Fístula perianal compleja. Tratamiento con plasma rico en plaquetas Complex perianal fistula. Treatment with platelet-rich plasma

Bruno M. Moroni^{1,4,6} , Juan Pablo Muñoz⁵, Camila C. Battú^{1,4} , Pedro E. Straini^{2,4,6}, Gustavo C. Theiler^{1,2,4} , Rosana Valentini^{3,6,7}

1. Servicio de Cirugía General
2. División Guardias y Urgencias
3. Servicio de Hemoterapia
4. Hospital J. M. Cullen
5. Hospital C. B. Udaondo
6. Sanatorio Santa Fe
7. Hospital J. B. Iturraspe

Departamento de Cirugía General. Sanatorio Santa Fe, Santa Fe. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
 None declared.

Correspondencia
Correspondence:
 Bruno M. Moroni
 E-mail:
 brunomoro@msn.com

Recibido | Received
 27-05-19
 Aceptado | Accepted
 25-06-19

RESUMEN

Paciente masculino con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa), cortico-dependiente, que consulta en nuestro servicio por fístula perianal compleja con extenso compromiso inflamatorio crónico de la región perianal, el cual fue tratado exitosamente con la aplicación local de plasma rico en plaquetas como única terapéutica. Se presentan los beneficios que se podrían obtener mediante la aplicación de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de este tipo de fístulas. De ese modo se evitan los procedimientos quirúrgicos en un terreno inflamatorio crónico que implican altas tasas de complicaciones y recurrencia, afectando la calidad de vida.

■ **Palabras clave:** fístula anal, fístula, plasma rico en plaquetas.

ABSTRACT

A male patient with a diagnosis of steroid dependent inflammatory bowel disease (ulcerative colitis) sought medical care due to complex perianal fistula with extended chronic inflammation of the perianal region that was successfully treated with platelet-rich plasma as a single therapy. The benefits of autologous platelet-rich plasma for the treatment of this type of fistulas are presented. In this way, there is no need to perform surgery in a chronic inflammatory territory with high rate of complications and recurrence affecting patients' quality of life.

■ **Keywords:** anal fistula, fistula, platelet-rich plasma.

ID ORCID: Bruno M. Moroni, 0000-0002-5093-1044; Camila C. Battú, 0000-0002-2142-6575; Gustavo C. Theiler, 0000-0003-3258-4410

La enfermedad fístulosa es uno de los problemas anorrectales más comunes; se estima que puede significar entre el 10 y el 30% de las intervenciones coloproctológicas. Esta patología implica un gran desafío en cuanto a su tratamiento en cirugía colorrectal, no solo por su elevada tasa de recurrencia sino también por el riesgo de distintos grados de incontinencia posoperatoria¹. El término fístula perianal compleja surge de una serie de situaciones que hacen que la resolución quirúrgica sea más dificultosa, con mayor riesgo de recurrencia. Entre estas se incluyen las fístulas transesfinterianas, extraesfinterianas y supraesfinterianas; las fístulas recidivadas, de localización anterior; las múltiples con sus respectivos orificios internos y externos, y las relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal o tuberculosis anal². Se han desarrollado numerosas opciones de tratamiento para las fístulas perianales complejas, que tienen un impacto profundamente negativo en la calidad de vida de los pacientes y ninguno ha logrado una tasa de éxito de más del 80%³.

La recurrencia de la fístula después del cierre con colgajo de avance se informa en un rango entre 10 y 60%, del 22 al 30% con la utilización de sedales, y con adhesivos de fibrina tienen una tasa de cierre a largo plazo entre el 14 y el 60%⁴.

En un intento de buscar alternativas terapéuticas eficaces, los factores de crecimiento autólogos han demostrado su utilidad en diversos estudios, sobre todo en enfermedades que requieren la reparación tisular en condiciones de inflamación crónica.

La aplicación de plasma rico en plaquetas con los factores de crecimiento autólogos (PRP) para el tratamiento de la fístula perianal compleja aparece en la literatura como una alternativa terapéutica novedosa y eficaz que puede ofrecer beneficios importantes. En las series utilizadas muestra resultados de curación superiores al 60% sin alterar la continencia^{5,6}.

Se presenta un paciente masculino de 19 años, con diagnóstico de colitis ulcerosa de 2 años de evolu-

ción, corticodependiente, con coloproctectomía total e ileostomía en el año 2015 por reagudización inflamatoria sin respuesta al tratamiento médico agresivo, y con antecedente de múltiples abscesos perianales que fueron tratados mediante el drenaje quirúrgico constatándose en esa instancia trayecto fistuloso y lecho cruento perifistula sin respuesta al tratamiento instaurado con aspiración al vacío.

Consulta en nuestro Servicio en el mes de junio de 2017 por cuadro de dolor perianal asociado a lesiones inflamatorias perifistulosas. Al examen físico se constata fístula perianal con compromiso crónico cutáneo perianal severo.

El paciente trae a la consulta una resonancia magnética de pelvis donde se evidencia trayecto fistuloso transesfinteriano en hora 6 hacia fosa isquiorrectal.

Frente a la complejidad del cuadro y el elevado riesgo de falla del tratamiento quirúrgico en un terreno inflamatorio extenso, se decide comenzar tratamiento con plasma rico en plaquetas autólogo.

En conjunto con el Servicio de Hematología se realiza la extracción de 150 cm³ de sangre con set de bolsa comercial de extracción de plasma rico en plaquetas, 24-48 horas antes del procedimiento, y se congelan a -80°C, obteniendo la lisis plaquetaria necesaria para el desprendimiento de los factores de crecimiento

derivados de las plaquetas. Para la generación del gel plaquetario autólogo se adicionan gluconato de calcio y trombina autóloga.

Se realizó el procedimiento en quirófano, bajo sedación, en posición de litotomía. Previo armado del campo quirúrgico se inició con la exploración perineal completa. Se aplicaron en forma controlada, con aguja 25 G, el preparado PRP enriquecido con factores de crecimiento perilesional sobre piel sana y en forma tópica el gel preparado a base de plasma autólogo en las lesiones (Fig. 1).

Se practicaron 11 aplicaciones con un intervalo inicial quincenal y posteriormente mensual, de acuerdo con la necesidad clínica del paciente. La cicatrización perianal, asociada al cierre del trayecto fistuloso, determinaron el éxito del procedimiento (Fig. 2).

El paciente continúa con colocación local diaria de crema formulada con plasma autólogo. Se realiza seguimiento en forma ambulatoria con frecuencia mensual.

Dada la complejidad del tratamiento quirúrgico de esta patología, se han realizado grandes esfuerzos por instaurar tratamientos menos agresivos, como los adhesivos de fibrina y los plugs, pero aún con resultados dispares y poco alentadores.

La obtención de plasma rico en plaquetas con

■ FIGURA 1

Técnica de aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP). A y B) Preparación de PRP; C) Aplicación de PRP por piel sana; D) Preparación de gel plaquetario con agregado de gluconato de calcio y trombina autóloga; E y F) Aplicación tópica de gel plaquetario autólogo.

■ FIGURA 2

Evolución local. A) Lesión perianal previo a primer aplicación de plasma rico en plaquetas; B y C) Evolución consecutiva a aplicaciones quince-nales; D,E,F,G) Evolución consecutiva a aplicación mensual; H) Cicatrización perianal.

factores de crecimiento y citoquinas se ha extendido en el mundo clínico demostrando elevada eficacia para acelerar la restauración tisular en heridas inflamatorias crónicas de la piel.

El plasma autólogo se ha aplicado en diversos procedimientos en múltiples especialidades quirúrgicas, con fines estéticos y funcionales, con buenos resultados. De igual forma, el PRP presenta una potencial aplicación al tratamiento de la fístula perianal. Se han realizado experiencias pero aún pequeñas con series de casos^{2,4-6}.

El PRP contiene una porción del plasma propio con una concentración plaquetaria y factores de crecimiento superiores a los basales obtenidos mediante centrifugación. El inicio de acción plaquetaria es de 10 minutos y sus efectos sobre la cicatrización perduran 5 días. De esta manera, el PRP promueve la curación atrayendo células, suprimiendo la liberación de citoquinas y limitando la inflamación local, así como también, a través de su interacción con los macrófagos, mejora la regeneración del tejido y acelera la epitelización en daños tisulares crónicos.

Una diferencia entre el PRP y los adhesivos de fibrina es que estos no tienen efecto en la cicatrización de heridas porque no liberan factores de crecimiento ni son capaces de promover la inmunomodulación; es por esto que sus resultados podrían ser más alentadores. Otra ventaja del procedimiento es que generalmente no requiere ingreso hospitalario.

En el estudio realizado por Lara y col.⁵ en 2015

sobre 60 pacientes, se reforzó la aplicación de fibrina con PRP con el legrado del tracto de la fístula para extirpar el tejido de granulación y mejorar la presencia de tejido sano y del flujo sanguíneo. Solo observaron tres casos de recurrencia a medio y largo plazo. El bajo porcentaje de complicaciones registradas y su ausencia de gravedad, junto con la tasa de incontinencia cero para sólidos, líquidos y gases, sugiere que sellar la fístula con PRP es un procedimiento seguro.

No existe en la actualidad un protocolo de aplicación en patología anorrectal. La mayoría de la bibliografía publicada al respecto asocia la aplicación del PRP al avance mucoso o utilización de sedal, por lo que hacen falta estudios controlados que prueben sus beneficios mediante su utilización como única terapéutica.

A través de la bibliografía consultada podemos suponer que el uso de PRP para el tratamiento de fístulas complejas es un procedimiento seguro que requiere una mínima curva de aprendizaje, sin impacto negativo en la continencia.

Los resultados obtenidos en las series como tratamiento adyuvante o mediante el uso de adhesivos de fibrina con PRP son aceptables, con tasas de éxito que superan el 60%. Los pacientes que recibieron este tipo de tratamiento refieren mejoría notable en la calidad de vida.

A pesar de los resultados es necesario que se realicen estudios adicionales con mayor cantidad de pacientes, con indicaciones precisas y una técnica unificada.

■ ENGLISH VERSION

Anal fistulas are one of the most common anorectal disorders, and account for 10-30% of all coloproctology procedures. This condition represents a great challenge for colorectal surgery due to its high recurrence rate and the risk of the different grades of postoperative fecal incontinence¹. The term complex perianal fistula emerges from many situations in which surgical management results more difficult and has higher risk of recurrence. Complex anal fistulas include suprasphincteric, extrasphincteric and transsphincteric fistulas, recurrent fistulas, anterior fistulas, multiple fistulas with their corresponding internal and external orifices and those associated with inflammatory bowel disease or anal tuberculosis². Several therapeutic options have been developed for complex perianal fistulas with negative outcome in patients' quality of life and with a success rate not greater than 80%³. The recurrence after closure with advancement flap is between 10 and 60% and between 22 and 30% with the use of silk thread, while long-term recurrence after closure with fibrin glue ranges between 14 and 60%⁴.

In order to find effective therapeutic alternatives, autologous growth factors have proved to be useful in several studies, especially in chronic inflammatory diseases that require tissue repair.

Autologous platelet-derived growth factors (PRP) for the treatment of complex perianal fistula has emerged in the literature as a novel and effective therapeutic alternative that may offer significant benefits with a healing rate > 60% and without new continence disorders^{5,6}.

A 19-year-old male patient with a history of steroid dependent ulcerative colitis diagnosed two years before sought medical advice in June 2017 due to perianal pain associated with perianal fistulas. The patient had a history of total proctocolectomy with ileostomy in 2015 due to an inflammatory exacerbation that was unresponsive to aggressive medical treatment. He also presented multiple perianal abscesses that were treated by surgical drainage; during the procedure, fistulous tracts and perianal bloody bed were observed without response to suction drainage.

On physical examination the patient presented a perianal fistula with severe chronic involvement of the perianal skin.

A magnetic resonance imaging of the pelvis showed a transsphincteric fistulous tract at the 6 o'clock position in the direction of the ischioanal fossa.

In view of the complex condition and the high probability that the surgical treatment would fail in a large inflammatory field, we decided to initiate treatment with autologous platelet-rich plasma.

Platelet-rich plasma was obtained with the help of the Department of Hematology; 150 mL of blood were collected using a commercially available

PRP kit 24-48 hours before the procedure and frozen at -80°C, obtaining the platelet lysate necessary for the release of platelet-derived growth factors. To obtain autologous platelet gel, calcium gluconate and autologous thrombin were added to platelet-rich plasma.

The procedure was performed in the operating room under sedation, with the patient placed in the lithotomy position. Once the surgical field was prepared, the perianal region was thoroughly explored. Platelet-rich plasma was administrated on the healthy skin around the lesion using a 25 G needle, while autologous plasma gel was applied topically to the lesions (Fig. 1).

Eleven injections were applied with an initial interval of two weeks and then monthly, according to the patient's clinical needs. The success of the procedure was based on perianal healing associated with the closure of the fistula (Fig. 2).

The patient continues with daily topical application of cream formulation with autologous plasma and is followed-up once a month in the outpatient clinic.

Given the complexity of the surgical treatment of this condition, great efforts have been made to introduce less aggressive treatments, such as fibrin glue and plugs, but the results are still inconsistent and scarcely encouraging.

Platelet-rich plasma with growth factors and cytokines has been widely used in the clinical field and has proved to be highly effective in accelerating tissue repair in chronic inflammatory skin wounds.

Autologous plasma has been applied in various procedures in many surgical specialties for both cosmetic and functional purposes, with good results. Similarly, PRP has a potential application for the treatment of perianal fistulas. Several case series have been reported^{2,4,6}.

PRP contains a platelet concentration and growth factors that is higher than the baseline concentration obtained after centrifugation. Platelet action begins after 10 minutes and the healing effect lasts five days. In this way, PRP promotes healing by attracting cells, suppressing cytokine release and limiting local inflammation. Furthermore, PRP interacts with macrophages facilitating tissue repair and accelerating epithelialization in chronic tissue damage.

As opposed to PRP, fibrin glue has no effect on wound healing because it does not release growth factors and does not promote immunomodulation; thus, the results with PRP could be more encouraging. Another advantage is that they generally do not require hospitalization.

In a study on 60 patients performed by Lara et al.⁵ in 2015, the use of PRP was reinforced by the

curettage of the fistula tract to remove granulation tissue and enhance the presence of healthy tissue and of blood flow. They only observed three cases of mid- and long-term recurrence. The low percentage of

minor complications and the absence of incontinence to solids, liquids and gases, suggest that sealing the fistula with PRP is a safe procedure.

Nowadays there are no protocols for the use

■ FIGURE 1

Technique for applying platelet-rich plasma (PRP). A and B) Preparation of PRP; C) Application of PRP on healthy skin; D) Calcium gluconate and autologous thrombin are added to prepare autologous platelet gel; E and F) Autologous plasma gel is applied topically to the lesions.

■ FIGURE 2

Local evolution. A) Perianal lesion before applying platelet-rich plasma; B and C) Evolution after biweekly applications; D, E, F G) Evolution after monthly application; H) Perianal healing

of PRP for anorectal diseases. Most of the publications associate PRP with mucosal advancement flap or with the use of silk thread, therefore controlled studies are needed to prove its benefits as single therapy.

Based on the literature reviewed, we believe that the use of PRP for the treatment of complex fistulas is a safe procedure that requires a short learning curve, with no negative impact on continence.

The results obtained in the series as an adjuvant treatment or with fibrin glue with PRP are acceptable, with success rates > 60%. Patients treated with this approach report significant improvement in their quality of life.

Despite the results, further studies with more patients, precise indications and a standardized technique are necessary.

Referencias bibliográficas /References

1. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63:1-12.
2. Leonardo RS, Cristian AG. Tratamiento de fístula anal compleja asistida por video. Resultados a largo plazo. *Rev Arg Coloproctología*. 2018; 29(1):16-21.
3. García-Aguilar J, Davey CS, Le CT, et al. Patient satisfaction after surgical treatment for fistula in ano. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1206-12.
4. 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. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13:215-8.
5. Moreno Serrano A, García Díaz J, Ferrer Márquez M, Alarcón Rodríguez R, Álvarez García A, Reina Duarte A. Empleo de plasma autólogo rico en plaquetas en el tratamiento de fístulas perianales complejas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016; 108(3):123-8.
6. Lara FJ, Serrano AM, Moreno JU, et al. Platelet-rich fibrin sealant as a treatment for complex perianal fistulas: A multicentre study. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:360-8.