talbot, 2004)³⁷. Altre estudi, en 17 malalts, un grup de 7 va realitzar-se cirurgia, amb recidiva del 29%, en els altres 10 infiximab i cirurgia, amb recidiva del 10% (Van der Hagen 2005)³⁸. En un estudi multicèntric (ACCENT-II) el tancament de les fístules perianals s'observà en un 36% de malalts. En els casos de fístula rectovaginal, el tractament amb infiximab, és presenta la curació en 45% (Mac Dermott, 2010)³⁹.

Existeixen dos estudis a la literatura (no controlats) en els quals s'ha usat infiximab intralesional entre 3 i 12 infusions, amb una resposta (curació) de 66% en un estudi amb 15 malalts (Poggioli, 2005)⁴⁰ i de millora (disminució del nombre d'orificis drenants) en 72% (Asteria, 2006)⁴¹. No es recomana actualment.

- Adalimumab (Humira®): anticòs monoclonal humà anti-TNF α . La seva administració és subcutània, cada 2 setmanes (40 mg), després de realitzar una inducció la primera setmana (80mg). Està indicat en casos de presència d'anticossos anti-infiximab. En un estudi multicèntric prospectiu randomitzat (estudi CHARM) comparant diferents pautes de dosificació respecte a placebo, es va observar tancament de la fístula en un 33% dels malalts amb adalimumab enfront a 13% en el grup placebo (=0.043). En els que van tractar-se amb adalimumab mantingut 2 anys, hi havia una resposta del 60% (mantenint-se en tractament) (estudi ADHERE) (Colombel, 2009)⁴².



Adaptat de Van der Hagen et al, (2005)³⁸

2.6 Factors de creixement derivats de les plaquetes

2.6.1 Bases fisiopatològiques

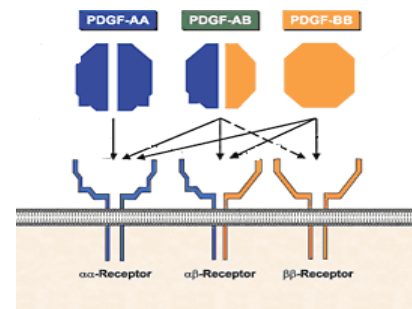
El PDGF és un polipèptid (100 aminoàcids) dimèric (homo AA, homo BB o hetero AB). Es codifica als cromosomes 7 (cadena A) i 22 (cadena B).

El PDGF està majoritàriament emmagatzemat als grànuls α de les plaquetes. També poden produir-lo altres cèl·lules, com els fibroblastes activats, els macròfags activats, les cèl·lules endotelials activades (per trombina), cèl·lules musculars llises dels vasos i queratinòcits epidèrmics. Resulta evident que tot es troba dintre d'un contexte de curació de ferides. La pell normal i les úlceres cròniques no expressen PDGF.

El PDGF interacciona amb mol·lècules de matriu extracel·lular, i també amb proteïnes solubles (al plasma) que regulen la quantitat de PDGF lliure que pot interaccionar amb els receptors: α_2 macroglobulina pel PDGF-BB, PAP (PDGF associated protein) per totes les formes de PDGF, i receptor PDGF α R que també pot trobar-se circulant (Heldin, 1999)⁴³.

El principal estímul per a la seva producció és la trombina. Altres estímuls són altres factors de creixement, altres citoquines i la hipòxia.

Existeixen dos subtipus de receptor de PDGF: PDGF α R, que lliga PDGF tant de cadenes A com B amb alta afinitat. El PDGF β R només lliga PDGF-BB (imatge).



El PDGF es lliga als seus receptors a les membranes cel·lulars, havent més expressió de segons quin receptor a cada tipus (veure taula de tipus cel·lulars).

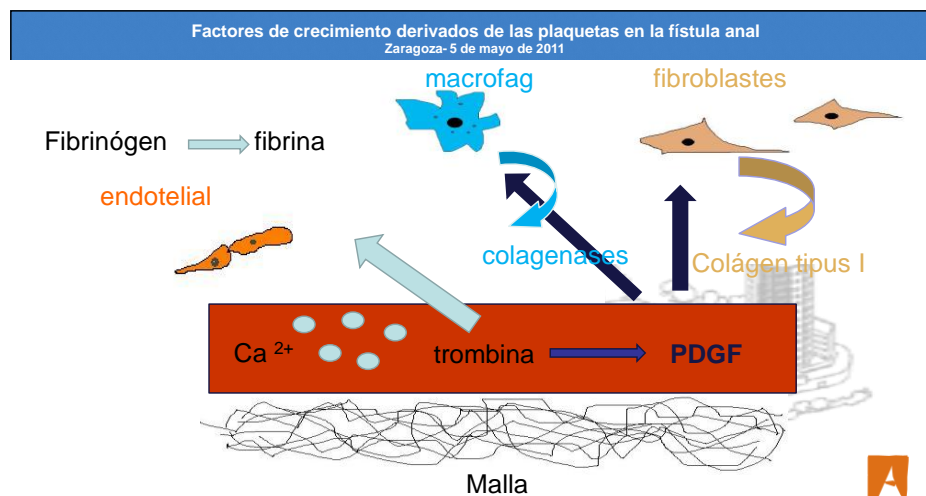
Tipus cel·lular	PDGF α R	PDGF β R
Fibroblastes	+	+++
Mioblastes	-	+
Cèl·lules musculars llises de Vasos	+	+++
Cèl·lules endotelials de capilars	-	+
Pericits	-	+
Plaquetes/megacariòcits	+	-
Macròfags	-	+

Els tipus de receptor són tirosin-quinases L'estímul d'aquests receptors dona lloc a la transducció de senyals mitogèniques (veure taula d'efecte). El número de receptors a les membranes cel·lulars no és constant, augmenta en casos d'inflamació (especialment el PDGF β R).

Efecte	PDGF α R	PDGF β R
Lligand	PDFG- AA, PDGF- AB, PDGF- BB	PDGF BB
Creixement cel·lular	Estimulat	Estimulat
Reorganització de filaments d'actina (mitosi)	Estimulat	Estimul major
Quimiotaxi	Estimulada o inhibida en alguns tipus	Estimulada
Mobilització de Calci	Lleu	Major
Apoptosi	Desconegut	Inhibida

L'estímul sobre els fibroblastes indueix la mitosi i la quimiotaxi d'aquests, a més de la producció de diferents mol·lècules de la matriu extracel·lular: fibronectina, colàgen tipus I, proteoglicans i àcid hialurònic.

L'estímul sobre els macròfags estimula altres citoquines i les colagenases, que s'encarreguen de la remodelació cicatricial (fase posterior de la curació de les ferides).



Un estudi molecular amb mostres d'intestí de 29 malalts de Crohn, comparada amb mostres d'intestí normal, demostra la relació que hi ha entre l'expressió de PDGF i els seus receptors en diferents estadis de la malaltia. Com a conclusió, es pensa que el PDGF està relacionat amb la reparació de la inflamació, i en casos de sobreexpressió de PDGF β R induïria fibrosi (Kumagai, 2001)⁴⁴. Una revisió recent sobre la limfangiogènesi en la malaltia de Crohn, atribueix la fisiopatologia a una alteració en les citoquines produïdes per la mucosa, que produeixen vasoconstricció, essent aquesta un potent estímul per la limfangiogènesi i l'angiogènesi. En els cassos de malaltia de Crohn, es presenta un augment de la reserva plaquetària i dels nivells de PDGF circulants (Linares, 2011)⁴⁵, atribuir-ho a un mecanisme etiològic és difícil, sembla que sigui un mecanisme de resposta.

		Cèl·lules inflamatòries	
		RNA m	proteïnes
Inflamació activa	PDGF A	+	+
	PDGF B	+	+
	PDGF α R	-	+
	PDGF β R	+	-
		Fibroblastes	
Fibrosi activa	PDGF A	+	+
	PDGF B	+	+
	PDGF α R	+	+
	PDGF β R	+	+
Cicatriu	PDGF A	-	-
	PDGF B	-	-
	PDGF α R	-	-
	PDGF β R	+	+

2.6.2 Experiència clínica

Una única aplicació de PDGF-BB a una ferida quirúrgica (incisió) augmenta la seva força tensil un 150% (Pierce, 1989)⁴⁶. El PDGF no modifica la seqüència normal de reparació de les ferides, però l'augmenta.

L'experiència amb l'ús de PDGF és àmplia a la Cirurgia Maxil·lofacial, i en menor nombre, en Cirurgia Vasculat per a curació de ferides cròniques.

En Cirurgia Cardíaca s'ha usat com a producte hemostàtic per a disminuir sagnats (Gunaydin et al, 2008)⁴⁷.

Existeix un únic estudi pilot de l'aplicació de PDGF en fístules perianals de origen criptoglandular (van der Hagen, 2009)⁴⁸, associat a un flap d'avançament mucós. Hi participaven 10 malalts, amb una curació del 90%.

2.6.3 Obtenció del factor de creixement derivat de les plaquetes

El sistema emprat és de la casa comercial Biomet (GPS™ System). Consisteix en una màquina centrífuga a temperatura ambient.

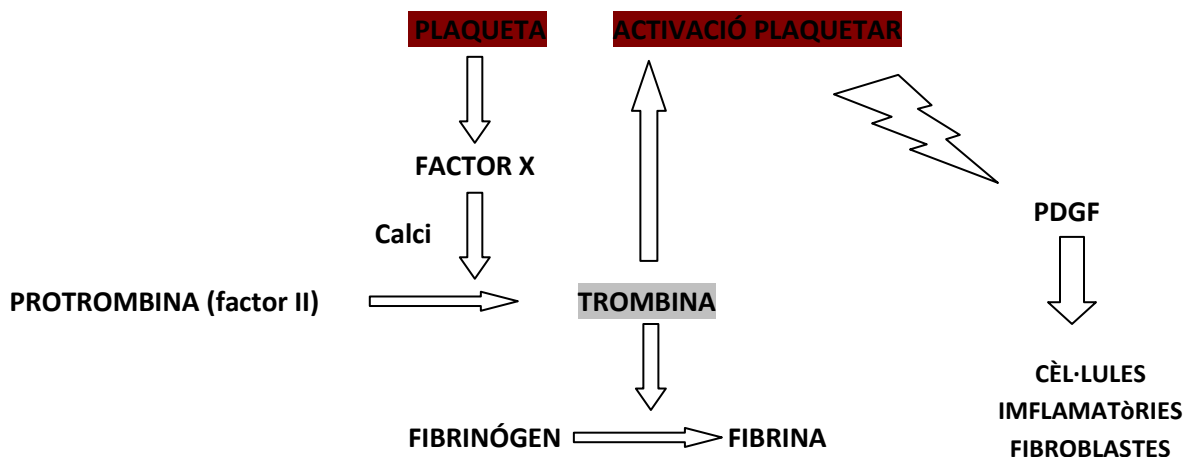
S'extrauen 43 mL de sang del pacient en els moments previs al seu ús. Es realitzen dues centrifugacions.

27 mL es col·loquen en un cilindre (imatge 1), a 3200 rpm durant 15 minuts, d'on s'obtindrà el plasma ric en plaquetes (PRP), que és el sediment (figura 2)



16 mL es reparteixen en dos cilindres menors, es centrifuguen a 3200 rpm durant 2'5 minuts, d'on s'obtindrà Trombina, que és el sobrenadant (figura 3). La Trombina s'activarà amb clorur càlcic (un volum del 20% de l'obtingut de Trombina).

S'ha d'aplicar el PRP amb la Trombina activada (figura 4), per tal de tenir lloc l'activació plaquetar i la secreció de grànuls amb PDGF (figura 5).



Aquest sistema comercial permet:

- Recuperació plaquetària: 85% (de 197.000 +/- 42.000 plaquetes/ml a 1.603.000 +/- 330.000 plaquetes/ml)
- PDGF-BB: mitja de 5,1 ng/mL (de 3,3 +/- 0,9 ng/ml a 17 +/- 8 ng/ml)

Existeixen altres mètodes d'obtenció de plaquetes i trombina al mercat, però requereixen de majors quantitats de sang i major temps per a l'obtenció.

També s'ha plantejat l'obtenció prèvia de les plaquetes per l'esquema organitzatiu de "Banc de Sang", però aquesta metodologia només extrauria plaquetes; a més, aquestes perden l'activitat ràpidament, i logísticament és difícil.

3. HIPÒTESI DEL TREBALL

La hipòtesi d'aquest estudi era si els factors de creixement derivats de les plaquetes són útils en el tractament de l'afectació perianal fistulosa de la malaltia de Crohn.

4. OBJECTIUS DEL TREBALL

L'objectiu principal ha estat avaluar la influència de l'ús de plasma ric en factors de creixement derivats de les plaquetes (PDGF) en l'afectació fistulosa de la malaltia de Crohn.

Els objectius secundaris han estat:

- Avaluar la seguretat i tolerància en l'ús de PDGF en l'afectació perianal fistulosa de malalts de Crohn, donat que no hi ha precedents del seu ús en aquesta aplicació.
- Avaluar l'aplicabilitat en l'ús de PDGF en l'afectació perianal fistulosa de malalts de Crohn, donat que és una tècnica novedosa en el camp de la Cirurgia Coloproctològica.
- Avaluar l'efectivitat dels PDGF en els malalts de Crohn en associació a tècniques habituals.

5. PACIENTS, MATERIAL I METODOLOGIA

Pacients

Els malalts inclosos en aquest estudi pilot no requerien uns criteris rígids.

Els criteris d'inclusió van ser:

- pacients amb malaltia de Crohn diagnosticada
- malaltia perianal amb afectació fistulosa de qualsevol tipus
- ser portadors de Seton tou previ als menys 2 mesos ó fístula ben definida
- edat superior als 16 anys
- acceptació del consentiment informat específic

Eren criteris d'exclusió:

- Brot actiu de la malaltia de Crohn en forma de proctitis
- Abscés en el moment de la intervenció
- pacients amb malaltia inflamatòria intestinal indeterminada i afectació perianal
- pacients amb colitis ulcerosa i afectació perianal

S'han recollit dades com l'edat, sexe, els antecedents patològics, la història de la malaltia de Crohn, els antecedents quirúrgics perianals, els altres tractaments de la malaltia de Crohn.

Tipus de fístula

El tipus de fístula quedava definit de cara a l'estudi mitjançant l'exploració quirúrgica sota anestèsia. Val a dir que la majoria de malalts contenen amb ressonàncies magnètiques pèlviques, ecografies endoanals i han estat valorats prèviament a les nostres Consultes Externes.

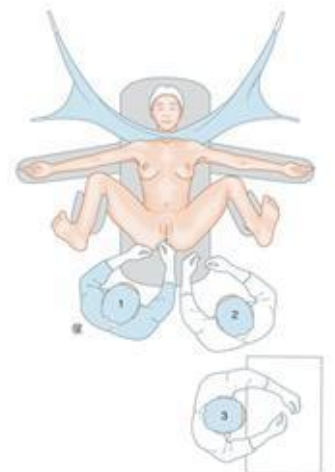
Tècnica quirúrgica

El procediment quirúrgic s'ha dut a terme en les condicions habituals de cirurgia proctològica de l'Hospital Vall d'Hebron:

- Règim de Cirurgia Major Ambulatòria: el malalt ingressa pel matí i per la tarda torna al seu domicili (centre Parc Sanitari Pere Virgili). Fer un breu apunt sobre la cirurgia en règim de CMA: requereix que siguin malalts sense comorbiditats cardiològiques, respiratòries ni neurològiques, amb un ASA (risc anestèsic) baix, i sobretot que entenguin i acceptin el concepte de convalescència domiciliària. La majoria de malalts de Crohn són pacients joves i sans.
- Dejú des de la nit anterior
- Preparació de colon: no es realitza preparació de colon. Es recomana l'aplicació d'un enema de neteja la nit anterior i el mateix matí, per tenir un recte sense femtes.
- Profilaxi antibiòtica: habitualment s'ha usat amoxicilina-clavulànic 2 grams endovenosos 30 minuts abans de la cirurgia. En cas de malalts al·lèrgics a penicilines, se'ls aplica una dosi de metronidazol 500 mg i ciprofloxací 400 mg endovenós.
- Anestèsia intrarraquídia: l'habitual en procediments proctològics.

La tècnica quirúrgica:

- Extracció sanguínia (suficient amb 50 mL) i obtenció dels PDGF en el prequiròfan (detallat en capítol previ)
- Posicions quirúrgiques de litotomia o ginecològica (imatge) per les fístules amb trajectes anteriors o rectovaginals. En casos de fístules laterals o posteriors, la col·locació ha estat en posició de navalla (jacknive).
- Comprovació del trajecte: en malalts amb seton, aquest es retira i es passa un estilet (imatge)



- Rentat amb peròxid d'hidrogen (imatge)



- Curetatge del trajecte, per extraure detritus
- Infusió del total del plasma ric en plaquetes amb la trombina per activar la secreció de PDGF al voltant del trajecte (injectat no més de 5 mm al voltant) i dins del trajecte fistulós



- Tècniques associades: després de la infusió de PDGF, si el cirurgià ho considerava necessari, es procedia a la col·locació de tap de submucosa intestinal porcina (imatge). En casos de fístules molt baixes, s'ha associat fistulotomia. No s'han realitzat altres tipus de tècniques associades, com em"flap" d'avançament mucós o empelts.



Avaluació d'efectivitat

L'efectivitat d'aquest tractament s'ha mesurat en quant als paràmetres habituals:

- ✓ Curació: absència de clínica fistulosa (no supuració, tancament de l'orifici extern) als 6 mesos. Per exemple, una fístula que es tanca al mes de la intervenció però que torna a presentar supuració un mes més tard, no es consideraria curació, sinó persistència.
- ✓ Persistència: fístula que no ha tancat als 6 mesos.
- ✓ Recidiva: després de la curació, reaparició de la clínica en el lloc de la mateixa fístula. Per exemple, un malalt que hagi presentat una fístula anterior tractada i curada i posteriorment apareix un altra amb un trajecte no relacionat (posterior), no es consideraria recidiva, sinó una nova fístula.
- ✓ Necessitat de reintervenció

També s'ha avaluat la tolerància a l'aplicació dels factors de creixement i la seguretat de la tècnica, en quant a la presència de complicacions postoperatòries (reacció inflamatòria, sagnat, infecció o abscess, extrusió de tap) i alteracions de la continència.

Seguiment

El seguiment dels malalts s'ha realitzat de manera rutinària, mitjançant la història clínica i l'exploració física, a les Consultes Externes de la Unitat de Coloproctologia. Habitualment al mes de la intervenció, als 3 mesos i als 6 mesos i als 12 mesos. També s'ha recollit el seguiment per part de la Unitat d'Atenció a Crohn i Colitis i els casos d'ingrés hospitalari o visita a urgències.

Anàlisi estadístic

Aquest treball és un estudi pilot, prospectiu, no randomitzat, no cegat. És per tant, descriptiu. El nombre de malalts que han participat no permet extraure dades amb significança estadística.

Consideracions ètiques

Tots els malalts contaven amb un consentiment informat específic sobre la tècnica que es volia implementar.

6. RESULTATS

Per a la redacció d'aquest treball, s'ha considerat addient descriure detalladament cada cas abans de fer un anàlisi dels resultats.

Pacient 1

Dona de 47 anys.

Antecedents patològics: sense interès.

Antecedents de malaltia de Crohn: debut als 27 anys (1989). Aparició de fístula rectovaginal al juny del 2006. Al juny del 2007 resecció ileocecal per estenosi + colostomia de descàrrega per aïllar la fístula rectovaginal. Al juliol del 2008, tancament de la colostomia.

Tractament de la malaltia de Crohn: infliximab

Intervencions prèvies perianals: fístula rectovaginal tractada amb tècnica de LIFT el 15/06/2009. Resultat de persistència.

Intervenció amb aplicació de factors: fístula rectovaginal on es realitza infusió de PDGF i col·locació de plug Surgisis en el trajecte el 16/11/2009.

Resultat: persistència.

Necessitat de reintervenció: fístula rectovaginal tractada amb tècnica de Martius el 13/01/2011. Resultat de persistència. Pendent de nou Martius.

Pacient 2

Dona de 37 anys.

Antecedents patològics: trastorn bipolar.

Antecedents de malaltia de Crohn: debut als 25 anys (1998), afectació còlica.

Tractament de la malaltia de Crohn: adalimumab

Intervencions prèvies perianals: dues fístules transesfinterianes amb col·locació de drenatges tipus Seton tou el juny del 2008.

Intervenció amb aplicació de factors: dues fístules transesfinterianes mitjes on es realitza infusió de PDGF i col·locació de dos plugs Surgisis en ambdós trajectes el 31/05/2010.

Resultat: curació en control 13/07/2010.

Necessitat de reintervenció: no.

Pacient 3

Dona de 31 anys

Antecedents patològics: pancreatitis aguda farmacològica (per azatioprina).

Antecedents de malaltia de Crohn: debut als 24 anys (2003). Afectació ileocòlica, requerint colectomia esquerra laparoscòpica el 19/12/2008, patint brot perianastomòtic amb dehiscència de sutura, pel qual es realitza colectomia total amb ileostomia terminal el 23/12/2008. Es realitza posteriorment tancament de l'ileostomia i anastomosi ileorrectal el 06/07/2009.

Tractament de la malaltia de Crohn: malaltia corticodepenent.

Intervencions prèvies perianals: col·locació de 3 setons tous a fístula anterior Esquerra, fístula posterior Esquerra i fístula posterior dreta el 16/12/2009.

Intervenció amb aplicació de factors: a data de 28/06/2010, sobre 4 trajectes fistulosos

- 1) fístula interesfinteriana anterior: PDGF i fistulotomia
- 2) fístula interesfinteriana lateral Esquerra: PDGF i fistulotomia
- 3) fístula transesfinteriana mitja Esquerra: PDGF i plug Surgisis
- 4) fístula transesfinteriana mitja posterior: PDGF i plug Surgisis

Resultat: curació en control 30/08/2010. Nou brot de la malaltia el 10/05/2011 en forma de:

- 1) nova fístula subcutània dreta amb abscess
- 2) proctitis

Necessitat de reintervenció: col·locació de Seton tou el 10/05/2011 a la nova fístula. Resultat de curació a 15/07/2011.

Pacient 4

Dona de 32 anys

Antecedents patològics: sense interès

Antecedents de malaltia de Crohn: debut als 30 anys (2008), afectació còlica.

Tractament de la malaltia de Crohn: adalimumab i azatioprina.

Intervencions prèvies: col·locació de seton tou en fístula complexa amb un orifici intern i extensió supraelevadors i orifici extern interesfintèric el 04/12/2009.

Intervenció amb aplicació de factors: fístula interesfinteriana esquerra, es realitza fistulotomia i aplicació de PDGF el 28/06/2010.

Resultat: curació en control 30/07/2010. Darrer control 27/07/2011.

Necessitat de reintervenció: no.

Pacient 5

Dona de 45 anys

Antecedents patològics: sense interès

Antecedents de malaltia de Crohn: debut als 34 anys (2000), afectació ileocecal.

Tractament de la malaltia de Crohn: adalimumab.

Intervencions prèvies: fístula rectovaginal amb col·locació de Seton tou el 28/05/2010.

Intervenció amb aplicació de factors: fístula rectovaginal amb aplicació de PDGF i col·locació de plug de Surgisis el 12/07/2010.

Resultat: curació en control 16/08/2010. Darrer control el 13/04/2011.

Necessitat de reintervenció: no.

En la següent taula es presenten les característiques més importants resumides (página propera):

Pacient	Tipus de fistula	Nombre de trajectes	Intervenció quirúrgica	Curació	Temps de curació	Recidiva	Necessitat de reintervenció	Seguiment
1	Rectovaginal	1	PDGF + plug	no	no	no	sí	18 m
2	Transesfinteriana mitja	2	PDGF + 2 plugs	sí	45 dies	no	no	2 m
3	Transesfinteriana mitja Interesfinteriana	2 2	PDGF + 2 plugs PDGF + 2 fistulotomia	sí	60 dies	no	sí	13 m
4	Interesfinteriana	1	PDGF + fistulotomia	sí	30 dies	no	no	13 m
5	Rectovaginal	1	PDGF + plug	sí	30 dies	no	no	9 m

En quant als resultats de l'estudi:

Entre novembre del 2009 i gener del 2011, s'ha usat PDGF en el tractament de fístules perianals en 5 malalts de Crohn. S'han tractat un total de 9 trajectes fistulosos.

Tots els malalts tractats eren dones.

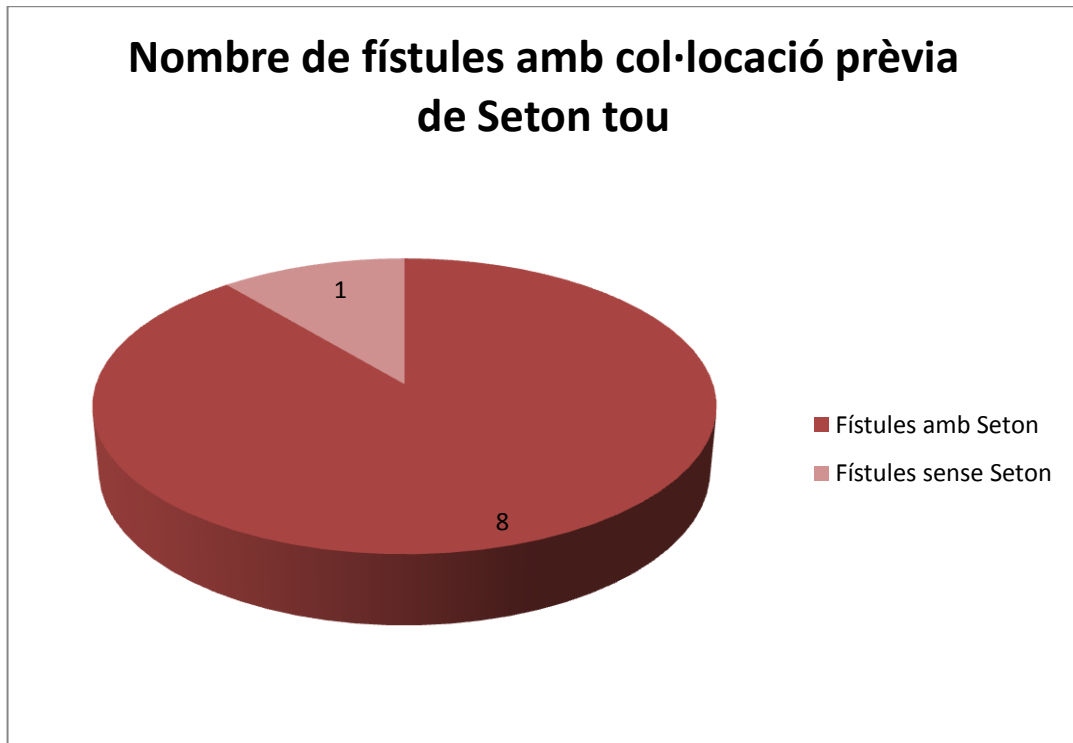
L'edat mitja era de 38.4 anys, el rang d'edat oscil·lava entre 31-47 anys.

L'afectació més freqüent de la malaltia de Crohn era la ileocecal (60%), seguida de la còlica (40%).

El temps mig des del debut de la malaltia fins a l'aparició d'afectació perianal fistulosa era de 7.8 anys (rang 1-17 anys).

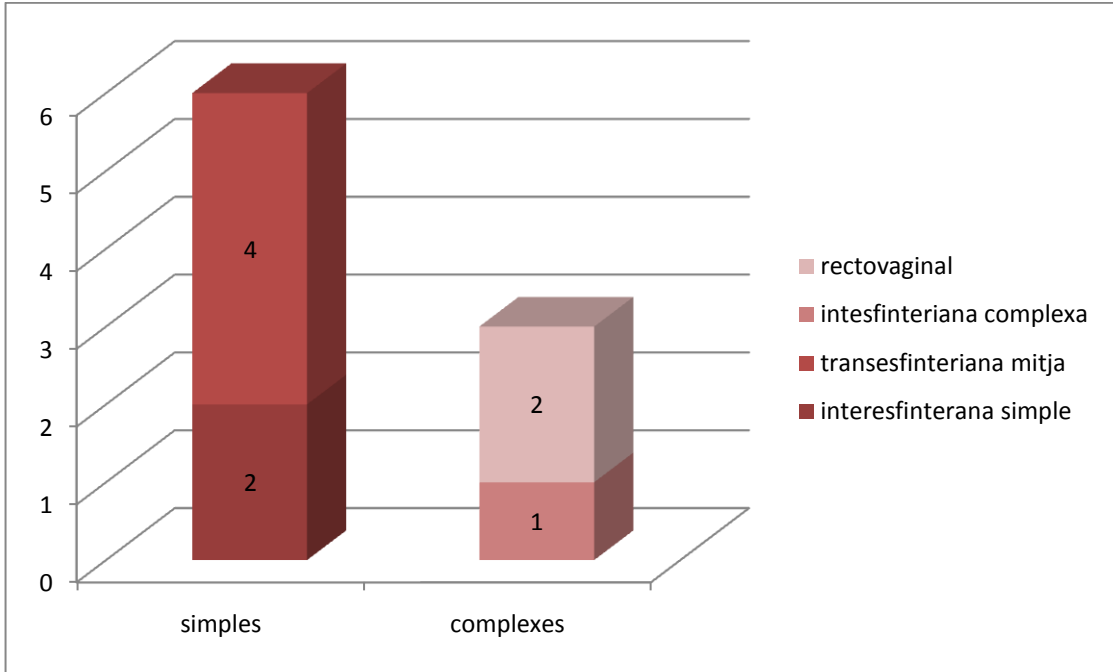
Els tractaments de la malaltia més freqüents eren els biològics (adalimumab 60%, infliximab 20%) i un cas de malaltia corticodepenent sense resposta a altres tractaments (20%).

L'antecedent de tractament quirúrgic amb intenció curativa de la fístula previ aquest estudi havia tingut lloc tan sols en un malalt (20%). Eren portadors de seton tou el 80% de malalts, i un 88'8% de les fístules. El temps mig entre col·locació de Seton a intervenció quirúrgica amb aplicació de factors de creixement derivats de les plaquetes ha estat de 9.5 mesos (rang 2-23 mesos).

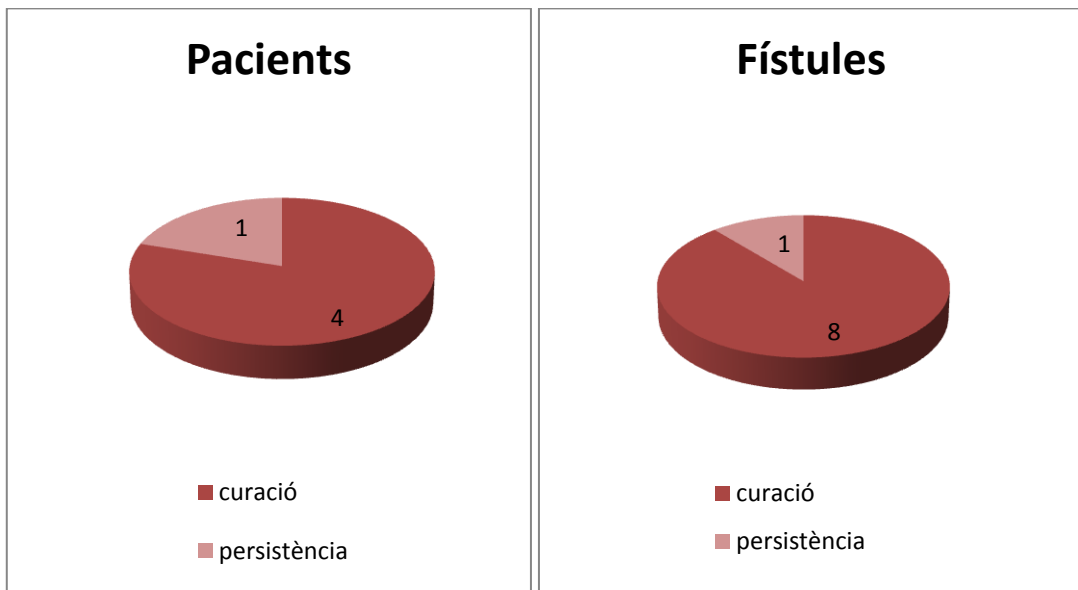


Els tipus de fístules que s'han tractat han estat tant simples com complexes:

Tipus de fístules tractades

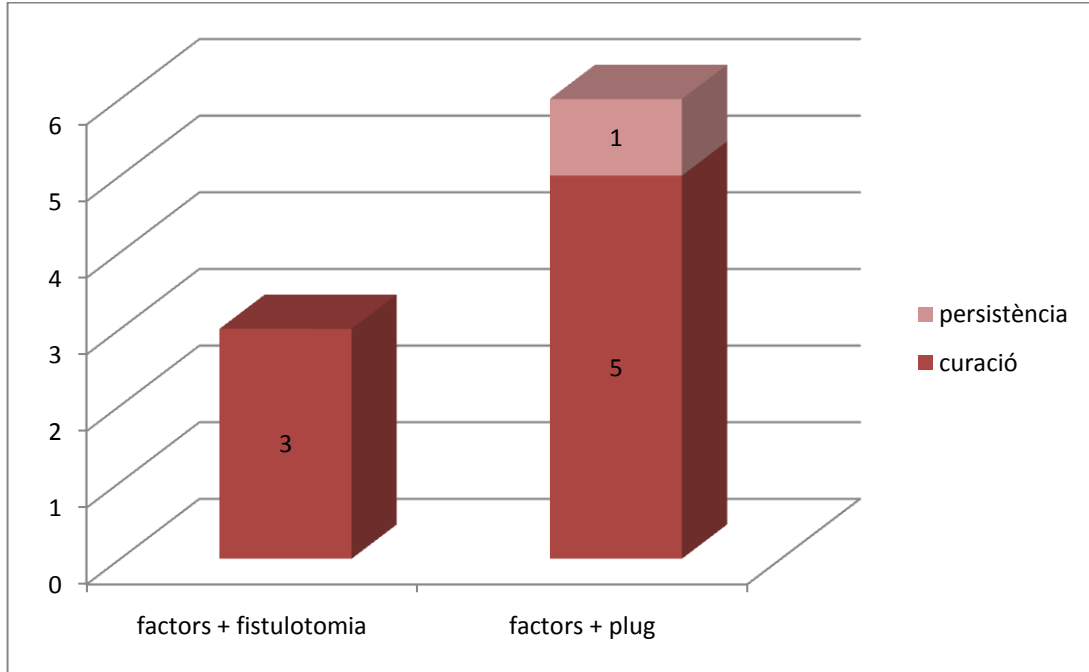


La curació es va assolir en el 80% dels malalts tractats i en el 88'8% dels trajectes fistulosos tractats.



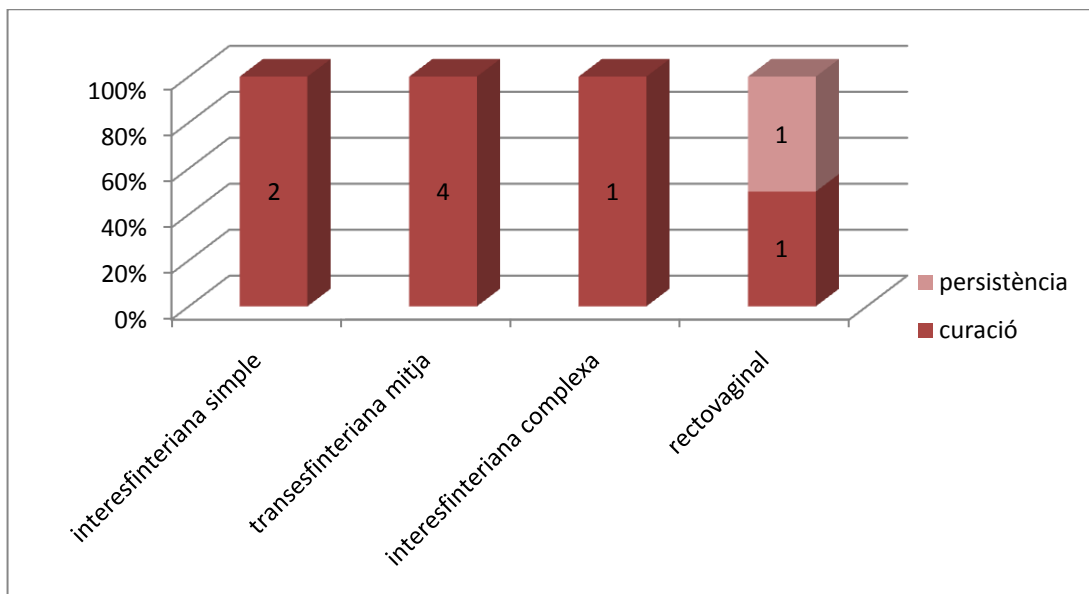
Les tècniques quirúrgiques associades a la infusió de factors de creixement han estat la fistulotomia i la col·locació de plug de submucosa porcina liofilitzada (Surgisis®). Segons el tractament de cadascun del 9 trajectes, el 100% dels que es va associar fistulotomia van curar, enfront del 83'3% dels que es va associar la col·locació de plug. Aquests han estat els resultats:

Curació segons la tècnica associada



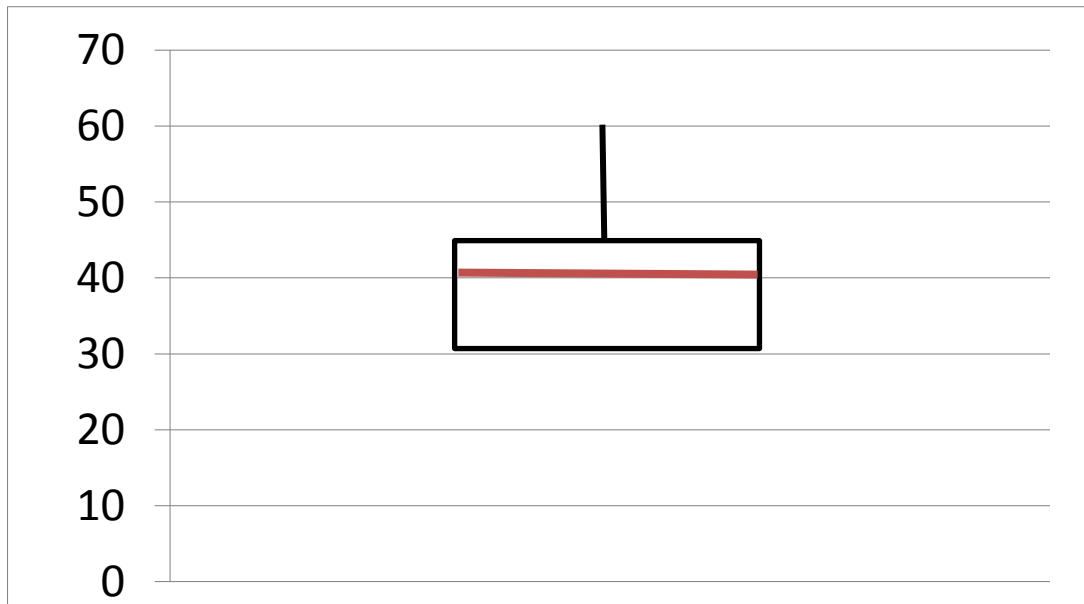
La persistència va correspondre a un sol cas (20%), de fístula rectovaginal (11'1%).

Curació segons el tipus de fístula



El temps mig fins a assolir la curació ha estat de 41.2 dies, amb un rang de 30 a 60 dies.

Temps de curació



No es va presentar cap cas de recidiva, malgrat existir una malalta amb un nou brot de proctitis i l'aparició d'una fístula nova.

En quant a la necessitat de reintervenció, es va presentar en un 40% de malalts, un cas de fístula rectovaginal persistent, que va requerir una tècnica més invasiva, també fallida; i el cas de aparició de una nova fístula en relació a brot.

No s'ha presentat cap complicació postoperatòria.

No s'ha reportat cap cas de incontinència fecal secundària (mesurat per història clínica).

El seguiment mig ha estat de 11 mesos (rang 2-18 mesos).

7. CONCLUSIONS

La influència de l'ús de plasma ric en factors de creixement derivats de les plaquetes (PDGF) en l'afectació fistulosa de la malaltia de Crohn sembla beneficiosa:

Una curació del 88'8% dels trajectes fistulosos amb un seguiment mig de 11 mesos és un dels millors resultats que es poden trobar, superant les tècniques habituals aïllades.

L'ús dels PDGF en l'afectació fistulosa de la malaltia de Crohn és segura i ben tolerada:

No es va presentar cap complicació postoperatòria.

L'ús dels PDGF en l'afectació fistulosa de la malaltia de Crohn és aplicable:

De manera subjectiva, no es presenta un augment del temps quirúrgic ni una major complexitat de la tècnica, donat que la preparació dels PDGF es realitza preoperatòriament en un temps raonable.

L'ús dels PDGF en l'afectació fistulosa de la malaltia de Crohn en associació a tècniques habituals sembla efectiu.

8. DISCUSSIÓ

Aquests treball tracta sobre un estudi pilot de l'ús dels factors de creixement en les fístules en els malalts de Crohn. Al tractar-se d'un estudi pilot, no se'n poden extreure resultats significatius. La intenció de l'equip investigador és realitzar un estudi més ampli, donat que el seu impacte i aplicabilitat han d'ésser estudiats en un assaig clínic. Està pendent l'inici d'aquests assaig clínic controlat, aleatoritzat, comparant la influència real de l'efectivitat de factors de creixement respecte al tap de colàgen.

El nombre de malalts estudiats és petit per a obtindre resultats significatius. S'ha de tenir en conte la dificultat que entranya realitzar un estudi amb un alt nombre de malalts que compleixin els criteris d'inclusió en un espai de temps limitat. Al nostre centre, tenim el privilegi de ser referència en el tractament integral (mèdic i quirúrgic) de la malaltia de Crohn a tota Catalunya i part de la resta de l'Estat Espanyol.

Les eines diagnòstiques emprades sistemàticament han estat l'anamnesi i l'exploració física i quirúrgica, sense afegir costos a l'estudi.

L'avaluació de l'efectivitat s'ha realitzat amb un seguiment clínic habitual, sense requerir proves complementàries addicionals com la ressonància magnètica o la ecografia. Altres grups sí han usat alguna d'aquestes proves, però no sembla justificat.

L'avaluació de la seguretat i tolerabilitat també s'ha realitzat amb el seguiment habitual. No s'han realitzat manometries anals per estudi de continència, donat que amb la història clínic és prou diagnòstic, i no sembla justificat. No s'ha presentat cap cas d'incontinència.

No s'ha presentat cap cas d'extrusió de tap.

No s'ha presentat cap cas d'hemorràgia postoperatòria.

No s'ha presentat cap cas d'abscess o infecció pèlvica postoperatòria.

No s'ha presentat cap intolerància. En principi, l'ús d'un producte autòleg no hauria de produir efectes secundaris. L'aplicació perianal dels factors de creixement derivats de les plaquetes en un altre estudi en la malaltia criptoglandular també semblava segura (Van der Hagen, 2009). També ha demostrat la seva seguretat l'ús del tap de colàgen en els malalts de Crohn (taula pàgina 16)

L'avaluació de l'aplicabilitat és subjectiva. No s'han mesurat temps quirúrgics ni prequirúrgics.

En quant a l'avaluació de l'efectivitat segons les tècniques associades:

El millor resultat de la literatura trobat amb taps Surgisis en malalts de Crohn ha estat del 86% de malalts curats en fístules transesfinterianes simples, amb 7 malalts i un seguiment de 9 mesos (Schwandner, 2008). El resultat de l'associació de factors de creixement derivats de les plaquetes al plug en el nostre estudi és molt similar (83'3%), però s'ha de tenir en conte que en el nostre cas s'han tractat fístules complexes.

La fistulotomia aïllada en malalts de Crohn té una efectivitat del 93%, amb una incontinença del 21%, en 33 malalts amb 6 mesos de seguiment (Williams, 1991), que en aquest estudi pilot amb associació de factors de creixement derivats de les plaquetes, la curació ha estat del 100%, sense cap cas d'incontinença.

No s'ha analitzat la influència dels tractaments mèdics de la malaltia de Crohn, tot i haver-se recollit. A l'hora d'analitzar les dades no va semblar rellevant, donat que tots els malalts havien realitzar tractament biològic, tret d'un cas, que va assolir igualment la curació.

El seguiment dels malalts és llarg (mitjana d'11 mesos), en comparació amb la literatura prèvia.

El cost econòmic d'aquesta tècnica és variable. L'obtenció dels factors de creixement derivats de les plaquetes a partir d'una centrifugació tan sols precisa de la disponibilitat de la màquina i els materials punyibles per part de la casa comercial, com ha sigut aquest estudi, amb un cost estimat de 120 € per malalt. A la vista dels resultats obtinguts d'efectivitat, la relació cost-benefici és raonable.

9. ALTRES ASPECTES

Aquest treball es presentarà en format pòster a la Reunió Europea de Cirurgia Coloproctològica (Copenhague, proper 23 de setembre del 2011).

Aquest treball forma part d'un estudi pilot major, en que també s'ha emprat els PDGF en el tractament de la fístula perianal d'origen criptoglandular. La totalitat de l'estudi s'ha presentat en forma de comunicació oral en els següents fóruns:

- Reunió de la Societat Catalana de Cirurgia (Barcelona, abril 2011)
- Reunió de l'Associació Espanyola de Cirurgia Coloproctològica (Saragossa, maig 2011)

En quant als interessos financers, la casa comercial Biomet ha finançat l'assistència de l'autora al congrés de Saragossa.

Està en marxa la iniciació d'un estudi major, prospectiu randomitzat, no cegat, sobre la influència real dels PDGF en el tractament de l'afectació fistulosa de la malaltia de Crohn, comparant la infusió de factors associat amb tap, enfront l'ús del tap aïllat.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Friedman, Blumberg (2003). Inflammatory bowel disease. *Harrison principles of internal medicine*.
2. Keighley MR, Allan RN (1986). Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int Colorectal Dis*, 1 (2) 104-7
3. YS Lozynskyy (2009). Treatment Algorithms in the Case of Perianal Complications of Crohn's Disease. *Digestive Diseases*; 27 (565-570)
4. D Schuppan, T Freitag (2004). Fistulising Crohn's Disease: MMP's gone awry. *Inflamm Bowel Dis*, 622-624.
5. T Kirgkegaard, A Hansen, E Bruunm J Brynskov (2004). Expression and localisation of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut*; 53, 701-709.
6. Di Sabatino, Pender, Jackson, Prothero, Gordon, Picariello, Rovesatti, Docena, Monteleone, Rampton, Tonelli, Corazza, Macdonald (2007). Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology*, 133: 137-149.
7. Parks, Gordon, Hardcastle (1976). A classification of fistula-in-ano. *Br. J. Surg.* Vol. 63 (1-12)
8. Zbar AP (2009). Innovations in coloproctology. *Tech Coloproctol*; 13 (4) 331-2
9. Irvine EJ et al. Usual therapy improves perianal Crohn's Disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group (1995). *J Clin Gastroenterol*; 20(1): 27-32.
10. Lewis Robert, David J. Maron (2010) Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin N Am*, 90 (83-97)
11. Schwartz, Wuersema, Dudiak, Fletcher, Clain, Tremaine, Zinsmeister, Norton, Boardman, Devine, Wolff, Young-Fadok (2001). A Comparison of Endoscopic Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, and Exam Under Anesthesia for Evaluation of Crohn's Perianal Fistulas. *Gastroenterology*, 121 (1064-1072)
12. Ruffolo, Citton, Scarpa, Angriman, Massani, Caratozzolo, Bassi (2011). Perianal Crohn's Disease: Is there something new? *World J Gastroenterol* , 17 (15): 1939-1946.
13. Williams, Rothenberger, Nemer, Goldberg (1991). Fistula-in-ano in Crohn's disease. Results of aggressive surgical treatment. *Dis Colon Rectum*; 34 (5): 378-384.
14. Taxonera, Schwartz, García-Olmo (2009). Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 15 (34): 4263-4272
15. Mizrahi, Steven, Wexner, Oded Zmora, Da Silva, Efron, Weiss, Vernava, Noguera. (2002). Endorectal Advancement Flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum*, vol 45, 12 (1616-1621)

16. Faucheron, Poncet, Voirin, Riboud (2010). Cirugía de las complicaciones anorrectales de la enfermedad de Crohn. EMC. E 40-693.
17. Garg, Song, Bhatia M. Stat, Hemant kalia, Menon. (2009).The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Disease*,12 (10): 965-970. doi: 10.1111 / j. 1463-1318. 2009.01933.x
18. O'Connor, Champagne, Ferguson, Orangio, Schertzer, Armstrong (2006). Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*, 49 (10) 1569-1573.
19. Schwandner, Stadler, Dietl, Wirsching, Fuerst (2008). Initial experience on efficacy in closure of cryptoglandular and Crohn's transsphinteric fistulas by the use of the anal fistula plug. *Int J Colorrectal Dis*, 23 (319-324)
20. Ky, Sylla, Steinhagen, Khaitov, Ly. (2008). Collagen fistula plug for the treatment of anal fistulas. *Dis Colon Rectum*, 51 (6): 838-843
21. Schwandner, Roblick, Kierer, Brom, Padberg, Hirschburger (2009). Surgical treatment of complex anal fistulas with the anal fistula plug: a prospective, multicenter study. *Dis Colon Rectum*, 52 (9): 1578-1583
22. Chung, Ko, Raval, Brown, Phang. (2010). Outcomes of anal fistula surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 199 (609-613)
23. Lenisa, Espin-Basany, Rusconi, Escoll-Rufino, Lozoya-Trujillo, Vallribera-Valls, Mégevand (2010). Anal fistula plug is a valid alternative option for the treatment of complex anal fistula in the long term. *Int J Colorectal Dis*, 25 (12): 1487-1493.
24. Lindsey, Smiglin-Humphreys, Cunningham, Mortnsen, George (2002). A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum*, 45 (12): 1608-1615
25. Sentovich, Stephen M. (2003). Fibrin glue for anal fistulas: long-term results. *Dis Colon Rectum*, 46 (4) 498-502.
26. García-Olmo, García-Arranz, Herreros (2008). Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Drug evaluation. Expert Opin Biol Ther*. 8 (9) 1417-1423.
27. Keshaw, Foong, Forbes, Day. (2010) Perianal Fistulae in Crohn's Disease: Current and Future Approaches to Treatment. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 870-880
28. Thia KT, Mahadevan, Feagan, Wong, Cockeram, Bitton, Bernstein, Sandbron. (2009). Ciprofloxacin or metronidazol for the Treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 15 (1): 17-25
29. Dejaco C, Harrer, Waldhoer, Mieshler, Vogelslang, Reinisch (2003). Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 18: 1113-1120,
30. Maeda, Durdey, Torkington, Rao, Mayberry, Moshkovka, Stone, Carapeti, Vaizey. (2010). Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 2010; 97: 1340-1347.

31. David C. Pearson, Gary May, F Gordon (1995). Azathioprine and – mercaptopurine in Crohn Disease, a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 122 (133-142)
32. Soon SY, Ansari, Yaneza, Raoof, Hirst, Sanderson (2004). Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 135 (1): 123-132
33. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: especial situations. *Gut*, 55 suppl (36-58)
34. Sandborn, Present, Isaacs, Wolf, Greenberg, Hanauer, Feagan, Mayer, Galanko, Johnson Martin, Sandler (2003). Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 125 (380-388)
35. Hart AL, Plamondon S, Kamm MA (2007). Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*, 13 (3): 245-253
36. Present, Rutgeers, Targan, Hanauer, Mayer (1999). Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med*. 340, 18 (1398-1405)
37. Talbot, Sagar, Johnston, Finan, Burke (2004). Infliximab in the Surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Disease*, 7 (164-168)
38. Stephan J. van der Hagen, Cor G. Baeten, Peter B. Soeters, Maurice G. V. M. Russel, Regina G. Beets-Tan, Wim G. van Gemert (2005). Anti-TNF- (Infliximab) Used as Induction Treatment in Case of Active Proctitis in a Multistep Strategy Followed by Definitive Surgery of Complex Anal Fistulas in Crohn's Disease: A Preliminary Report. *Dis Colon Rectum*. 48 (758–767)
39. R Mac Dermott, R Lichtenstein. Infliximab in Crohn's disease. *Up to Date review*, January 2010.
40. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Rizzello F, Ugolini F, Gionchietti P, Campieri (2005). Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 48 (4): 768-764
41. Asteria, Ficari, Bagnoli, Tonelli (2006) Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease by local injection of antibody to TNF-alpha accounts for a favourable clinical response in selected cases: a pilot study. *Scan J Gastroenterol*, 41 (9): 1064-1072
42. F Colombel, DA Shwartz, WJ Sandborn, MA Kamm, GD Haens, P Rutgeers, R Enns, R Panaccione, S Schreiber, J Li, JD Kent, KG Lomax, PF Pollack (2009). Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, 58 (940-948)
43. Heldin, Westermark (1999). Mechanism of Action and In Vivo Role of Platelet-Derived Growth Factor. *Physiological Reviews*, 79 (4): 1283-1316

44. Kumagai, Ohtani, Nagai, Funa, Hiwatashi, Shimosegawa, Nagura (2001). Platelet Derived Growth Factor and its Receptors are Expressed in Areas of Both Active Inflammation and Active Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease. *Tohoku J Exp Med*, 195 (1): 21-33
45. Linares, Gisbert (2011). Role of Growth factors in the Development of Lymphangiogenesis Driven by Inflammatory Bowel Disease: A review. (2011) *Inflamm Bowel Dis*; 17 (8) 1814-1821
46. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF (1989). Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol.* 109 (1): 42-440
47. Gunaydin et al (2008) Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery. *Perfusion*; 23 (179-186).
48. Van der Hagen, Baeten, Soeters, van Gemert. (2011). Autologous platelet derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular peri-anal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis*, 13 (2): 215-218. doi: 10.1111 / j. 1463-1318. 2009.01991.x