

Puesta al día en enfermedad de Crohn perianal

Mirón Pozo, B. González Puga, C. Garde Lecumberri, C. Cabrerizo Fernández, MJ. Pérez Benitez, F. Bravo Bravo, F. Romera López, AL. Jiménez Ríos, JA

Unidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Introducción

Debido a las variaciones en las distintas poblaciones y series publicadas es difícil precisar con certeza, cuál es la prevalencia real de la afectación perianal en pacientes diagnosticados de Enfermedad de Crohn (EC). Los datos más recientes reflejan cifras entre el 15 y el 40%.¹ En aquellos pacientes donde la EC está más limitada (ileitis exclusivamente) es menos frecuente la afectación perianal, y que por el contrario en aquellos con afectación de colon y recto, la probabilidad aumenta llegando incluso al 92% según algunos autores.²

Cuanto más precoz es el debut de la enfermedad intestinal más probabilidades hay de que aparezca afectación perianal. Así mismo las alteraciones perianales se asocian con una enfermedad intestinal más agresiva, mayor necesidad de corticoides y mayor presencia de manifestaciones extraintestinales.^{3,5}

La afectación perianal constituye un amplio abanico de lesiones con un índice de recidiva alto (sobre el 60 %) y que requiere en más del 80 % de las ocasiones algún tratamiento quirúrgico, llegando en algunas series a presentar un 20 % de proctectomías. Estas lesiones fueron clásicamente descritas por Keighley y col. en 1986 y sirven como patrón a seguir (tabla I).

La EC se caracteriza por una respuesta inmunitaria desproporcionada a las bacterias intestinales, que acaba produciendo un daño en el propio tejido, afectando a la pared completa del intestino y pudiendo resultar en la aparición de trayectos fistulosos. La lesión inicial en la región perianal, causa inflamación local, lo que da lugar a la infiltración celular y a la secreción de citocinas proinflamatorias. Esta respuesta inmune hipertrofiada, hace que el tejido esté crónicamente inflamado y que impida la curación de las fistulas.⁶ Todo esto hace que la enfermedad perianal en la EC (ECP), especialmente en lo que concierne al tratamiento de las fistulas de esta región, continúe siendo un complejo reto, que requiere de la partici-

pación de equipos multidisciplinares que integren Cirujanos, gastroenterólogos y radiólogos. Muchas de estas fistulas no responden al tratamiento convencional con lo que son necesarios nuevos abordajes y líneas de investigación.

EC no fistulizante. Colgajo cutáneo o 'Tag'

Se admite que surgen del linfedema secundario a la obstrucción linfática. La Asociación Americana de Gastroenterólogos (AGA) los clasifica en 2 tipos: Tipo 1: Grandes, edematosos, cianóticos, duros. Surgen típicamente de una fisura anal curada o de una úlcera. Tipo 2: También llamados «Orejas de Elefante». Son planos, anchos o estrechos, y blandos. Normalmente son lesiones no dolorosas y cuando este aparece es necesario investigar otras lesiones como úlceras asociadas.

En general siguen un curso clínico persistente pero benigno. Normalmente aumentan su tamaño y se edematizan cuando coexiste inflamación intestinal.⁷ La malignización de estas lesiones es muy infrecuente, un sólo caso recogido en la literatura. En una serie publicada de 109 pacientes el 68% de los que tenían colgajos cutáneos en el momento del diagnóstico los tenían 10 años después. El 86% eran asintomáticos y el 40% se resolvieron espontáneamente.⁹

En cuanto a su tratamiento las recomendaciones de la AGA son que se debe evitar el tratamiento quirúrgico en las lesiones tipo 1 debido a los problemas de cicatrización. Solo aquellos pacientes con lesiones tipo 2, que experimenten problemas para la higiene y aseo perianal, sin signos de enfermedad activa rectal y en los que no hay constancia de problemas previos de cicatrización se podría considerar la escisión.¹

Ulceraciones (fisuras y úlceras)

Aunque normalmente las úlceras en la EC se describen como no dolorosas en muchas series, datos más recientes las describen como dolorosas hasta en el 70% de los pacientes (10, 11). Otros síntomas son la secreción, el prurito y la rectorragia.

Tabla 1
Lesiones perianales en 202 pacientes consecutivos
(Keighley y col. Int J Colorectal Dis 1986)

<i>Tipo de Lesión</i>	<i>Número (%)</i>
Colgajo cutáneo (skin tag)	75 (37)
Fisura	38 (19)
Fístula baja	40 (20)
Fístula alta 12(6)	12 (6)
Fístula rectovaginal	6 (3)
Absceso perianal	32 (16)
Absceso isquiorrectal	8 (4)
Absceso interesfintérico	7 (3)
Absceso supraelevador	6 (3)
Estenosis ano-rectal	19 (9)
Hemorroides	15 (7)
Úlcera anal	12 (6)
Total	110 (54)

Las úlceras penetrantes son proclives a tener más clínica y asociar trayectos fistulosos. El dolor a veces es severo y no controlable en más del 56% de los casos. Los bordes de las ulceraciones son edematosos, irregulares y no bien delimitados.¹² Pueden localizarse en el canal anal o próximas a la mucosa rectal. La extensión a la piel perianal es rara y cuando ocurre, suele asociarse a formas agresivas de EC. La proctitis se asocia en el 75%-96% de los casos. Las fisuras, normalmente afectan a la línea escamosa del canal anal. Se sitúan en la línea media posterior. Hay que hacer diagnóstico diferencial con el cáncer úlcero-nodular y con la tuberculosis, aunque entidades extremadamente raras.¹³

Las ulceraciones pueden evolucionar tanto hacia la curación espontánea como derivar en la aparición de fistulas, abscesos o estenosis. Aproximadamente un 49% de los pacientes experimentan una curación espontánea de las fisuras durante el tratamiento médico para su enfermedad de base Sweeney et al.¹¹ establecen la media de curación de la fisura en 8,4 meses. Cuando la fisura se asocia a otras lesiones, fistula y/o estenosis las probabilidades de curación son más bajas. La mitad aproximadamente de los pacientes con ulceraciones desarrollan algún grado de estenosis anal con induración. Los pacientes con granulomas no caseificantes en las biopsias desarrollan además una enfermedad más severa.¹⁴

Las pomadas con metronidazol al 10% mejoran el índice de actividad de la EC (CDAI) y controlan el dolor y la sensación de manchado en 4 semanas de tratamiento.¹⁵ El tratamiento con tacrolimus en una pequeña serie de casos no ha demostrado la curación de las fisuras, pero sí produce una rápida mejoría en la profundidad, extensión, induración y en cuanto al dolor en todos los pacientes.^{16, 17} Las inyecciones de metilprednisolona producen alivio en el dolor anal, pero hay que seleccionar bien a los pacientes excluyendo aquellos con cuadros manifiestos de sepsis o afectación rectal intensa.¹⁸

En cuanto al tratamiento sistémico, se han probado esteroides, salicilatos o seis mercaptopurina sin resultados concluyentes. Los estudios con ciclosporina revelan que parece que es efectiva en las ulceraciones después de siete meses, aunque

los efectos colaterales de este fármaco constituyen un límite a su uso de forma prolongada.¹⁹ En una serie reciente de 99 pacientes el uso de infliximab se asocia a una respuesta clínica completa en las úlceras y es bien tolerado por los pacientes.²⁰ Mejora el dolor desde el comienzo del tratamiento en el 72% de los pacientes y el ensuciamiento en el 62,7%.

Otras terapias en investigación como oxígeno hiperbárico necesitan mayor número de pacientes incluidos en los estudios para obtener conclusiones fiables. La dieta ha demostrado tener también su importancia en el mantenimiento de la respuesta clínica.^{21, 22}

El tratamiento quirúrgico debe reservarse en general para pacientes seleccionados en los que haya fracasado el tratamiento médico y sin actividad rectal de la enfermedad. En principio es preferible la Esfinterotomía lateral interna (ELI) cerrada. La fisurotómia puede considerarse cuando los bordes de la fisura son muy excrecentes y fibrosos. Las inyecciones de toxina botulínica pueden ser una alternativa a la ELI evitando posibles lesiones del esfínter, el riesgo de incontinencia y las complicaciones con la curación de las heridas.²³

Estenosis

Los pacientes con estenosis pueden asociar diarrea sanguinolenta, estreñimiento, dolor perineal, incontinencia o dificultad para la evacuación y tenesmo. Los síntomas lógicamente aparecen cuando el nivel de estenosis es más alto. Estas estenosis más severas se suelen asociar a un tratamiento quirúrgico previo (ej. hemorroidectomía). Pueden ser anulares y cortas o tubulares y largas.

Es importante precisar la etiología de la estenosis anal con la historia clínica, ya que en las estenosis inflamatorias (proctitis), que resultan del espasmo anal, este se relaja y se abre o cierra fácilmente bajo anestesia y se asocian a otras lesiones anales. Cuando lo que existe es tejido cicatricial formando una membrana es prácticamente imposible de dilatar.

Su incidencia es variable 9%-22%. La clínica depende de su localización, en el recto bajo o en el canal anal. La presencia de enfermedad colónica y estenosis de canal se asocia con la necesidad de estoma permanente.^{24, 25}

La dilatación bien digital, dilatador de Hegar o endoscópica (balón) debe realizarse con extremo cuidado, sin superar los 12mm. Están descritas la aparición de fistulas o abscesos secundarios a las mismas en un 18% de los casos,²⁶ y este porcentaje aumenta en presencia de proctitis o cuando hay un estado séptico asociado.

El tratamiento con ciclosporina no parece haber dado resultados fiables en los estudios realizados y el infliximab mejora la estenosis en casi todos los pacientes tratados, sin embargo muchos de ellos necesitan volver a realizar dilataciones una vez una vez concluida la terapia de inducción.²⁰

Hemorroides

Son poco frecuentes en los pacientes con EC con una incidencia estimada del 7%.

El abordaje inicial debe ser conservador: Dieta con fibra,

Tabla 2
Clasificación de las fistulas según AGA (2003)

	<i>Simples</i>	<i>Complejas</i>
<i>Localización</i>	BAJAS Superficiales Interesfintéricas bajas Origen intraesfinteriano bajo	ALTAS Interesfinterianas altas Transesfinterianas altas Supraesfinterianas Extraesfinterianas
<i>Orificio externo</i>	Único	Varios
<i>Asociación</i>	No asociadas a otras lesiones ni afectación de otros órganos	Asociadas a abscesos, estenosis rectales, proctitis macroscópica. Conexiones con la vagina o la vejiga

ingesta de líquidos abundante, baños de asiento. Se puede asociar diosmina vía oral si los síntomas persisten más de 12 semanas o si aparece trombosis.

La hemorroidopexia en principio no debe ser indicada en estos pacientes, ya que la tasa de complicaciones publicada en las series existentes hasta ahora, centrada en rectorragia y sepsis, es incluso mayor que en la hemorroidectomía convencional.²⁷

No obstante la hemorroidectomía convencional también presenta en estos pacientes cifras de complicaciones mayores que en los pacientes sin enfermedad, llegando incluso al 46% en algunas series, lo que confirma la idea clásica del alto riesgo de este procedimiento en pacientes con EC.²³ La complicación más frecuente tras la Cirugía es la rectorragia. La idea de seleccionar estrictamente a los pacientes y evitar el procedimiento cuando hay actividad de la enfermedad-proctitis o sepsis confirmada, vuelve a ser válida en este apartado.

Enfermedad supurada perianal (ESP). ECP Fistulizante

Sin ninguna duda los abscesos y las fistulas perianales constituyen la entidad patológica de mayor importancia en la EC perianal, no sólo por su frecuencia si no por las dificultades en conseguir un tratamiento efectivo y la extremada complejidad que pueden llegar a alcanzar.

La clasificación de Viena de 1998 establece categorías para los fenotipos de EC considerando la edad, la localización y el comportamiento.²⁸ Una muestra de la importancia de esta entidad es que en la modificación de Montreal²⁰⁰⁵ se añade como una subclasificación a parte del comportamiento, ya que la ECP fistulizante I no implica necesariamente enfermedad intestinal fistulizante y requiere por tanto un estudio y clasificación individualizados.²⁹

En 2003 la AGA propone un método de clasificación específico, que incluye examen físico del área perianal, evaluación endoscópica y una clasificación de las fistulas que se recoge en la tabla 2.

Medir el índice de actividad de la fistula es útil tanto para evaluar la eficacia de un tratamiento como para decidir cuando interrumpir el mismo y evaluar o no la necesidad de emplear otro. El índice de actividad de la EC no se corresponde

con la actividad de la enfermedad perianal, a menudo muchos pacientes con un índice baja presentan enfermedad perianal exacerbada. Present et al fueron los primeros en proponer un índice de actividad para la enfermedad perianal y posteriormente Irvine et al. establecen el índice más usado actualmente (CDPAI), aunque su utilidad clínica es relativa.^{30,31} Este índice evalúa 5 áreas: manchado o secreción, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad perianal y grado de inducción. Más recientemente otros índices tratan de simplificar y adecuar a la práctica clínica. Los efectos de cualquier tratamiento se evalúan en función de su capacidad para que la ESP responda (cierre de al menos el 50% de las fistulas en el momento del diagnóstico) manteniéndose al menos 4 semanas, o un cierre completo de las fistulas (100% mantenidas durante 4 semanas). Se sabe que el término «cierre de fistula» no es completamente exacto, ya que se evalúa una situación clínica que en muchas ocasiones no coinciden con los hallazgos de la eco endoanal (EEA) ni de la RMN. Por tanto sería preferible usar el término «Cese de drenaje» En cualquier caso hemos de insistir que es tan importante conseguir el cese del drenaje con el tratamiento como el cese del dolor, punto del que adolece esta clasificación.

Diagnóstico

Por todo lo expuesto anteriormente, la prioridad en el diagnóstico será establecer el número de fistulas, su complejidad y las complicaciones derivadas en cuanto a presencia y tamaño de abscesos y estenosis.³² Además de un minucioso examen físico externo de la región perianal, para un diagnóstico de certeza y preciso necesitaremos realizar una exploración bajo anestesia (EBA) explorando y canalizando trayectos con sondas o H₂O₂ si fuera necesario, ecoendoscopia (EE) o ECO endoanal, RMN Y endoscopia convencional para determinar áreas de inflamación - actividad o estenosis.³³

La EBA constituye actualmente el Gold Standard para la identificación y clasificación de los trayectos fistulosos y de los abscesos con una sensibilidad próxima al 90%³⁴. La RMN pélvica tiene una sensibilidad entre el 75%-100%. Combinada con la EBA puede dar información útil adicional en un 15-21 % de los pacientes. La EE es una prueba explorador-dependiente por lo que los datos recogidos sobre su sensibilidad son muy

variables entre un 56%-100%. Sin embargo puede modificar la estrategia quirúrgica tras sus resultados en un 10-15% de los pacientes.³³

Si combinamos la EBA bien con la RMN o con la EE obtenemos sensibilidades en el diagnóstico y localización de los trayectos muy próximos al 100%³⁴.

Otras técnicas que no hace mucho tiempo se usaban con asiduidad, como la TAC - fistulografía convencional, tiene una sensibilidad muy limitada: 50-60%. Tiene dificultades para precisar la extensión desde el trayecto primario, los esfínteres no se ven directamente, ni el plano del elevador, y además con la fistulografía podemos diseminar carga bacteriana a parte de producir molestias en el paciente.

Existen algunos estudios que defienden la monitorización de las fístulas, bien con RMN o bien con EE, una vez iniciado el tratamiento médico para evaluar su respuesta y determinar así en qué pacientes sería necesario aumentar dosis terapéuticas o cambiar fármacos. En una serie prospectiva de 39 pacientes se concluye que la evaluación del trayecto a los 6, 12 Y 18 meses permitía determinar en que pacientes era necesario aumentar la dosis de adalimumab a 40 mg semanales. De esta forma al cabo de las 52 semanas permitía convertir en pacientes que respondían al tratamiento al 100% de los que no habían respondido. De esta manera se puede concluir que el seguimiento y monitorización de las fístulas con RMN o EE parece mejorar los resultados en los pacientes con ECP fistulizante identificando qué pacientes deben cambiar sus regímenes de tratamiento.^{35,36}

Las nuevas líneas de investigación en torno al papel de las las IL y FNT-a en la EC han abierto nuevas vías en las que poder anticipar posibles diagnósticos y potenciales respuestas al tratamiento. Estos estudios se encuentran todavía en una fase muy inicial y se necesitan más ensayos prospectivos, pero sus primeras aproximaciones a la enfermedad pudieran resultar útiles en un futuro. Así se ha comprobado que en los pacientes con ECP existe un aumento de los niveles de IL-1 Beta y de IL-6 en la mucosa rectal y un aumento de IL-6 y FNT-a en suero con respecto a los niveles existentes en aquellos pacientes que sólo tienen enfermedad intestinal. Además los niveles de IL-6 y de IL-12 en la mucosa son predictores de recurrencia y de necesidad de tratamiento quirúrgico en el futuro.³⁷

Tratamiento

El tratamiento de ECP incluye tanto opciones médicas como quirúrgicas, o una combinación de ambas. El objetivo principal del mismo es la curación de las lesiones perianales, sin embargo en muchos casos debido a la agresividad de la enfermedad, será suficiente con conseguir reducir los síntomas, tratar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En la historia natural de la enfermedad la curación espontánea de las fístulas es muy baja, de 6 a un 13% en 2 estudios controlados^{38,39}

Tratamiento médico

Los fármacos que han demostrado poseer una eficacia potencial o definitiva para el tratamiento de la ECP son: Antibióticos (metronidazol y ciprofloxacino), inmunosupresores (azatioprina y 6-mercaptopurina), inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y agentes biológicos (Infliximab, adalimumab y certolizumab) El uso de esteroides ha demostrado poca eficacia en la enfermedad perianal y hay muchos autores reacios a su utilización al dificultar una correcta cicatrización de las fístulas, incrementando la formación de abscesos.

Antibióticos

Son usados como primera línea de tratamiento en la ECP, tanto para el cierre de las fístulas como para los abscesos asociados. A pesar de su uso generalizado existen muy pocos estudios controlados y la mayoría de los datos provienen de ensayos con tamaños de muestra muy reducidos.^{40,41} En estas series la respuesta clínica sucedía entre las semanas 6 y 8 como una disminución del drenaje por la fístula y una mejora en el dolor, pero sin llegar a producir un cierre completo de la fístula y recurriendo los síntomas una vez finalizado el tratamiento.

Recientemente Thia et al han publicado un ensayo controlado con placebo, randomizado y doble ciego, evaluando ciprofloxacino y metronidazol para el tratamiento de las fístulas.⁴² En él se concluye que no existen diferencias significativas en los brazos de uno y otro antibiótico, aunque sí frente al placebo. El límite de todos modos es el pequeño tamaño muestra! Otro ensayo randomizado analiza el uso tópico de pomada de metronidazol al 10% 3 veces al día, concluyendo que no mejora el índice de actividad de la ECP, pero sí produce otras mejoras en cuanto a dolor y a manchado, siendo seguro y bien tolerado por los pacientes.⁴³

Los antibióticos son a menudo utilizados como un paso intermedio al inicio de la terapia inmunosupresora con azatioprina. Así un estudio prospectivo usando metronidazol y/o ciprofloxacino, revela que se produce un cierre de la fístula en un 25% de los casos a las 8 semanas. Si añadimos azatioprina, a la semana 20 los pacientes a los que se les ha añadido el inmunosupresor presentan una respuesta del 48% frente a sólo un 15% sólo con antibiótico.⁴⁴

Pueden ser usados también como adyuvantes de otros fármacos. Se ha demostrado que la combinación de infliximab y ciprofloxacino, produce mejores resultados en el tratamiento de las fístulas que la administración de infliximab sólo, a las 18 semanas de tratamiento.⁴⁵

Inmunosupresores

La azatioprina y la 6-mercaptopurina son agentes que han demostrado sobradamente su eficacia en el control de la EC con manifestaciones intestinales. Un metanálisis que incluye 5 ensayos controlados y aleatorizados, en el que se considera el cierre de las fístulas en ECP muestra un cierre completo o una disminución del drenaje en 54% de los pacientes tratados con uno de estos dos fármacos, frente a un 21 % de los tratados con placebo. Podemos decir que estos dos fármacos constituyen una segunda línea de tratamiento para aquellos pacientes que todavía no precisan un tratamiento quirúrgico y que ya han iniciado otros tratamientos médicos.^{46,47}

La ciclosporina bloquea selectivamente a los Linfocitos

T-helper y citotóxicos por la inhibición de la transcripción de IL-2. Existen varias series de casos que analizan el uso de ciclosporina intravenosa en pacientes resistentes a tratamiento convencional, consiguiendo porcentajes de curación considerable, pero la respuesta se pierde rápidamente con la retirada del fármaco.⁴⁸

El tacrolimus tiene un mecanismo de acción parecido y en un ensayo controlado ha mostrado diferencias significativas en el control de la fístula (43% vs 8% en el grupo control), sin embargo se necesitan más estudios mejor diseñados y con conclusiones más fiables para recomendar por ahora el uso de ciclosporina y tacrolimus.⁴⁹

El metotrexate puede ser considerado como una tercera línea de tratamiento, para aquellos pacientes con intolerancia a la azatioprina o 6 mercaptopurina. No existen estudios prospectivos, pero en una serie retrospectiva consigue curación parcial o total de las fístulas en un 44% de los pacientes a los 6 meses.⁵⁰

Existen nuevas terapias en estudio como el sargramostim, un factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos, el micofenolato mofetilo (un agente antimetabolito) y la talidomida. Pudiendo ser potenciales tratamientos para la ECP, aunque obviamente precisan de más estudios controlados.⁵¹⁻⁵³

Biológicos

El uso de los agentes anti TNF- α ha supuesto un gran avance en el tratamiento de EC en general y de la ECP en particular, sobre todo para aquellos pacientes con enfermedad severa y refractaria al tratamiento. De hecho se piensa que el TNF- α juega algún papel en la patogénesis de esta enfermedad.⁵⁴

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF- α pero no a la linfotoxina alfa. Inhibe la actividad funcional del TNF- α , que es un importante mediador pro-inflamatorio. Por otra parte induce la apoptosis de linfocitos que se encuentran anormalmente activados.

Existen dos ensayos clínicos randomizados, controlados y doble ciego que han demostrado la eficacia de infliximab en la ECP fistulizante.^{30, 55} Present et al en una serie a la que ya nos hemos referido, establece la terapia de inducción: tres inyecciones de 5 ó 10 mg/kg, en las semanas 0, 2 Y 6 consiguen un cierre completo de la fístula perianal en un 46% de los pacientes. La media de tiempo para conseguir el cierre completo de la fístula fueron 12 semanas y la dosis de mejor respuesta los 5 mg/kg.³⁸ La dosis de mantenimiento más aceptada son 5 mg/kg cada 8 semanas, y se puede elevar a 10 mg/kg si se aprecia una disminución en la respuesta.

Los efectos adversos incluyen reacciones a la infusión, predisposición a contraer infecciones, reacciones tardías de hipersensibilidad, formación de anticuerpos frente a infliximab y lupus inducido por el tratamiento.¹ La asociación con otros inmunosupresores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexate puede reducir la frecuencia de estos efectos adversos, ya que se deben en su mayoría a una reacción inmunológica frente al componente derivado del ratón del anticuerpo quimérico.

Una serie reciente de 218 pacientes con ECP fistulizante de la Cleveland Clinic analiza la cirugía de las fístulas combinada

con inmunomoduladores biológicos. En el grupo de pacientes en los que se realizó sólo cirugía se obtuvo mejoría en un 35,9 % de los pacientes, frente a un 71,3% de los pacientes en los que se combinó Cirugía + inmunomoduladores. Concluye que el papel de los biológicos como adyuvantes de la Cirugía es muy positivo para los resultados del tratamiento.⁵⁶

En cuanto a los resultados a largo plazo, se ha publicado recientemente por Bouguen et al un estudio de 156 pacientes en el que se concluye que 2/3 de los pacientes con ECP fistulizante van a experimentar un cierre completo de sus fístulas tras el tratamiento con infliximab y que 1/3 de ellos presentará recurrencia de la fístula tras la terapia de inducción. Las terapias combinadas, la duración del setón de drenaje < 34 semanas y el tratamiento prolongado con infliximab se asocian a unos mejores resultados.⁵⁷

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que actúa directamente sobre FNT alfa y que ha demostrado sobradamente efectividad y eficacia en el tratamiento de la EC. Hay 2 estudios randomizados doble ciego donde el adalimumab no demostró mejoras en el cierre de la fístula con respecto a placebo El CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as an Induction Therapy in Crohn's Disease) donde se administraban dos diferentes dosis durante las semana 0 y 2, Y el GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) donde todos los pacientes eran intolerantes al infliximab o habían tenido una pérdida de respuesta durante las 4 semanas del tratamiento.^{58, 59}

Existe no obstante otro ensayo el CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) donde sí se incrementa el porcentaje de cierre de fístula con respecto a placebo de una manera significativa, 33% frente a 13% en el grupo control.⁶⁰

La dosis de inducción recomendada es de 160 mg en EE. UU. y 80 mg en Europa, con una segunda dosis a las dos semanas de 80 mg en EE. UU. y 40 mg en Europa. A la cuarta semana comienza la dosis de mantenimiento que en ambos es de 40 mg semanales. Si disminuye la respuesta puede aumentarse la dosis.

Otros fármacos de reciente aparición como el certolizumab necesitan todavía más estudios para esclarecer su papel y eficacia. Se han realizado algunos comparándolo con infliximab y adalimumab, sin demostrar superioridad, y su eficacia en la ECP no ha sido aún demostrada.^{61,62}

En relación a cuándo finalizar el tratamiento de mantenimiento con Anti-TNF, hemos señalado que con frecuencia se produce una respuesta clínica completa en cuanto a cierre de la fístula, antes del cierre objetivable por RMN De este modo algunos autores proponen mantener el tratamiento hasta observar la atenuación del trayecto en la RMN, aunque el nivel de evidencia de esta afirmación es limitado.^{63,64}

Un reciente estudio japonés muestra que la ingesta oral de carbón activado mejora el porcentaje de curación de fístulas frente a placebo. Posiblemente su efecto se debe a que revierte anomalías en el ambiente de la luz y en la microflora intestinal.⁶⁵

El consenso ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) de 2010 establece que la primera línea de tratamiento en las fístulas perianales complejas serán los antibióticos uni-

dos a inmunosupresores (azatioprina y 6-mercaptopurina), y que infliximab y adalimumab constituirán la segunda línea en caso de fallo en la respuesta.⁶⁶ La AGA sin embargo si recomienda el infliximab en la fase de inducción en el tratamiento de las fístulas complejas, unido a antibióticos e inmunosupresores. Para el mantenimiento sólo se asociará en determinados casos.¹

Tratamiento quirúrgico

En la literatura se establece la incidencia de fístulas en la ECP en torno al 25%-30% de los casos. El objetivo fundamental de la Cirugía es conseguir la curación de la fístula sin causar ningún daño, sobre todo funcionalmente, a los esfínteres.⁶⁷

Aquellos pacientes con fístulas superficiales o bajas, simples, y sin proctitis se pueden tratar con fistulotomía con un porcentaje de curación superior al 85%^{68,69}. Las fístulas complejas, necesitan normalmente del drenaje de abscesos y de la colocación de un setón laxo, de drenaje, no cortante, antes de empezar con la terapia biológica.⁷⁰ Los setones se pueden retirar a los 3 meses si la fístula va curando o permanecer más tiempo si no es así. Aquellos pacientes que necesitan tener el setón durante mucho más tiempo, después de un seguimiento de 10 años, tienen un bajo porcentaje de curación, en torno al 20%⁷¹.

La fistulotomía y la fistulectomía están muy raramente indicadas en casos de fístulas complejas, debido a los problemas de cicatrización completa o incluso incontinencia al seccionar los esfínteres lo que obliga en ocasiones a realizar un estoma con proctectomía. Para muchos autores, un recurso válido para las fístulas complejas, sobre todo para las altas, son los colgajos o flaps de avance. Se recomienda que incluyan mucosa, submucosa y muscular circular, con exéresis del orificio interno y posterior cubierta con el flap.^{72, 73} De todos modos la mayoría de las series muestran unos índices altos de recidivas tras el avance mucoso, que pueden superar el 30%. Si el segundo avance falla los siguientes colgajos que se realicen elevan sus probabilidades de recidiva al 75%, por eso, en estos casos, se recomienda la realización de un estoma temporal.⁷⁴

En los pacientes con enfermedad severa y refractaria al tratamiento, en ocasiones se tiene que recurrir a realizar una exclusión rectal, bien con una ileostomía en asa o una colostomía. En estos casos la respuesta suele ser precoz con cifras de curación que pueden llegar al 80%^{75,76} Y mejorando de manera significativa la calidad de vida de estos pacientes, a pesar del estoma.

Un estudio reciente refleja que los pacientes con ECP complicada, afectación colónica y antecedentes de intervenciones quirúrgicas abdominales previas en relación con la enfermedad, asocian un mayor riesgo de necesitar un estoma definitivo. La incidencia de este hecho se cifra en un 30%⁷⁷, aunque hay series que en pacientes con enfermedad severa y fístulas complejas lo sitúan incluso más elevado (49%)⁷⁸.

Según lo publicado hasta ahora, con la dificultad asociada de estratificar correctamente a estos pacientes, la proctocolectomía es necesaria en el 18%. El cierre primario del defecto perineal, cuando son además excisiones extensas, se complica por las dificultades para la cicatrización propia de la EC, la

contaminación, y el tratamiento con inmunosupresores. Se recomienda por tanto una exéresis interesfinteriana y en casos seleccionados puede ser útil la utilización de colgajos miocutáneos como el de gracilis o de recto abdominal. Estos colgajos son necesarios cuando el defecto es muy amplio y cuando interesa a otros órganos como la pared posterior de la vagina, en caso de fístulas complejas. Algunas series concluyen incluso que combinar la proctocolectomía con el colgajo miocutáneo reduce el tiempo de recuperación, obtiene una curación completa y mejora la calidad de vida de los pacientes.⁷⁹⁻⁸¹ No obstante los estudios y el número de casos con estos procedimientos son muy escasos para extraer recomendaciones fiables.

El tratamiento de las fístulas recto-vaginales en la EC continúa siendo un reto para los cirujanos. Además parece que la presencia de estas es un factor de riesgo para el fracaso de la terapia con anti-TNF. Un estudio reciente analiza 52 pacientes con fístula rectovaginal que requieren cirugía. Se analizan los resultados de la cirugía y el efecto de los anti-TNF en cuanto a la curación. Se consigue cierre de la fístula en el 81 % de los casos, siendo el porcentaje de éxito de un 56% en la primera aproximación quirúrgica y de un 57% en la segunda. Las cifras de curación primaria fueron similares en el grupo que usaba anti-TNF que en el control sólo con cirugía. El análisis univariante asocia el fallo en el cierre primario a la duración de la EC y a si existía una cirugía previa con resección amplia de colon. Los autores concluyen que la curación de las fístulas es posible pero que normalmente es necesaria más de una intervención quirúrgica.^{82,83}

Además, una revisión sistemática sobre el tratamiento de las fístulas rectovaginales que incluye 209 pacientes establece que no existen diferencias entre el colgajo de avance transrectal y el transvaginal en cuanto a resultados. Los porcentajes de recurrencia también son similares. No obstante estas conclusiones vuelven a estar limitadas por el escaso número de estudios.⁸³

Al igual que señalamos anteriormente, debemos insistir en que la utilización de terapias combinadas de tratamiento médico (antibióticos ± inmunosupresores ± infliximab) con tratamiento quirúrgico (setón de drenaje y drenaje de abscesos), parece obtener los mejores resultados en cuanto a curación de las fístulas.^{84,85} Así mismo la evaluación mediante EBA y/o ECO puede ayudar a decidir el momento de asociar un tratamiento quirúrgico o iniciar una segunda línea de tratamiento con biológicos, mejorando así los porcentajes de curación.^{34,85}

Nuevas terapias

Los porcentajes todavía altos en las recidivas de las fístulas en la ECP, con el consecuente impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes, en ocasiones absolutamente limitante, ha motivado a muchos grupos de investigación a probar nuevos tratamientos que, todavía en fase de estudio, pueden resultar prometedores.

El Láser de dióxido de carbono para la exéresis del trayecto fistuloso se ha publicado en una serie con 27 pacientes con buenos resultados de curación y buena tolerancia. No existen muchos más estudios que lo avalen.⁸⁶

El uso de sellantes o pegamentos de fibrina en el trayecto fistuloso es un procedimiento simple y seguro. Las primeras

series arrojaban unos porcentajes de curación interesantes, próximos al 60%, sin embargo estudios más recientes no han corroborado esos resultados.^{87,88} Existen algunas variantes con factores estimuladores de colonias de granulocitos humanos.⁸⁹

El uso de taponés bioprotésicos con submucosa intestinal porcina, también ha sido estudiado, pero las series más recientes muestran un porcentaje de éxito muy pobre, en torno al 15%⁹⁰.

El tacrolimus de manera tópica también se ha investigado, ya que había demostrado posibles efectos beneficiosos en patologías dérmicas con componente autoinmune y en algunos casos pediátricos de ECP. Sin embargo un reciente estudio randomizado y doble ciego no muestra diferencias en cuanto a curación de las fístulas frente a placebo, aunque sí beneficios en las ulceraciones perianales⁹¹.

Las inyecciones directamente en el trayecto fistuloso de infliximab⁹² y más recientemente de adalimumab parecen conseguir curaciones en pacientes resistentes al tratamiento convencional. Una de las ventajas de esta vía es además evitar la toxicidad sistémica. Antes de la inyección es necesario preparar el trayecto fistuloso asegurando que no existen colecciones ni abscesos, que deben ser drenados previamente.⁹³

Existe una prometedora corriente de investigación liderada por investigadores españoles en cuanto al uso de células madre derivadas de adipocitos: eASCs (Expanded allogenic adipose-derived stem cells). Las células madre adultas se obtienen a partir de adipocitos, ya que la liposucción es un procedimiento suficientemente seguro y de fácil acceso. El primer procedimiento de este tipo se publicó en 2003 por García Olmo et al como un caso clínico en una paciente de 33 años con EC y fístula recto-vaginal refractaria a tratamiento. Se realizó un colgajo de avance transvaginal y se combinó con un sellante de fibrina, obteniendo curación de la fístula en una semana y sin recurrencia.⁹⁴

Se han completado ensayos clínicos en fase I y II con buenos resultados. Las células madre se inyectan en la mucosa rectal próximas al cierre del orificio interno y los trayectos fistulosos son rellenados con sellantes de fibrina. La curación se define como ausencia de drenaje y epitelización completa de los orificios externos. No se han comunicado efectos adversos.^{95,96}

Un reciente estudio multicéntrico en 6 hospitales españoles analiza 24 pacientes a los que se les administra intralesionalmente 20 millones de eASCs. Si el cierre de la fístula es incompleto se administran otros 40 millones en el trayecto en la semana 12, realizando un seguimiento de 24 semanas. Se obtiene en un 69,2% de pacientes una reducción del número de trayectos. Cierre completo del trayecto donde se ha administrado en el 56,3% y cierre de todos los trayectos en el 30%. Los autores concluyen que es un procedimiento simple, seguro y beneficioso para los pacientes de ECP con fístulas, aunque lógicamente se necesitan más estudios para evidenciar su eficacia.⁹⁸

Conclusión

La enfermedad de Crohn perianal asociada a fístulas complejas constituye por frecuencia y por impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes la entidad más importante

dentro de este grupo de lesiones. La combinación de terapias médicas y quirúrgicas es necesaria para obtener mejores resultados en el control de las fístulas. La eficacia de los anti-TNF en las fístulas complejas está demostrada en varios estudios controlados y aleatorizados, pero sigue existiendo un grupo de pacientes resistente a estas terapias. De las nuevas terapias en investigación, el uso de células madre (eASCs) intralesional en combinación con sellantes de fibrina, parece la más prometedora dados los resultados preliminares. Son necesarios más estudios en esta línea y un abordaje multidisciplinar para mejorar los resultados en esta compleja enfermedad.

Bibliografía

- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125(5):1508-30.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's Disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 959-962
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-656
- Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 1151-1160
- Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotypes: results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3082-3093.
- Cho JH (2008) The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 8:458-466
- Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, et al. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2004;91:801-814.
- Somerville KW, Langman MJ, Da Cruz DJ, et al. Malignant transformation of anal skin tags in Crohn's disease. *Gut*. 1984;25:1124-1125.
- Bonheur JL, Braunstein J, Korelitz BI, et al. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: new observations and a clinical review. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1236-1239.
- Fleshner PR, Schoetz DJ Jr, Roberts PL, et al. Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38:1137-1143.
- Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg*. 1988;75:56-57.
- Bouchard D, Denis J. Anoperineal Crohn's disease. *Acta Endoscop.* 1999;29:283-301.
- Sultan S, Azria F, Bauer P, et al. Anoperineal tuberculosis: diagnostic and management considerations in seven cases. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:407-410.
- Figg RE, Church JM. Perineal Crohn's disease: an indicator of poor prognosis and potential proctectomy. *Dis Colon Rectum*. 2009;52: 646-650.
- Stringer EE, Nicholson TJ, Armstrong D. Efficacy of topical metronidazole (10 percent) in the treatment of anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:970-974.
- Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, et al. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:436-440.
- Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:245-253.
- Hughes LE, Donaldson DR, Williams JG, et al. Local depot

- methyl- prednisolone injection for painful anal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:709-711.
19. Cat H, Sophani I, Lemann M, et al. Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol*. 2003;14:121-127.
 20. Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, et al. Long-term outcome of non-fistulizing (ulceration, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30: 749-756.
 21. Teahon K, Bjarnason I, Pearson M, et al. Ten years' experience with an elemental diet in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1990; 31:1133-1137.
 22. Guagnozzi D, González-Castillo S, Oliveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012 Oct;104(9):479-488.
 23. D'Ugo S, Franceschilli L, Cadeddu F, Leccesi L, Blanco Gdel V, Calabrese E, Milito G, Di Lorenzo N, Gaspari AL, Sileri P. Medical and surgical treatment of haemorrhoids and anal fissure in Crohn's disease: a critical appraisal. *BMC Gastroenterol*. 2013 Mar 11;13:47. doi: 10.1186/1471-230X-13-47.
 24. Fields S, Rosainz L, Korelitz BI, et al. Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:29-31.
 25. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg*. 2005;241: 796-801; discussion 801-802.
 26. Linares L, Moreira LF, Andrews H, et al. Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg*. 1988;75:653-655.
 27. McCloud JM, Jameson JS, Scott ND. Life-threatening sepsis following treatment for haemorrhoids: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2006;8:748-755
 28. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15
 29. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753
 30. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-987.
 31. 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;20:27-32.
 32. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OØ. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 92-106
 33. Taxonera C, Schwartz DA, García-Olmo D. Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4263-4272
 34. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072
 35. Karmiris K, Bielen D, Vanbeckevoort D, et al. Long-term monitoring of infliximab therapy for perianal fistulizing Crohn's disease by using magnetic resonance imaging.
 36. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:130-6. 49. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, et al. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1751-8.
 37. Ruffolo C, Scarpa M, Faggian D, Pozza A, Navaglia F, D'Inca R, Hoxha P, Romanato G, Polese L, Sturmiolo GC, Plebani M, D'Amico DF, Angriman I. Cytokine network in rectal mucosa in perianal Crohn's disease: relations with inflammatory parameters and need for surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1406-1412
 38. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405
 39. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-388
 40. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83: 383-387
 41. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH, Greenberg GR, Cohen Z. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-573
 42. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ. 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; 15: 17-24
 43. Maeda Y, Ng SC, Durdey P, Burt C, Torkington J, Rao PK, Mayberry J, Moshkovska T, Stone CD, Carapeti E, Vaizey CJ; Topical Metronidazole in Perianal Crohn's Study Group. Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2010 Sep;97(9):1340-7. doi: 10.1002/bjs.7121.
 44. 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; 18: 1113-1120
 45. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, Kuipers EJ. Clinical and endoscopic 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; 20: 1329-1336
 46. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142
 47. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen . Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 92-106
 48. Sandborn W. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48-63
 49. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-388
 50. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raouf S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 921-926
 51. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2193-2201
 52. Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW, Fickert P, Pe-

- tritsch W. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 427-434
53. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557-567
 54. Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, Ceballos D, Peñate M, Gassull MA. 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; 25: 409-418
 55. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
 56. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis*. 2012 Oct;14(10):1217-23.
 57. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan 30. pii: S1542-3565(13)00130-4.
 58. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333; quiz 591
 59. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838
 60. Schwartz DA, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Kent JD, Pollack PF. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (Suppl 9): 1177
 61. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657
 62. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238
 63. Ng SC, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Swatton A, Vaizey CJ, Kamm MA. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2973-2986
 64. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 19-30
 65. Fukuda Y, Takazoe M, Sugita A, Kosaka T, Kinjo F, Otani Y, Fujii H, Koganei K, Makiyama K, Nakamura T, Suda T, Yamamoto S, Ashida T, Majima A, Morita N, Murakami K, Oshitani N, Takahama K, Tochihiro M, Tsujikawa T, Watanabe M. Oral spherical adsorbent carbon for the treatment of intractable anal fistulas in Crohn's disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1721-1729
 66. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardisson A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101
 67. Williams JG, Farrands PA, Williams AB, Taylor BA, Lunniss PJ, Sagar PM, Varma JS, George BD. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2007; 9 Suppl 4: 18-50
 68. Sangwan YP, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 529-535
 69. Williams JG, Rothenberger DA, Nemer FD, Goldberg SM. Fistula-in-ano in Crohn's disease. Results of aggressive surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 378-384
 70. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Beets-Tan RG, Russel MG, 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. *Colorectal Dis* 2005; 7: 513-518
 71. Buchanan GN, Owen HA, Torkington J, Lunniss PJ, Nicholls RJ, Cohen CR. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004; 91: 476-480
 72. Hyman N. Endoanal advancement flap repair for complex anorectal fistulas. *Am J Surg* 1999; 178: 337-340
 73. Joo JS, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Endorectal advancement flap in perianal Crohn's disease. *Am Surg* 1998; 64: 147-150
 74. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG, Vernava AM 3rd, Nogueras JJ. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1616-1621
 75. Edwards CM, George BD, Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ, Kettlewell MG. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1063-1066
 76. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24: 1258-1262; discussion 1262-1263
 77. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, Kreis ME, Zittel TT. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 529-537
 78. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241: 796-801; discussion 801-802
 79. Collie MH, Potter MA, Bartolo DC. Myocutaneous flaps promote perineal healing in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 2005; 92: 740-741
 80. Schaden D, Schauer G, Haas F, Berger A. Myocutaneous flaps and proctocolectomy in severe perianal Crohn's disease--a single stage procedure. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1453-1457
 81. Bell SW, Dehni N, Chaouat M, Lifante JC, Parc R, Turet E. Primary rectus abdominis myocutaneous flap for repair of perineal and vaginal defects after extended abdominoperineal resection. *Br J Surg* 2005; 92: 482-486
 82. Ruffolo C, Penninckx F, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P, Coremans G, D'Hoore A. Outcome of surgery for rectovaginal fistula due to Crohn's disease. *Br J Surg* 2009; 96: 1190-1195
 83. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, Angriman I. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach. *Colorectal Dis* 2010; 12: 1183-1191
 84. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Russel MG, Beets-

- Tan RG, van Gemert WG. Anti-TNF-alpha (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* 2005; 48: 758-767
85. 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; 103: 2527-2535
 86. Moy J, Bodzin J. Carbon dioxide laser ablation of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: experience with 27 patients. *Am J Surg* 2006; 191: 424-427
 87. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis* 2004; 6: 308-319
 88. Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, Cattorini L, Rossetti B, Milani D, Ricci P, Covarelli P, Coccetta M, Noya G, Sciannameo F. Fibrin glue in the treatment of anal fistula: a systematic review. *Ann Surg Innov Res* 2009; 3: 12
 89. Vaughan D, Drumm B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 239-240
 90. El-Gazzaz GS, Zutshi M, Hull TL. Plugging away at the anal fistula: an exercise in futility? *Gastroenterology* 2008; 134: A862
 91. Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 245-253
 92. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Rizzello F, Ugolini F, Gionchetti P, Campieri M. Local injection of Infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 768-774
 93. Tonelli F, Giudici F, Asteria CR. Effectiveness and safety of local adalimumab injection in patients with fistulizing perianal Crohn's disease: a pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2012 Aug;55(8):870-5.
 94. García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, Montes JA, Pinto FL, Marcos DH, García-Sancho L. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 451-454
 95. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, De-La-Quintana P, Garcia-Arranz M, Pascual M. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 79-86