



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn



Marta M. Boscá<sup>a</sup>, Rafael Alós<sup>b</sup>, Nuria Maroto<sup>c</sup>, Javier P. Gisbert<sup>d</sup>, Belén Beltrán<sup>e</sup>,  
María Chaparro<sup>d</sup>, Pilar Nos<sup>e</sup>, Miguel Mínguez<sup>a</sup> y Joaquín Hinojosa<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario de Manises, Manises, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;  
Fístulas perianales;  
Tratamiento médico;  
Tratamiento quirúrgico

**Resumen** Las recomendaciones son consejos dados por considerarse beneficiosos y no dejan de ser sugerencias, abiertas por tanto a diferentes interpretaciones. En ese sentido, el objetivo final de la revisión ha sido, con las evidencias disponibles, intentar homogeneizar al máximo la aproximación al diagnóstico y tratamiento medicoquirúrgico de una de las manifestaciones más complejas de la enfermedad de Crohn como son las fístulas perianales simples y complejas  
© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Crohn's disease;  
Perianal fistulas;  
Medical treatment;  
Surgical treatment

**Recommendations of the Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Spanish Working Group (GETECCU) for the treatment of perianal fistulas of Crohn's disease**

**Abstract** Recommendations are advice that is given and considered to be beneficial; however, they are still suggestions and are therefore open to different interpretations. In this sense, the final objective of the review has been to try to homogenize, with the evidence available, the approach to the diagnosis and medical/surgical treatment of one of the most complex manifestations of Crohn's disease, such as simple and complex perianal fistulas.  
© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jhinojosad@gmail.com](mailto:jhinojosad@gmail.com) (J. Hinojosa).

## Consideraciones generales

El concepto de enfermedad perianal (EPA) incluye las anomalías anorrectales (fisura, fístula o absceso, repliegues cutáneos y maceración perianal) presentes en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de cualquier otra localización. La misma denominación puede aplicarse cuando los hallazgos anorrectales son compatibles con dicha enfermedad sin que todavía haya evidencias objetivas de la misma. Alrededor del 9% de los pacientes diagnosticados de EC debutan con patología anal o perianal, e incluso esta puede preceder el inicio de los síntomas intestinales en varios años. La mayoría de los enfermos con EC presentan alguna anomalía perianal que suele ser asintomática hasta en el 70% de los casos. La incidencia de los problemas anales en la EC varía enormemente según las series publicadas (20-80%). Esta incidencia también resulta variable dependiendo de si la EC afecta al intestino delgado (22-71%) o al colon (47-92%)<sup>1</sup>.

La historia natural de la EPA es conocida solo de forma parcial y varía dependiendo del tipo de lesión y de su gravedad. En un estudio de cohorte de inicio (1970-1993) que recogió la totalidad de pacientes con EC del condado de Olmsted (Minnesota), el 20% desarrollaron fístulas perianales, siendo el riesgo acumulativo a los 10 y 20 años del 21 y del 26%, respectivamente; el 34% de los pacientes desarrollaron fístulas recidivantes; el 83% requirieron tratamiento quirúrgico (la mayor parte de las veces cirugía menor), y hasta el 23% precisaron una resección intestinal<sup>2</sup>. En este sentido, una revisión realizada en nuestro país que incluyó a 2.391 pacientes con diagnóstico de EC y con un tiempo de evolución de su enfermedad de 12 años, el 24% desarrollaron fístulas perianales (la mitad de ellas complejas) asociadas con frecuencia a abscesos y estenosis del conducto anal<sup>3</sup>.

La EPA incluye tres tipos de lesiones: primarias, secundarias y concomitantes o casuales<sup>4</sup>: a) *lesiones primarias*, que derivan del proceso patológico primario encontrado en el intestino y reflejan la actividad general de la propia EC; b) *lesiones secundarias*, que son complicaciones mecánicas o infecciosas de las lesiones primarias, más que una manifestación directa de la EC, y c) *lesiones concomitantes*, que hacen referencia a cualquiera de las lesiones anteriores pero sin relación directa con la EC, pudiendo preceder a la aparición de la enfermedad con independencia de esta (tabla 1).

**Tabla 1** Clasificación de las lesiones de la enfermedad de Crohn perianal

Primarias	Secundarias	Concomitantes
Fisuras anales Úlceras cavitadas	Fístulas perianales anovaginales rectovaginales Estenosis anal Absceso perianal Colgajos cutáneos	Todas las anteriores con independencia de la propia enfermedad

## Manifestaciones clínicas

La EPA se manifiesta como erosiones superficiales anales, repliegues cutáneos, fisura, absceso, fístula o estenosis anal. En general, suelen ser lesiones poco sintomáticas o completamente asintomáticas, de localización atípica, y es frecuente la multiplicidad de ellas. El diagnóstico es fácil si el paciente ya está diagnosticado de EC. Si es una forma de inicio algunos rasgos pueden orientar a que se trata de una EPA asociada a una EC, como la multiplicidad de las lesiones, la localización lateral de las fisuras, las úlceras anales o perianales profundas, la estenosis anal, múltiples orificios fistulosos y escasa o nula sintomatología a pesar del llamativo aspecto de las lesiones<sup>4</sup>.

La lesión anal más frecuente son los repliegues cutáneos, y la segunda, por orden de frecuencia, son las fístulas que suelen ser crónicas e indoloras, salvo que exista pus a tensión por un absceso anal subyacente. En este último caso son dolorosas, pueden cursar con fiebre o febrícula y a la exploración se suele ver el orificio fistuloso externo con signos inflamatorios y bajo tensión. Es frecuente que existan varios orificios fistulosos externos no solo en la región perianal sino en zonas más alejadas, como los glúteos, los muslos o los genitales. En las mujeres son también frecuentes las fístulas anovaginales o rectovaginales, sobre todo si hay afectación rectal.

## Diagnóstico

### Exploración región anal, perianal y periné

La exploración de la región anoperineal debe seguir una sistemática para obtener el máximo rendimiento, siendo recomendable describir la situación y el número de orificios fistulosos externos, palpar posibles trayectos indurados entre el orificio fistuloso externo y el ano, realizar tacto rectal, realizar una anoscopia instilando suero fisiológico o agua oxigenada diluida al 50% por cada uno de los orificios fistulosos externos apreciando la salida por los orificios internos, realizar rectoscopia para evaluar la presencia de proctitis e intentar clasificar las fístulas como simples o complejas<sup>5</sup>.

### Exploración/revisión bajo anestesia (EBA)

La exploración anorrectal bajo anestesia por un cirujano colorrectal experto es obligatoria en la evaluación completa de la EPA en la EC, y es la prueba de referencia con la que contrastar las técnicas de imagen. Durante esta revisión se reconocerán y clasificarán los distintos tipos de trayectos fistulosos, la existencia de cavidades asociadas y, además, podremos drenar abscesos, colocar/cambiar sedales, tomar biopsias y realizar rectoscopia. La EBA debe indicarse con carácter preferente ante la aparición de dolor con sospecha de absceso, no estando justificada su demora por no disponer de ninguna prueba complementaria de imagen<sup>6</sup>. Del mismo modo, cuando se vaya a iniciar tratamiento con biológicos hay que descartar cualquier proceso séptico perianal mediante pruebas de imagen e indicar EBA ante cualquier duda para drenaje del foco séptico o colocación de sedales.

La EBA tiene una precisión superior al 90% para delimitar los trayectos y localizar focos sépticos, superior a cualquier otra exploración complementaria<sup>7</sup>. En los casos en que la EBA no puede identificar correctamente las fístulas o abscesos, fundamentalmente porque existe induración, estenosis o fibrosis cicatricial, puede ser necesario repetir la exploración o recurrir a pruebas de imagen.

## Técnicas de imagen

### Tomografía axial computarizada (TAC) de pelvis menor

La TAC tiene un papel muy limitado en la evaluación de la EPA<sup>8</sup>. Su capacidad de resolución es baja, y expone a los pacientes a radiaciones ionizantes, evitadas con la resonancia magnética (RM) y la ecografía endoanal (EEA). Es una exploración complementaria obsoleta para evaluar la EC perianal.

### Resonancia magnética de pelvis menor

La RM pélvica es una técnica no invasiva de gran precisión diagnóstica, siendo considerada la técnica de imagen de referencia de la EPA<sup>9</sup>. Ha demostrado ser muy eficaz para detectar colecciones purulentas en la pelvis, demostrar fístulas ocultas, evaluar la extensión de la enfermedad proximal o el nivel de la fístula, especialmente en pacientes con sepsis perianal y síntomas recurrentes, y puede diferenciar entre actividad y fibrosis<sup>10,11</sup>. Su precisión diagnóstica se sitúa en torno al 80-100%<sup>11</sup>. Existen varias clasificaciones de las fístulas perianales que se basan en índices radiológicos medidos por RM<sup>9</sup>. El índice radiológico más comúnmente utilizado es el índice de Van Assche, que combina características anatómicas de los trayectos fistulosos y hallazgos radiológicos relacionados con la inflamación de la fístula<sup>11</sup>. La RM es la técnica de imagen más precisa para evaluar la EPA, y debe ser la primera técnica a realizar para su caracterización<sup>9</sup>.

### Ecografía endoanal

La EEA es una alternativa útil a la RM para diagnosticar las fístulas perianales en manos de un explorador experto, aunque su rentabilidad puede estar limitada por su menor penetrancia en profundidad<sup>12</sup>. La EEA permite una visualización detallada del complejo esfinteriano anal, con una precisión entre el 86-95% para la identificación del tipo de trayecto fistuloso y entre el 62-94% para la localización de los orificios fistulosos internos<sup>13</sup>. No obstante, no puede identificar de forma adecuada abscesos supraelevadores o localizados más allá de 4 cm del conducto anal, ya que su distancia focal es limitada. La rentabilidad de esta exploración también puede estar limitada por la presencia de una estenosis anal. La posibilidad de realizar EEA con reconstrucción de imagen 3D, la infusión local de peróxido de hidrógeno y el uso del doppler color pueden mejorar su precisión<sup>14</sup>. La precisión de la *ecografía transperineal* es similar a la de la EEA y puede ofrecer ventajas con respecto a la RM para diagnosticar fístulas anovulvares<sup>15</sup>. Como se ha comentado,

la EBA, la EEA y la RM tienen una precisión similar en el estudio de las fístulas anales. La combinación de más de una de esas técnicas puede constituir el enfoque más adecuado para pacientes con EC con fístula compleja o absceso (pudiendo alcanzar el 100% de precisión)<sup>9</sup>. La utilización de una u otra técnica dependerá de la disponibilidad y de la experiencia del equipo que trata al paciente.

La RM pélvica y la EEA son superiores a la exploración física para evaluar la respuesta al tratamiento de la EPA (descartan actividad en el trayecto aunque el orificio externo esté cerrado), aunque no hay estudios que comparen ambas técnicas en este escenario<sup>9</sup>. La RM pélvica se usa frecuentemente para evaluar la respuesta de la EPA al tratamiento médico, a pesar de que no está bien definido en qué momento debe hacerse esta, ni qué índice radiológico es el más óptimo para analizarla<sup>9</sup>.

## Endoscopia

La valoración de la actividad rectal mediante endoscopia es esencial para el posterior manejo de la EPA. La endoscopia permite evaluar la gravedad y la extensión de la actividad luminal, especialmente rectal, además de detectar algunas complicaciones como el cáncer o las estenosis. La presencia de proctitis es un factor predictivo de no curación de las fístulas y de altas tasas de proctectomía<sup>15</sup>.

En la práctica clínica la evaluación de las fístulas perianales debería combinar la exploración física de la región anal y perianal, la realización de una endoscopia para evaluar el recto y la RM pélvica para la descripción anatómica y de la actividad inflamatoria. La EEA es una alternativa útil a la RM, con una precisión similar en el estudio de las fístulas perianales.

## Clasificación de las lesiones

La descripción anatómica de las fístulas debe incluir el tipo de fístula, su relación anatómica con el conducto anal (esfínter interno y externo), los orificios externos y su localización, la identificación de los orificios internos y la presencia de tractos secundarios y de abscesos. El trayecto de la fístula debe describirse sobre su presencia en el espacio interesfinteriano, transesfinteriano, supraesfinteriano o extraesfinteriano, siendo importante señalar la presencia de abscesos y su relación con los esfínteres. La descripción de los orificios externos e internos sigue el sistema del «reloj anal», en el que, con el paciente en posición de litotomía, el periné anterior está ubicado a las 12 h y el posterior a las 6 h. Así mismo, los tractos secundarios deben definirse en relación con el plano del músculo elevador (infra o supraelevador) y por su extensión horizontal (en herradura). Otro aspecto importante durante la descripción es constatar la supuración o no a través de los orificios externos, así como la evaluación del recto. Una correcta clasificación de las fístulas permite un tratamiento más apropiado y mejores resultados. Dada la gran heterogeneidad de lesiones en la EC perianal es aconsejable utilizar algún tipo de escala o clasificación que permita establecer de forma objetiva las lesiones que presenta el paciente, así como la evolución de las mismas y su respuesta al tratamiento.

**Tabla 2** Índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI)**Descarga**

0. Ausente
1. Mínimo mucoso
2. Moderado moco o pus
3. Importante
4. Incontinencia fecal

**Dolor/restricción actividades**

0. No restricción actividades
1. Escaso disconfort, no restricción
2. Moderado disconfort, algunas limitaciones
3. Marcado disconfort y restricción
4. Severo dolor y limitación

**Grado de induración**

0. No induración
1. Induración mínima
2. Induración moderada
3. Induración marcada
4. Fluctuación/absceso

**Restricción de la actividad sexual**

0. No restricción actividad sexual
1. Restricción leve
2. Limitación moderada
3. Limitación marcada
4. Limitación total

**Tipo de enfermedad perianal**

0. Ausente/colgajos cutáneos
1. Fisura anal o desgarró mucoso
2. < 3 fístulas perianales
3. ≥ 3 fístulas perianales
4. Ulceración esfínter anal

Fuente: Irvine<sup>17</sup>.

Una de las primeras clasificaciones anatomopatológicas fue propuesta en 1978 por Hughes del grupo de Cardiff (clasificación de Hugues-Cardiff). En ella se evaluaba la presencia o no de ulceración, fístula o absceso y estenosis, junto con la presencia de enfermedad intestinal, patología anal asociada y actividad de las lesiones<sup>16</sup>. Esta clasificación no ha sido validada, y aunque es una de las más conocidas, su aplicación en la práctica de rutina es difícil y de interés limitado en términos de manejo del paciente.

La clasificación basada en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn perianal (*Perianal Disease Activity Index* [PDAI]) valora de un modo funcional el efecto de la EPA sobre aspectos fundamentales de la vida del paciente<sup>17</sup> (tabla 2). La revisión técnica de la *American Gastroenterological Association* (AGA) publicada en 2003 propuso una clasificación más sencilla identificando las fístulas como «simples» o «complejas»<sup>18</sup> (tabla 3). Aunque posiblemente ninguna de las clasificaciones propuestas cumple al 100% los requisitos idóneos para esa finalidad, es aconsejable utilizar alguna con el fin de unificar criterios en un grupo de trabajo y poder valorar de un modo objetivo la evolución de las lesiones y su respuesta a los distintos tratamientos.

En la actualidad el sistema más preciso anatómicamente y más útil clínicamente lo constituye la *clasificación de Parks*, que utiliza el esfínter anal interno y externo como referencia y considera cinco tipos de fístula: superficial,

**Tabla 3** Clasificación de la *American Gastroenterological Association* (AGA) de las fístulas perianales**Fístulas simples**

- Bajas (superficial, interesfínteriana, transesfínteriana baja)
- Orificio externo único
- No dolor ni fluctuación
- ¿Actividad rectal?

**Fístulas complejas**

- Altas (inter o transesfínteriana alta, supra o extraesfínteriana)
- Múltiples orificios
- Dolor/fluctuación que sugiere absceso perianal
- Actividad rectal
- Fístulas rectovaginales
- Estenosis anal

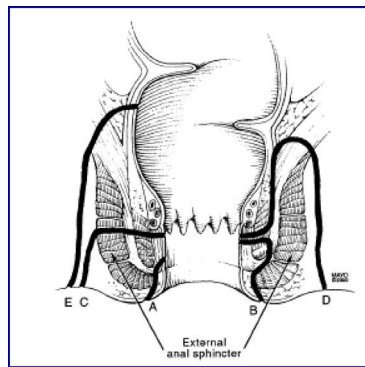
interesfínteriana, transesfínteriana, supraesfínteriana y extraesfínteriana<sup>19</sup> (fig. 1). Sin embargo, esta clasificación no aporta información sobre la complejidad de la fístula (tractos secundarios o presencia de abscesos) o la presencia de proctitis. Habitualmente los cirujanos colorrectales utilizan esta clasificación anatómica. Otra clasificación anatómica de las fístulas es la de *St. James's University Hospital*<sup>20</sup>, que se basa en los hallazgos de la RM con contraste; es utilizada por muchos radiólogos, aunque no está validada y su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada. No hay ninguna clasificación ideal, pues a las anatómicas les falta el aspecto de la funcionalidad, y viceversa. Por su sencillez y facilidad de uso, la de Parks y la de la AGA son las más ampliamente utilizadas.

**Valoración de la gravedad**

Los índices de actividad clínica de la enfermedad de Crohn (CDAI, Harvey-Bradshaw, Van Hees) no reflejan la gravedad de las lesiones perianales, por lo que se requieren índices específicos, como el índice de actividad de la EPA, el PDAI (tabla 2)<sup>17</sup>. Este índice ha sido validado en pacientes en tratamiento con metronidazol y comprende cinco categorías: dos relacionadas con la calidad de vida y tres con la gravedad de la EPA, estando cada una de ellas graduada en una escala de 5 puntos (0, asintomático; 4, síntomas graves). Una de las principales limitaciones de este índice es que no se ha definido un punto de corte adecuado para poder establecer la respuesta clínica relevante, aunque se ha observado que usando la valoración clínica (supuración activa de la fístula y/o signos de inflamación local) como referencia, un punto de corte del PDAI > 4 se asocia a una precisión clínica del 87%.

Una alternativa es el *índice de Present*, que valora el número de orificios que supuran tanto de forma espontánea como con la presión digital en la región perianal, considerando una respuesta eficaz la reducción en el número de ellos (en el 50% o más) en dos o más visitas consecutivas (respuesta parcial) y el cierre de las fístulas como la ausencia de supuración espontánea o tras la presión digital (respuesta completa)<sup>21</sup>. Es un índice dependiente del explorador y, aunque está aceptado en el contexto de ensayos clínicos, no está validado. Una de las principales limitaciones de este índice es que puede clasificar a una fístula como cerrada pero persistir el trayecto con actividad en tramos más proximales. Por ello, para establecer el cierre completo de una

- A.- Fístula superficial
- B.- Fístula inter-esfinteriana
- C.- Fístula trans-esfinteriana
- D.- Fístula supra-esfinteriana
- E.- Fístula extra-esfinteriana



Modificado de Parks AG et al. Br J Surg 1976; 63:1-12

**Figura 1** Clasificación de Parks de las fístulas.

fístula se requiere una técnica de imagen, en concreto la RM pélvica, y de forma arbitraria se han sugerido 12 meses como el tiempo de evaluación<sup>9</sup>. La combinación de una descripción anatómica de las fístulas con datos que reflejen actividad inflamatoria viene definida en el índice de Van Assche, aunque su correlación con el PDAI es débil<sup>11</sup>. Un índice clásico, el *Anal Disease Activity Index*, desarrollado por el grupo de Alexander-Williams y que define la afectación anal mediante una escala analógica de dolor, tiene una aplicabilidad clínica limitada<sup>22</sup>.

A pesar de las limitaciones descritas con los diferentes índices disponibles, actualmente el PDAI es el validado, y aunque debería ser el utilizado para evaluar la gravedad, su uso en la práctica clínica es limitado. La alternativa de uso del índice de Present es una opción, teniendo presentes las limitaciones referidas. Por ese motivo, la aproximación más adecuada para evaluar la gravedad no debe limitarse al uso de índices clínicos sino que precisa ser completada con alguna técnica de imagen.

## Evaluación específica de las fístulas

Las fístulas pueden originarse en una fisura penetrante o en una glándula anal infectada, y es frecuente que existan varios orificios fistulosos externos no solo en la región perianal, sino en zonas más alejadas, como los glúteos, los muslos o los genitales. Suponen la segunda manifestación de EPA en orden de frecuencia después de los repliegues cutáneos. Estas fístulas son crónicas e indoloras, salvo que haya pus a tensión, y la mayor parte suelen ser bajas y simples (especialmente en la localización ileal e ileocólica), aunque hay una proporción relativamente alta de fístulas complejas (más frecuente en la EC de colon)<sup>23</sup>. En estos últimos casos se requiere un estudio del grado de complejidad mediante técnicas de imagen, principalmente por RM o EEA<sup>9,18</sup>.

Normalmente las fístulas complejas, supurativas o no, tienen más de un orificio fistuloso alejado a más de 3 cm del ano, con más de un trayecto, y son relativamente bien toleradas. Siempre que se pueda, sobre todo si se trata de una fístula compleja, se procederá a la colocación de un sedal laxo entre el orificio externo e interno con la finalidad de asegurar un drenaje adecuado, disminuir la probabilidad de absceso y la aparición de nuevos trayectos fistulosos. Si el recto está afectado hay más probabilidad de que las fístulas sean más agresivas y se origine un estado séptico que requiera actuaciones radicales, como la ileostomía derivativa o la proctectomía<sup>24</sup>.

En la práctica clínica se utiliza la clasificación de la AGA en fístulas simples y complejas, aunque simultáneamente también se usa la clasificación de Parks para describir la relación de los esfínteres con el trayecto fistuloso<sup>12,24</sup>.

## Tratamiento médico

### Salicilatos

Los salicilatos orales no parecen tener ningún efecto sobre la EPA, aunque algunos estudios sugieren que los tratamientos tópicos, en casos concretos, sí pueden mejorarla, probablemente al disminuir la inflamación rectal<sup>12,25</sup>. Así pues, no son adecuados para el tratamiento directo de la EPA, ni como tratamiento exclusivo de la misma, pero podrían ser de utilidad administrados de forma tópica en determinados pacientes con proctitis.

### Corticoides

Los corticoides se han asociado a un empeoramiento de la EPA porque dificultan el cierre de las fístulas, aumentan el débito a través de las mismas, favorecen la aparición de abscesos y, por tanto, aumentan la necesidad de cirugía perianal<sup>12,26</sup>. Se pueden administrar para la actividad luminal, pero teniendo en cuenta que, previsiblemente, no van a mejorar la EPA y que incluso la pueden empeorar, se aconseja pautarlos el mínimo tiempo imprescindible. Solo hay observaciones clínicas, series de casos, opiniones de expertos y mención en revisiones.

### Antibióticos

Los antibióticos, sobre todo ciprofloxacino y metronidazol, se utilizan como tratamiento de primera línea de la EPA, conjuntamente (y como puente inicial) con la cirugía y el uso de tiopurinas y de anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF)<sup>6</sup>. Las fístulas están fundamentalmente colonizadas por gérmenes grampositivos y no hay ningún cambio en la flora bacteriana tras el tratamiento antibiótico, lo que



hace pensar que este puede ser eficaz por otros mecanismos o, quizá, que en la EPA de la enfermedad inflamatoria intestinal actúan como bacteriostáticos y no bactericidas<sup>27</sup>.

Diversos estudios observacionales, con tamaños muestrales pequeños (5-26 pacientes), y dos metaanálisis ponen de manifiesto la utilidad del metronidazol y del ciprofloxacino, solos o en combinación, en el tratamiento de la EPA, incluso con cierre completo de las fístulas a las 6-8 semanas de iniciar el tratamiento, aunque la enfermedad recidiva al reducir o suspender el fármaco<sup>6,12,28-31</sup>. La respuesta inicial a los antimicrobianos es buena, pero los efectos secundarios (intolerancia digestiva con dosis altas de metronidazol o la neuropatía que puede aparecer con dosis bajas pero mantenidas) y la aparición de resistencias, así como la recidiva de la enfermedad al cesar la toma o disminuir la dosis, pueden limitar su uso crónico<sup>27</sup>.

Se ha establecido su papel como puente hasta que sean efectivos otros tratamientos médicos, como las tiopurinas, o como potenciador de fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ). Un estudio abierto y prospectivo realizado a 20 semanas en 52 pacientes demostró que la combinación de antibióticos y azatioprina es más eficaz que los antibióticos exclusivamente (48% vs 15%,  $p=0,03$ ), sugiriendo su utilidad como puente hasta que la tiopurina ejerza su efecto<sup>32</sup>. En otro estudio, también de bajo tamaño muestral (24 pacientes de Crohn con EPA), se observó mayor disminución del PDAI en el grupo tratado con ciprofloxacino e infliximab (IFX) que en el de IFX solo, pero sin obtener diferencias significativas al analizar la respuesta global<sup>33</sup>. Un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que incluía 76 pacientes con EC y EPA, demostró la superioridad del tratamiento combinado de adalimumab (ADA) con ciprofloxacino frente a ADA en monoterapia en el tratamiento de las fístulas perianales. En la semana 12 se observó respuesta clínica en el 71% de los tratados con ADA y ciprofloxacino y en el 47% de los que llevaron ADA y placebo ( $p=0,047$ ). Las tasas de remisión también fueron superiores en el grupo que tomaba antibiótico (65% vs 33% ADA solo,  $p=0,009$ )<sup>34</sup>.

Las evidencias disponibles sugieren que los antibióticos, si es posible, se pautarán siempre al diagnóstico de la EPA o de un nuevo brote, como puente al tratamiento médico inmunomodulador o biológico y a un drenaje quirúrgico, si procede. Solo como tratamiento coadyuvante en las fístulas.

## Tiopurinas

Las tiopurinas, azatioprina y su metabolito mercaptopurina, parecen mejorar los síntomas de la EPA a largo plazo y reducir el número de intervenciones perianales sin asociar cierre completo de fístulas<sup>35</sup>. En los años ochenta se publicaron varios estudios en los que se mostraba un cierre parcial o completo de las fístulas perianales (31-71%) o rectovaginales (25-50%) a los 3 meses de tratamiento con mercaptopurina, a dosis de 1,5 mg/kg<sup>36-39</sup>. En 1995 se publicó un metaanálisis sobre las tiopurinas en la EC y, como hallazgo secundario, se observó una mejoría significativa, parcial o completa, de las fístulas. El 54% de los que habían recibido tiopurinas presentaron mejoría, frente al 21% de los del grupo placebo (odds ratio [OR]: 4,44; IC 95%: 1,5-13,2)<sup>40</sup>. Dos metaanálisis posteriores sobre las tiopurinas en el tratamiento de la EC en los

que secundariamente se evalúa la eficacia de las tiopurinas en la EPA observan diferencias significativas a favor<sup>41,42</sup>. Por tanto, hacen falta ensayos clínicos aleatorizados que tengan como objetivo primario determinar si existe mejoría real de la EPA con las tiopurinas. Actualmente, las guías de ECCO y el consenso de Toronto<sup>8,23</sup> recomiendan su uso como tratamiento de primera línea de la EPA, conjuntamente con antibióticos, en las fístulas perianales complejas y en las simples con proctitis asociada, aunque la evidencia sea contradictoria y el grado de recomendación sea bajo.

## Ciclosporina y tacrolimus

Un metaanálisis de la Cochrane de 2005, que incluía 4 ensayos controlados, determinó que la ciclosporina no es eficaz en la EC activa, no estando justificado su uso en la EPA<sup>43</sup>.

En 2011 se publicó una revisión sistemática sobre el efecto de tacrolimus en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>44</sup>. En ella se analizaban también los estudios relacionados con la EPA, entre los que destaca el de Sandborn et al.<sup>45</sup>, por tratarse de un ensayo clínico controlado (aunque de bajo tamaño muestral), el de González Lama et al.<sup>46</sup>, por sugerir que el tratamiento prolongado obtiene mayor número de cierre de fístulas, y el de Lowry et al.<sup>47</sup>, que, aunque retrospectivo, tiene en cuenta el uso concomitante de mercaptopurina, con buenos resultados. Las conclusiones de la revisión son que, administrado a largo plazo (6 meses), por vía oral, se obtiene una mejoría y una remisión de las fístulas perianales del 43-57% y del 10-29%, respectivamente. En todos los estudios mencionan los efectos secundarios (temblor, parestesias, nefrotoxicidad, etc.), que generalmente ceden reduciendo la dosis de tacrolimus o retirando el fármaco. El tratamiento tópico con tacrolimus puede ser eficaz, como coadyuvante, en el ano de Crohn con úlceras o fisuras, pero no en las fístulas. Por lo tanto, el tacrolimus, por vía oral (0,1-0,3 mg/kg/día), podría ser una opción a considerar en casos de fístulas refractarias a tratamiento biológico.

## Anti-TNF

Los fármacos anti-TNF revolucionaron el tratamiento de la EPA en 1999. Una revisión sistemática y metaanálisis ha puesto de relieve que los anti-TNF son eficaces en el tratamiento de las fístulas<sup>27,48</sup>. El IFX y el ADA han demostrado su utilidad en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EPA<sup>48</sup>; los datos sobre certolizumab son escasos y no concluyentes<sup>48</sup>.

En 1999, Present et al.<sup>49</sup> publicaron el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con 94 pacientes, con al menos una fístula activa, tratados con IFX a dosis de 5 o 10 mg/kg, comparado con un grupo control tratado con placebo. De los tratados con IFX, el 62% presentaron mejoría de la EPA y el 56% lograron cierre de las fístulas en una mediana de tiempo de 2 semanas desde el inicio de la respuesta. Posteriormente, el estudio ACCENT II confirmó el cierre de las fístulas con la inducción de IFX (5 mg/kg, a las 0, 2 y 6 semanas; respuesta inicial del 69%) y demostró que el IFX (5 mg/kg cada 8 semanas) era superior al placebo en la prevención de la recidiva a los 12 meses con cierre fistuloso completo del 36 y del 19% ( $p=0,009$ ) y respuesta del

46 y del 23% ( $p=0,01$ ) de los tratados con IFX y placebo, respectivamente. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes tratados con IFX experimentaban una recurrencia durante el primer año<sup>50,51</sup>. El IFX también ha mostrado reducir el número de hospitalizaciones y cirugía<sup>52</sup>. Todos estos resultados han sido respaldados por estudios basados en la práctica clínica<sup>53,54</sup>.

El ADA ha demostrado su eficacia en la EPA como objetivo secundario de dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>6</sup>. En 2007 se publicaron los resultados del estudio CHARM, en los que el 30% de los 113 pacientes con EPA presentaron cierre de fístulas tras 26 semanas de tratamiento, frente al 13% del placebo, manteniendo dicho efecto durante las 56 semanas del estudio<sup>55</sup>. El estudio CHOICE obtuvo resultados similares, con un cierre fistuloso asociado a una mejoría de la calidad de vida en el 39% de los pacientes<sup>56</sup>. Sin embargo, en el estudio CLASSIC-1<sup>57</sup> y en el GAIN<sup>58</sup> no se encontraron diferencias significativas entre el ADA y el placebo. Un estudio español abierto observó que el 41% de los 22 pacientes con fístulas complejas presentaban mejoría con la inducción de ADA (160-80mg) y el 23%, remisión<sup>59</sup>. En otro estudio español, prospectivo, que incluía 16 pacientes, se analizó la evolución de los pacientes con EPA que iniciaban tratamiento con ADA tras fallo previo a IFX, observando una reducción significativa del drenaje de las fístulas y del PDAI a las 48 semanas<sup>60</sup>. Un estudio retrospectivo y multicéntrico español analizó la efectividad de ADA en el tratamiento de las fístulas perianales (83% complejas) en 46 pacientes *naïve* a tratamiento anti-TNF. La respuesta al tratamiento fue del 72% (54% remisión, 18% respuesta parcial) y 49% (41% remisión, 8% respuesta) a los 6 y 12 meses, respectivamente. En los pacientes con fístulas complejas la respuesta fue del 66% a los 6 meses y del 39% a los 12 meses<sup>61</sup>. Teniendo en cuenta que la mayoría de los resultados son positivos, las guías lo consideran una buena opción en el tratamiento de la EPA<sup>6,23</sup>.

Se ha analizado la eficacia del certolizumab en el cierre de las fístulas en los estudios PRECISE 1 y 2, sin observar diferencias significativas respecto del placebo en la inducción de la remisión<sup>62,63</sup>. En el análisis de un subgrupo de 58 pacientes, del PRECISE 2 (55 de ellos con EPA), respondedores a la inducción con el certolizumab, aleatorizados a placebo vs anti-TNF, en la semana 26 se observaba cierre fistuloso en el 36% de los que recibieron certolizumab versus el 17% de los que recibieron placebo ( $p=0,038$ ), pero esta diferencia desaparecía en el seguimiento<sup>64</sup>. Una reciente revisión sistemática confirma estos datos<sup>48</sup>. A la vista de las evidencias disponibles es discutible la recomendación de uso de certolizumab en el tratamiento de la EPA.

Hay datos escasos y controvertidos sobre la eficacia del uso combinado de los inmunosupresores y de anti-TNF para el tratamiento de las fístulas perianales. En el estudio ACCENT II la respuesta al año es similar entre los pacientes con tratamiento combinado y los que reciben monoterapia con IFX<sup>51</sup>. Sin embargo, otros estudios han observado una asociación positiva entre el tratamiento combinado y el cierre de las fístulas, siendo de especial interés en los pacientes con proctitis asociada y *naïve* a tratamiento inmunomodulador<sup>65</sup>. Por tanto, aunque los datos son escasos y de calidad baja, en base a las evidencias disponibles sobre la mayor eficacia de la terapia combinada en la EC luminal<sup>66</sup> y que niveles de anti-TNF mayores (impacto de terapia inmunosupresora concomitante sobre la farmacocinética)

se han asociado a una mayor probabilidad de cierre de las fístulas, en este escenario clínico se sugiere el uso de la terapia combinada al inicio del tratamiento anti-TNF<sup>23</sup>.

## Vedolizumab

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$  de administración intravenosa, indicado en la colitis ulcerosa y la EC moderada-grave<sup>67,68</sup>. Actualmente aún no hay resultados de ningún estudio que haya intentado evaluar directamente la eficacia del vedolizumab en la EPA. El 12% de los pacientes del estudio pivotal GEMINI-2 tenían EPA al inicio del estudio. En una evaluación post-hoc se observó que, en la semana 52, los que habían recibido el biológico cada 8 semanas ( $n=17$ ) presentaban cierre de las fístulas en el 41,2% de los casos, frente al 22,7% ( $n=22$ ) de los que lo recibían cada 4 semanas y al 11% del grupo placebo ( $n=18$ )<sup>69</sup>.

Los resultados del US VICTORY Consortium indican que la EPA es uno de los factores que se asocian a menor respuesta con vedolizumab<sup>70</sup>. Por otro lado, el análisis post-hoc de los 35 pacientes (20,2%) con EPA del estudio OBSERV-IBD puso de manifiesto que el 42,9% a las 14 semanas y un tercio a las 52 estaban en remisión de la EPA tras ser tratados con vedolizumab<sup>71</sup>. Un estudio multicéntrico, observacional del GETAID que analiza la eficacia de vedolizumab como tratamiento de rescate en 102 pacientes con fístulas perianales complejas en actividad observa remisión clínica en 23/102 (22,5%) y retirada de los sedales en 9/61 (15%) pacientes que los llevaban al inicio del tratamiento<sup>72</sup>. Hay un ensayo clínico en desarrollo para evaluar la eficacia del vedolizumab en la EPA (NCT02630966).

Por tanto, no hay estudios suficientes para aconsejar el vedolizumab como tratamiento de primera línea en la EPA compleja, aunque los resultados en la práctica clínica sugieren que puede ser útil como tratamiento de rescate en determinados casos.

## Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23, indicado en el tratamiento de la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de  $TNF\alpha$ , o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

No hay ningún estudio prospectivo que evalúe específicamente la eficacia del ustekinumab en la EPA. Se ha obtenido información indirecta de los ensayos clínicos UNITI-1 y UNITI-2 en los que el 10,8-15,5% de los pacientes tenían fístulas activas al inicio del estudio. El 24,7% de los pacientes con EPA experimentaron un cierre completo de las fístulas en la semana 8, frente al 14,1% del grupo placebo ( $p=0,073$ )<sup>73</sup>. En el CERTIFI se observó respuesta en la semana 22 en 9/19 (47%) pacientes con fístulas del grupo de ustekinumab frente a 6/20 (30%) de los pacientes tratados con placebo<sup>74</sup>. Así mismo, en el IM-UNITI había mejor respuesta en el grupo tratado con ustekinumab en la semana 44 (12/15 pacientes [80%]) frente al placebo (5/11 [45,5%]), pero sin diferencias significativas ( $p=0,64$ )<sup>75</sup>.

De los estudios de práctica clínica hay que destacar un estudio español multicéntrico y retrospectivo con ustekinumab subcutáneo en diferentes pautas y que incluye 116 pacientes con EC que observa que de los 18 pacientes con EPA activa al iniciar el biológico, 11 (61%) mejoran<sup>76</sup>. El estudio BioLAP, multicéntrico, observacional del GETAID, confirma la eficacia de ustekinumab, como tratamiento de rescate, en inducir la remisión clínica en 56/148 (38%) pacientes con fístulas perianales complejas a los 6 meses de tratamiento, facilitando la retirada de los sedales en el 37% de los pacientes que los llevaban al inicio del tratamiento<sup>77</sup>.

Son necesarios estudios controlados, prospectivos que analicen la eficacia del ustekinumab en la EPA para poder concluir si es útil o no en el tratamiento de primera línea de la misma. Por otra parte, hay que analizar si la pauta aceptada actualmente para la EC (una infusión endovenosa cuya dosis está basada en el peso y, posteriormente, 90 mg/sc cada 8-12 semanas) obtiene mejores resultados en la EPA que las pautas previas, que variaban en función de la práctica de cada hospital y que utilizaban como referencia las dosis empleadas en dermatología y en reumatología.

Por tanto, no hay estudios suficientes para aconsejar ustekinumab como tratamiento de primera línea en la EPA. Los estudios de práctica clínica sugieren su uso como opción de rescate en fístulas complejas con fracaso al tratamiento anti-TNF.

## Otros tratamientos médicos

Hay algunas publicaciones de casos o series de casos que muestran mejoría de la EPA con talidomida o metotrexato, entre otros, pero no hay suficiente evidencia como para recomendarlos en la práctica clínica<sup>18,68</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

Siempre hay que tener presente que el tratamiento quirúrgico de las fístulas debe asociarse al tratamiento médico de la EPA y de la enfermedad luminal. Ambos tratamientos variarán en función de la complejidad de las fístulas, el curso evolutivo y la actividad del tramo intestinal afectado.

En relación con las diferentes técnicas quirúrgicas aplicables a la EC perianal, apenas hay evidencia científica de cuál es el mejor método. La mayoría de las publicaciones no recogen grandes series, no son prospectivas y el objetivo final puede variar ampliamente de unos autores a otros<sup>78,79</sup>. Una fístula de origen criptoglandular tiene un tratamiento distinto de la fístula relacionada con la EC. En la primera el objetivo es curar la fístula preservando la continencia, mientras que en la segunda hay que añadir por delante de estos objetivos el mejorar la calidad de vida y evitar la proctectomía, así como la ileostomía. Antes de iniciar un tratamiento local o específico quirúrgico de las fístulas hay que evaluar la extensión y la actividad de la enfermedad luminal, sobre todo si hay afectación rectal. Del mismo modo, antes de realizar cualquier técnica quirúrgica sobre la fístula es requisito indispensable drenar los focos sépticos y colocar sedales, excepto en casos de que la fístula no sea productiva. En caso de que exista proctitis se aconseja localmente ser lo más conservadores posible, pues se han

descrito evoluciones muy tórpidas de las heridas que pueden tardar meses en cerrar, o incluso acabar en proctectomía<sup>80</sup>.

Otros factores que influyen en el manejo quirúrgico definitivo se basan en la gravedad de los síntomas, en la complejidad de la fístula y en el estado de la continencia. Es por estas razones que solo intervendríamos aquellas fístulas que condicionen o alteren la calidad de vida del paciente, preservando la continencia, y siempre después de tener controlada la sepsis local activa. Cualquier fístula que es bien tolerada puede no requerir ninguna intervención quirúrgica, mientras que las que son sintomáticas, pero sin complicaciones asociadas, se tratan mejor médicamente<sup>80</sup>. Normalmente, cuanto mayor es la complejidad de la fístula, o cuantas más intervenciones se hayan realizado, peores suelen ser los resultados de la intervención.

Una norma a tener presente es que siempre hay que evaluar el recto antes de una cirugía de fístula anal, puesto que la existencia de proctitis debe limitar la cirugía agresiva; los sedales laxos son un buen recurso en esos casos y el tratamiento médico es la opción de primera línea.

## Fístulas sencillas

No suelen tener proctitis asociada y la fistulotomía es la técnica recomendada, con más del 80% de resultados satisfactorios<sup>80</sup>. Sin embargo, si se trata de una mujer y la fístula es de localización anterior el riesgo de incontinencia es muy elevado y no se aconseja su realización<sup>12</sup>. Las cifras de recurrencia son muy variables, aunque en la mayoría de series son inferiores al 20%, y los problemas de incontinencia después de esta cirugía suelen ser leves, oscilando entre el 0 y el 50%<sup>12,23,68</sup>.

Otras técnicas que pueden utilizarse en las fístulas sencillas, con muy poca frecuencia, son la colocación de *sedales laxos*, el *colgajo de avance rectal* o la *ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso* (LIFT), que se reservan para cuando hay riesgo de incontinencia o proctitis muy limitada<sup>12,23,81</sup>. Ninguna de estas tres técnicas lesiona el mecanismo esfinteriano. En una revisión sistemática Soltani y Kaiser<sup>82</sup> observan que el colgajo de avance en las fístulas de Crohn tiene una curación en el 64% de casos y asocia un 9,4% de incontinencia, aunque la calidad de los artículos analizados no es suficiente para conseguir un alto nivel de evidencia. Respecto a la técnica LIFT, no existe suficiente experiencia en la EC para poder pronunciarse sobre los resultados<sup>81</sup>. Por tanto, la técnica quirúrgica más aconsejable ante una fístula simple es la fistulotomía si no hay proctitis, y el sedal laxo si esta última está presente.

## Fístulas complejas

En estos casos la fistulotomía y los sedales cortantes están contraindicados por el elevado riesgo de incontinencia. Si no existe proctitis asociada ni estenosis anal o anorrectal, el colgajo de avance mucoso puede ser una buena opción, aunque las cifras de éxito oscilan entre el 25 y el 75%, y la incontinencia aparece en el 10% de los casos<sup>82,83</sup>. Esta técnica quirúrgica es la que más ampliamente se ha evaluado para el tratamiento de las fístulas de la EPA.

Recientemente se ha utilizado un nuevo procedimiento o técnica de tratamiento video-asistido de la fístula (VAAFT),



que no daña el mecanismo esfinteriano y que se puede utilizar sola o en combinación con el colgajo. Aunque la experiencia es limitada y los resultados parecen ser buenos, con un 81% de cierre de fístulas<sup>84</sup>, su futuro está por determinar.

En una fístula compleja, incluso sin proctitis, la mayoría de autores prefieren los sedales anudados laxamente para que actúen de drenaje junto con el tratamiento farmacológico<sup>80,85</sup>. No obstante, lo habitual en estas fístulas es que exista afectación rectal, en cuyo caso el tratamiento de elección es el sedal de drenaje. En estos pacientes no debería realizarse nunca la fistulotomía o el colgajo de avance rectal, porque las cifras de incontinencia (40%), heridas no cicatrizadas (60%) y proctectomías (60%) son muy altas<sup>82</sup>.

En los casos de *sepsis perianal grave* con fístulas complejas los sedales de drenaje se colocan para evitar heridas perineales grandes, prevenir la extensión de los abscesos o fístulas y disminuir el dolor<sup>86</sup>. Además, con ello se preserva la función esfinteriana y se mantiene la continencia anal. Las diferentes series demuestran mejoría en el 90% de los pacientes evitando o retrasando la proctectomía o la diversión fecal<sup>85,86</sup>. Una buena opción para considerar es la combinación de terapias biológicas, como el anti-TNF, junto a la aplicación de sedales laxos, puesto que los resultados de curación o cierre de las fístulas es mucho mejor si se combinan ambos procedimientos<sup>12,78,79</sup>.

Existe controversia acerca de cuánto tiempo debe permanecer el sedal, pues una vez retirado existe un alto índice de recurrencias<sup>80,87</sup>. Algunos piensan que debe mantenerse indefinidamente, aunque otros opinan que debe utilizarse como primer paso para una cirugía posterior definitiva. Desde un punto de vista práctico, el «atrapamiento» del sedal sugiere la necesidad de retirada.

En una fístula compleja, si no hay proctitis asociada el colgajo de avance es el procedimiento más adecuado, mientras que si hay proctitis se recomienda la colocación de sedal laxo.

## Fístulas anovaginales o rectovaginales

Aparecen en el 9% de las pacientes. La mayoría son anovaginales y no requieren tratamiento si son muy bajas u ocasionan pocos síntomas. Las rectovaginales están asociadas con ulceraciones profundas o proctitis y su aparición es un factor pronóstico desfavorable. Si hay afectación rectal lo mejor es la colocación de un sedal o considerar un estoma derivativo que finalmente puede acabar no cerrándose o practicando una proctectomía<sup>88</sup>. Si el recto está sano o mínimamente afectado, existe buena función esfinteriana y no hay EPA activa, se puede proceder a su reparación mediante colgajo endorrectal, vaginal o cutáneo, obteniéndose cifras de curación entre el 30 y el 70%<sup>89</sup>. Sin embargo, la experiencia es escasa y la evidencia prácticamente ausente. En caso de fístulas recidivadas puede considerarse una interposición muscular (gracilis, bulbocavernoso o esfinteroplastia)<sup>90</sup>. Por tanto, en una fístula rectovaginal, al igual que en otros tipos de fístulas, no hay reglas absolutas ni una técnica estandarizada idónea. La proctitis, la altura de la fístula y la sintomatología van a influir en la decisión, pudiendo utilizar un colgajo de avance mucoso en ausencia de proctitis hasta

el sedal o derivación con estoma en presencia de actividad rectal.

La indicación de un estoma derivativo en las fístulas anales se reserva para casos agresivos difíciles de manejar con métodos conservadores. Debe considerarse ante una sepsis perianal grave no controlable médicamente ni con drenaje de los focos sépticos, en casos de ulceraciones profundas recurrentes y en fístulas complejas o rectovaginales que alteren seriamente la calidad de vida, cuando no hay respuesta al tratamiento medicoquirúrgico estándar<sup>88</sup>.

## Otros procedimientos quirúrgicos

Se han descrito un gran número de ellos, pero ninguno tiene la suficiente evidencia como para hacer fuertes recomendaciones. La bibliografía y la experiencia son escasas y hacen falta más estudios para confirmar su verdadera utilidad<sup>23,68,81</sup>. Entre otros, se han utilizado los *adhesivos tisulares o sellantes de fibrina*, la *colocación de un tapón de colágeno porcino* y la *inyección de grasa autóloga fragmentada* alrededor del trayecto fistuloso, obteniéndose resultados muy variables.

En el caso de los sellantes de fibrina es donde más experiencia existe, y las cifras de curación definitiva oscilan entre el 17 y el 57% de los casos; con el tapón de colágeno las cifras varían entre el 25 y el 80%, y con la grasa autóloga los resultados parecen esperanzadores, con el 80% de buenos resultados, pero la experiencia es mínima<sup>91,92</sup>. Aunque apenas hay evidencia para estos procedimientos, dada su inocuidad y puesto que no perturban el mecanismo esfinteriano, pueden ser utilizados en algunos casos específicos. De modo anecdótico, se ha utilizado en enfermos de Crohn la *ablación del trayecto fistuloso con láser*, obteniendo curaciones cercanas al 70% tras una primera intervención y superiores al 90% si se volvían a intervenir los pacientes en los que recurría la fístula<sup>93</sup>. Sin embargo, a estos pacientes se les asociaba un colgajo de avance mucoso, por lo que no se puede conocer bien si el cierre era favorecido por el láser o por el propio colgajo.

## Anti-TNF local

Hay siete series de casos publicadas, con tamaños muestrales bajos (de 9 a 33 pacientes), en las que se comunican los resultados con la inyección local de INX (entre 15-25 mg cada 4 semanas)<sup>94-97</sup> o ADA (20 o 40 mg cada 2 semanas)<sup>98-104</sup> y se refiere el cierre de fístulas en el 31-75% de los casos, con la ventaja de que las inyecciones pueden repetirse. Son necesarios más estudios para poder recomendar su uso en el tratamiento habitual de la EPA.

## Células madre

La administración de células madre mesenquimales (CMM) autólogas o heterólogas en las fístulas perianales de la EC es una terapia que ha estado desarrollándose desde principios de los años 2000. Las CMM poseen capacidad inmunomoduladora, suprimiendo la activación y la proliferación de las células T, la diferenciación dendrítica celular y la proliferación de las células natural Killer<sup>81</sup>. Estas propiedades podrían

ser muy relevantes en la EC fistulizante, debido a que en la patogenia de las fístulas hay activación de células dendríticas y linfocitos, así como proliferación de las células *natural killer*<sup>101</sup>. A principios de los años 2000 se publicaron los primeros estudios con células madre obtenidas de médula ósea y de tejido adiposo en las fístulas perianales de la EC, obteniendo resultados muy prometedores<sup>102-104</sup>.

El primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo se publicó en el año 2016<sup>105</sup>. Comparaba la eficacia de una inyección simple de 120 millones de CMM alogénicas derivadas de tejido adiposo, frente a placebo, en 107 y 105 pacientes, respectivamente. El tratamiento fue un éxito en el 51,5% de los pacientes tratados con CMM, frente al 35,6% en el grupo placebo. El beneficio del tratamiento se mantuvo en la semana 52 en el 56,3% de pacientes del grupo de CMM, frente al 38,6% de los pacientes en el grupo placebo<sup>106</sup>. El darvadstrocel (Cx601) es una terapia celular que se presenta como una suspensión de células madre expandidas alogénicas humanas adultas de origen mesenquimal extraídas de

tejido adiposo que en marzo del 2018 obtuvo la autorización de comercialización.

El uso de terapias celulares en las fístulas perianales de la EC se perfila como un tratamiento atractivo y muy prometedor. En principio está aprobada su indicación para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con EC luminal inactiva o leve (especial referencia a la proctitis) cuando las fístulas han presentado una respuesta inadecuada a un tratamiento convencional (sedal, antibiótico, azatioprina) o biológico de primera línea (anti-TNF).

### Oxígeno hiperbárico

Se ha utilizado en el tratamiento de la EC, asumiendo que existe una alteración en la oxigenación tisular que facilita la proliferación de anaerobios. La elevación de la presión parcial del O<sub>2</sub> durante un periodo de tiempo de

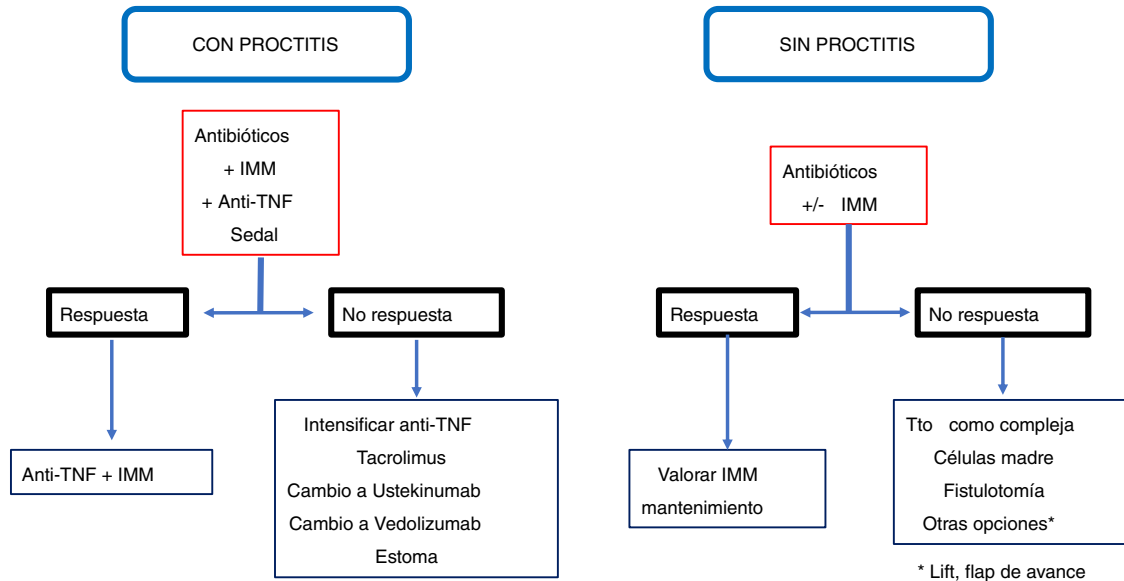
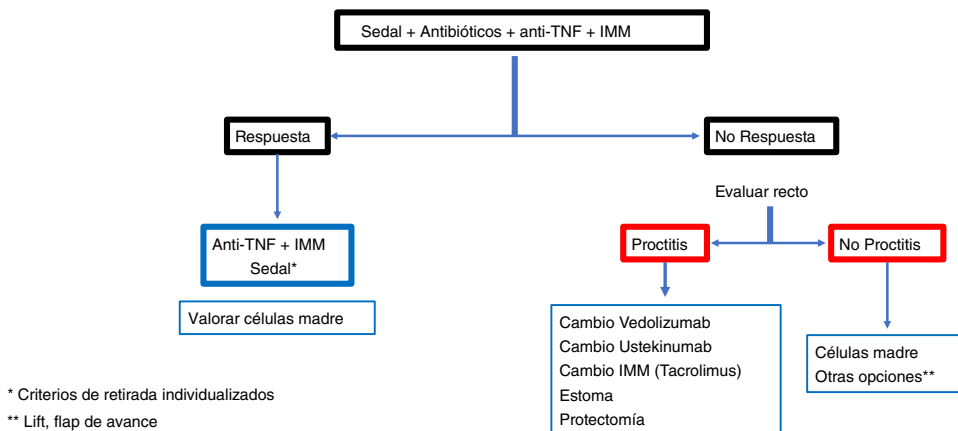


Figura 2 Tratamiento de las fístulas simples.



\* Criterios de retirada individualizados  
 \*\* Lift, flap de avance

Figura 3 Tratamiento de las fístulas complejas.

90 min en cámara hiperbárica (2,5 atmósferas absolutas) ha demostrado su eficacia en la inducción de la remisión en 10 pacientes con fístulas perianales (50% remisión completa; 20% remisión parcial; 20 a 40 sesiones)<sup>107</sup>. Aunque el O<sub>2</sub> hiperbárico puede ser útil como última opción en pacientes con EC perianal crónica refractaria a otros tratamientos o como complemento de la cirugía, deben realizarse estudios controlados antes de recomendar esta opción de tratamiento en el manejo de la EPA<sup>108</sup>.

## Conclusión

Las recomendaciones son consejos dados por considerarse beneficiosos y no dejan de ser sugerencias, abiertas por tanto a diferentes interpretaciones. En ese sentido, el objetivo final de la revisión ha sido, con las evidencias disponibles, intentar homogeneizar al máximo la aproximación al diagnóstico y al tratamiento medicoquirúrgico de una de las manifestaciones más complejas de la enfermedad de Crohn como son las fístulas perianales. En las figuras 2 y 3 se resume la aproximación al manejo de las fístulas simples y complejas basándose en las conclusiones derivadas de esta revisión.

## Conflicto de intereses

Javier Gisbert ha realizado asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas para MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma, Almirall, Nycomed, AstraZeneca, Casen Recordati, Mayoly, Allergan.

Joaquín Hinojosa ha realizado asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas para MSD, Abbvie, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Chiesi, Otsuka Pharmaceutical, Pfizer-Hospira, Kern Pharma, UCB Pharma, Vifor Pharma, Sandoz, Biogen, Janssen, Takeda, Celgene y Dr. Falk Pharma.

Marta Maia Boscá declara haber participado en actividades educativas, reuniones científicas y comités financiados por MSD, Ferring, Abbvie, Janssen y Takeda.

Nuria Maroto declara haber participado en actividades educativas, reuniones científicas y comités financiados por MSD, Ferring, Abbvie, Janssen y Takeda.

Pilar Nos ha realizado asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas para MSD, Abbvie, Ferring, Faes Farma, Otsuka Pharmaceutical, Pfizer, Janssen, Takeda y Dr. Falk Pharma.

Beltrán Belén ha realizado asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas para AbbVie, Otsuka, Pfizer, Takeda, and MSD

Miguel Mínguez ha realizado asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas Takeda, Abbvie y MSD.

Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:773-7.
- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875-80.
- Chaparro M, Burgueño P, Vera I, Bermejo F, Marín-Jiménez I, Yela C, et al. Epidemiological study of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl 1:P235.
- Alós R, Maroto N. Tratamiento de la enfermedad perianal. En: Hinojosa J, Nos P, editores. *Manual práctico. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Argon; 2014.
- Ratto C, Gentile E, Merico M, Spinazzola C, Mangini G, Sofo L, et al. How can the assessment of fistula-in-ano be improved? *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1375-82.
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135-49.
- Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: Assessment using magnetic resonance imaging. *Gut*. 1995;36:407-10.
- Ong M, Ghazi W, Schwartz L, Morteale DK. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:731-6.
- Panes J, Bouhnik W, Reinisch W, Stoker SA, Taylor DC, Baumgart S, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-85.
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;121:1064-72.
- Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Norman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:332-9.
- Gecse K, Bemelan W, Kamm M, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut*. 2014;63:1381-92.
- Law PJ, Bartram CI. Anal endosonography: Technique and normal anatomy. *Gastrointest Radiol*. 1989;14:349-53.
- Navarro-Luna A, García-Domingo MI, Rius-Macías J, Marco-Molina C. Ultrasound study of anal fistulas with hydrogen peroxide enhancement. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:108-14.
- Wedemeyer J, Kirchoff T, Sellge G, Bachmann O, Lotz J, Galanski M, et al. Transcutaneous perianal sonography: A sensitive method for the detection of perianal inflammatory lesions in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2859-63.
- Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med*. 1978;71:644-51.
- Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:27-32.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB, American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee.

- AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1508–30.
19. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula in ano. *Br J Surg*. 1976;63:1–12.
  20. Spencer JA, Chapple K, Wilson D, Ward J, Windsor ACJ, Ambrose NS. Outcome after surgery for perianal fistula: Predictive value of MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1998;171:403–6.
  21. Ng SC, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Swatton A, Vaizey CJ, et al. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2973–86.
  22. Allan A, Linares L, Spooner HA, Alexander-Williams J. Clinical index to quantitate symptoms of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:656–61.
  23. Steinhart A, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, et al. Clinical practice guideline for the medical management of perianal fistulizing Crohn's disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1–13.
  24. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: Classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis*. 2007;39:959–62.
  25. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: Aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;4:160–70.
  26. Jones JH, Lennard-Jones JE. Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease. *Gut*. 1966;7:181–7.
  27. Juncadella AC, Alame AM, Sands LR, Deshpande AR. Perianal Crohn's disease: A review. *Postgrad Med*. 2015;127:266–72, <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2015.1023160>.
  28. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perianal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*. 1980;79:357–65.
  29. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. 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.
  30. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–73, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.72>.
  31. Wu XW, Ji HZ, Wang FY. Meta-analysis of ciprofloxacin in treatment of Crohn's disease. *Biomed Rep*. 2015;3:70–4.
  32. 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;18:1113–20.
  33. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: A double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1329–36.
  34. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. 2014;63:292–9.
  35. Kariyawasam VC, Selinger CP, Katelaris PH, Jones DB, McDonald C, Barr G, et al. Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1382–90.
  36. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pastermack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980;302:981–7.
  37. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1985;30:58–64.
  38. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1991;101:39–46.
  39. Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:1347–51.
  40. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Int Med*. 1995;123:132–42.
  41. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. CD000545.
  42. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;30:CD000545.
  43. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, MacDonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000297.
  44. McSharry K1, Dalzell AM, Leiper K, el-Matary W. Systematic review: The role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1282–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04873.x>.
  45. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;125:380–8.
  46. González Lama Y, Abreu LE, Vera MI, de la Revilla J, Fernandez-Puga N, Escartin P. Long-term oral tacrolimus in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: Comments from Spanish experience. *Gastroenterology*. 2004;126:942–3, author reply 943.
  47. Lowry PW1, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:239–45.
  48. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systemic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644–59.
  49. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398–405, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199905063401804>.
  50. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876–85.
  51. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:912–20.
  52. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862–9.
  53. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3490–7.
  54. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: The first 100 patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:722–9.
  55. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65.



56. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: Adalimumab demonstrates safety, fistula healing improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1228–39.
57. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323–33.
58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829–38.
59. Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al., Spanish Scientific Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. 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;25:409–18.
60. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis.* 2010;4:654–60.
61. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in Crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:34–40.
62. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:228–38.
63. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomson O, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239–50.
64. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen O, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: Certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease — subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:185–93.
65. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;8:975–81.
66. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–95.
67. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al., GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711–21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.
68. Bermejo F, Guerra I, Algaba A, López-Sanromán A. Pharmacological approach to the management of Crohn's disease patients with perianal disease. *Drugs.* 2018;78:1–18, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-017-0842-x>.
69. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissos TW, Xu J, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulizing Crohn's disease: Exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis.* 2018;12:621–6.
70. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1147–55, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.236>.
71. Tadbiri S, Grimaud J, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Efficacy of vedolizumab on extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease: A post-hoc analysis of the OBSERV-IBD cohort from the GETAID. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl\_1:S42.
72. Biron C, Seksik P, Nachury M, Nancey S, Bouhnik Y, Serrero M, et al. DOP78 efficacy of vedolizumab in perianal Crohn's disease: The BioLAP multi-centre observational study. *J Crohns Colitis.* 2019;13 Suppl 1:S077, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.112>.
73. Sands B, Gasink C, Jacobstein D, Gao L, Johans J, Colombel JF, et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2017;152:S185.
74. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.
75. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>.
76. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1662–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842>.
77. Biron C, Seksik P, Nachury M, Bouhnik Y, Amiot A, Viennot S, et al. DOP74 efficacy of ustekinumab in perianal Crohn's disease: The BioLAP multi-centre observational study. *J Crohns Colitis.* 2019;13 Suppl 1:S074–5, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.108>.
78. De Groof EJ, Cabral VN, Buskens CJ, Morton DG, Hahnloser D, Bemelman WA. Systematic review of evidence and consensus on perianal fistula: An analysis of national and international guidelines. *Colorectal Dis.* 2016;18:O119–34.
79. Gecse KB, Sebastian S, Hertogh G, Yassin NA, Kotze PG, Reinisch W, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO [II]: Clinical aspects of perianal fistulizing Crohn's disease—the unmet needs. *J Crohns Colitis.* 2016;10:758–65.
80. Lee MJ, Heywood N, Sagar PM, Brown SR, Fearnhead NS. Surgical management of fistulating perianal Crohn's disease: A UK survey. *Colorectal Dis.* 2017;19:266–73.
81. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:652–64.
82. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:486–95.
83. Robertson WG, Mangione JS. Cutaneous advancement flap closure: Alternative method for treatment of complicated anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:884–6, discussion 886–887.
84. Adegbola SO, Sahnan K, Tozer PJ, Strouhal R, Hart AL, Lung PF, et al. Symptom amelioration in Crohn's perianal fistulas using video assisted anal fistula treatment (VAAFT). *J Crohns Colitis.* 2018;12:1067–72, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy071>.
85. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: A single center experience. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:577–83.
86. Schwartz DA, Wang A, Ozbay B, Skup M, Eichner SF, Lin J, et al. Comparison of health care utilization and costs between patients with perianal fistulizing Crohn's disease treated with biologics with or without previous seton placement. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1860–6.
87. Lee MJ, Heywood N, Sagar PM, Brown SR, Fearnhead NS, ACPGBI Perianal Crohn's Disease Group. Association of Colorectal of Great Britain and Ireland consensus exercise on

- surgical management of fistulating perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2017;19:418–29.
88. Martí-Gallostra M, Myreliid P, Mortensen N, Keshav S, Travis SP, George B. The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:251–6.
  89. Milito G, Lisi G, Venditti D, Campanelli M, Aronadio E, Grande M. Surgical treatment of rectovaginal fistula in Crohn's disease: A tertiary center experience. *Surg Technol Int.* 2017;30:113–6.
  90. Rottoli M, Vallicelli C, Boschi L, Cipriani R, Poggioli G. Gracilis muscle transposition for the treatment of recurrent rectovaginal and pouch-vaginal fistula: Is Crohn's disease a risk factor for failure? A prospective cohort study. *Updates Surg.* 2018;70:485–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-018-0558-9>.
  91. Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1608–15.
  92. Norderval S, Lundby L, Hougaard H, Buntzen S, Weum S, de Weerd L. Efficacy of autologous fat graft injection in the treatment of anovaginal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2018;22:45–51.
  93. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: Long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017;21:269–76.
  94. Lichtiger S. Healing of perianal fistulae by local injection of antibody to TNF. *Gastroenterology.* 2001;120:A621.
  95. Alessandrini L, Kohn A, Cosentino R, Marrolo M, Papi C, Monterubbianesi R, et al. Local injection of infliximab in severe fistulating perianal Crohn's disease: An open uncontrolled study. *Tech Coloproctol.* 2011;15:407–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-011-0759-4>.
  96. Asteria C, Ficari F, Bagnoli S, Milla M, Tonelli FF. 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. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:1064–72.
  97. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Rizzello F, Ugolini F, Gionchetti P, et al. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:768–74.
  98. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Bazzi P, Coscia M, Gentilini L, et al. Local injection of adalimumab for perianal Crohn's disease: Better than infliximab? *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1631, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21210>.
  99. Laureti S, Coscia M, Gentilini L, Ugolini F, Vitali GL, Vittori L, et al. Combination of surgical therapy and local injections of adalimumab in treatment of complex perianal Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6 Suppl 1:S166.
  100. 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;55:870–5, <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e3f532>. Erratum in: *Dis Colon Rectum.* 2013;52(2):271.
  101. Panes J, Ordas J, Ricart E. Stem cell treatment for Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:597–605.
  102. Garcia-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodriguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1416–23.
  103. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, del Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: A phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:79–86.
  104. Guadalajara H, Herreros D, de la Quintana P, Trebol J, García-Arranz M, García-Olmo D. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:595–600.
  105. Panés J, García-Olmo D, van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1281–90.
  106. Panés J, García-Olmo D, van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154:1334–42.
  107. Lavy A, Weisz G, Adir Y, Ramon Y, Melamed Y, Eidelman S. Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:202–5.
  108. Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM, Lesage X, Zavadil P, Quandalle P, et al. Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:609–14.