



Situación Actual en el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn Perianal

AUTOR: Natalia González Alcolea. Adjunto Cirugía General Unidad Coloproctología Hospital Universitario La Paz.

RESUMEN

La afectación perianal tiene lugar en un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn, impactando negativamente en su calidad de vida. A pesar de su frecuencia, actualmente carecemos de evidencia clínica suficiente para realizar un consenso de manejo de la enfermedad. La presente revisión tiene como objetivo resumir los resultados obtenidos en los estudios publicados en los últimos diez años.

ABSTRACT

Perianal involvement occurs in one third of patients with Crohn's disease, negatively impacting their quality of life. Despite its frequency, we currently don't have enough evidence to elaborate guidelines on the standard disease's management. The objective of this review is to summarize the conclusions obtained in the studies published in the last ten years.

PALABRAS CLAVE

“Crohn”, “Perianal”, “Fístula”

INTRODUCCIÓN

La afectación perianal en el contexto de la enfermedad de Crohn es relativamente frecuente, afectando a un tercio de los pacientes. Habitualmente son fístulas complejas. Esto conlleva una importante morbilidad, fundamentalmente por la alta tasa de recurrencia y afectación de la continencia, lo que influye negativamente en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de las numerosas discusiones en todo el mundo sobre el tratamiento óptimo, a día de hoy carecemos de unas recomendaciones claras de manejo. Esta revisión pretende realizar un resumen de los estudios realizados en los últimos años, con la intención de identificar los datos actuales y comprobar hacia dónde se dirige la evidencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de conocer los estudios y la evidencia desarrollada en los últimos años en relación con el tratamiento de la afectación perianal de la enfermedad de Crohn, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed usando los términos clave “Crohn”, “Perianal” y “Fistula” en los últimos 10 años. Inicialmente la búsqueda se centra en seleccionar estudios observacionales, casos-control y ensayos clínicos que aporten resultados de terapias concretas en la afectación fistulosa perianal de la enfermedad de Crohn.

Se obtuvieron 334 resultados, de los cuales 141 hacen referencia únicamente al tratamiento, 57 se centran en el diagnóstico por imagen (Resonancia magnética pélvica, ecografía endoanal y ecografía perineal) y 136 tratan distintos aspectos de la

enfermedad de Crohn, con o sin referencia directa al tratamiento o diagnóstico. De los 334 artículos, se excluyeron de la revisión por el título 190, debido a: modelo animal (1); adenocarcinoma sobre fístula perianal (18); por tratar únicamente aspectos diagnósticos (57); enfermedad de Crohn fistulizante intestinal (36); fístulas perianales criptogenéticas no relacionadas con Crohn o relacionadas con tuberculosis, VIH, etc (10); enfermedad perianal del Crohn no fistulizante (4); por tratar población pediátrica (22) y por no tener el tratamiento como objetivo del estudio (42 artículos, incluyendo genética, epidemiología o aspectos clínicos). En los casos en los que no se pudiera decidir la inclusión o no por el título, se revisaron los abstract y/o artículos. Posteriormente se revisaron los resúmenes de los 144 artículos restantes, excluyendo 26: 11 por referirse a fístulas intestinales, 13 por no estudiar aspectos terapéuticos y 3 por no estar disponible el abstract. De esta forma se obtuvo una selección de 118 artículos que se revisaron someramente para decidir la inclusión o no en la revisión, pudiendo excluir 71 trabajos: 15 debido al idioma (distinto a inglés o español), 7 por no estar disponible el artículo completo, y 49 al tratarse de artículos de revisión (33), guías clínicas (6), editoriales (8) o documentos de consenso (2). Finalmente, fueron seleccionados para la revisión 46 estudios.

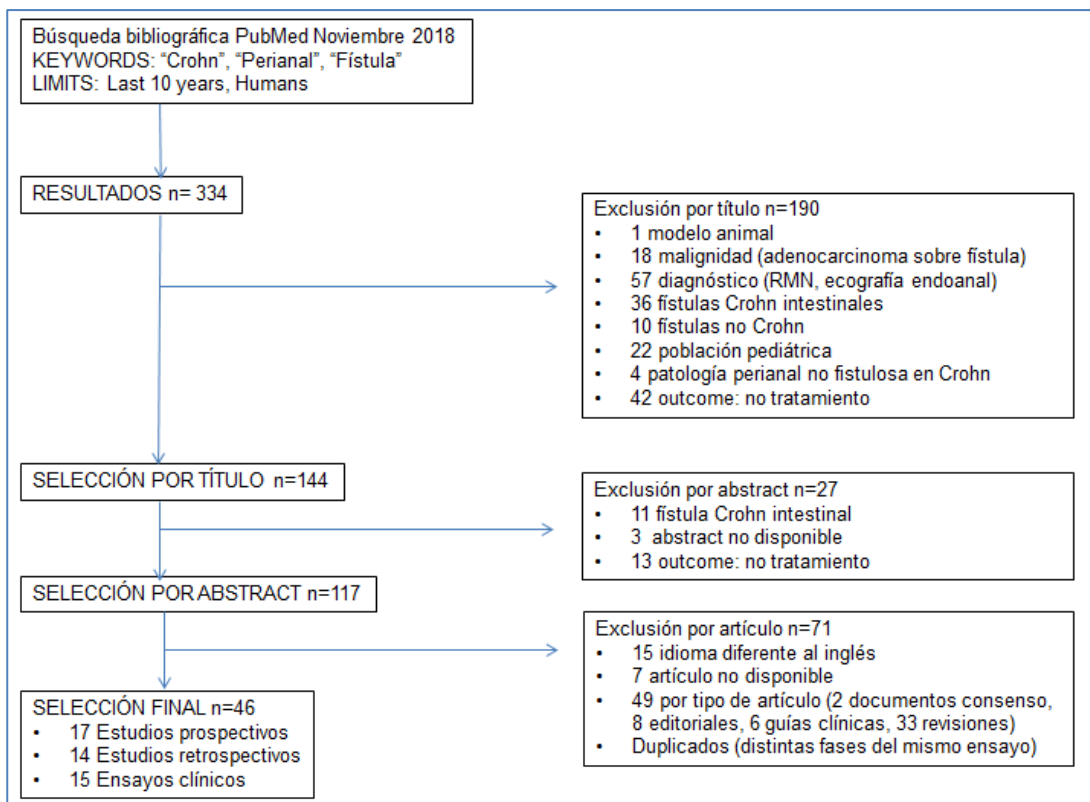


Figura 1 Diagrama de flujo selección artículos

RESULTADOS

De la selección de artículos, 17 se corresponden con estudios prospectivos, 14 estudios retrospectivos y 15 ensayos clínicos (algunos duplicados al tratarse de la publicación de los resultados de las distintas fases del mismo ensayo).

TRATAMIENTO MÉDICO

1) **Antibióticos:** Ciprofloxacino, Metronidazol

Únicamente un trabajo se centra en el papel del tratamiento antibiótico en la enfermedad de Crohn perianal¹. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico randomizado, doble ciego, publicado en 2009, en el que se compara la remisión (definida como cierre completo, clínico) y la respuesta (definida como cierre de al menos el 50% de las fístulas o del drenaje) tras 10 semanas de tratamiento con ciprofloxacino, metronidazol o placebo. Las dosis empleadas fueron: ciprofloxacino 500mg, metronidazol 500mg o placebo cada 12 horas. Se incluyeron 25 pacientes (10 en la rama ciprofloxacino, 7 en la rama de metronidazol y 8 en la rama placebo). Ambos antibióticos se mostraron más eficaces que el placebo en la inducción de remisión, siendo el ciprofloxacino más eficaz tanto en la tasa de remisión como de respuesta (siendo éstas del 30 y 40% respectivamente), no alcanzando significación estadística debido al pequeño tamaño muestral (el estudio fue diseñado para reclutar 168 pacientes, sin embargo, tras dos años únicamente fueron seleccionados 25 pacientes, por lo que se concluyó el estudio). Otra limitación fue la tasa de pacientes que abandonaron el estudio, ya que sólo lo completó el 72%, por lo que las diferencias en la remisión podrían no haberse detectado debido a un error estadístico tipo 2. Esta tasa de abandonos refleja la frecuencia de efectos adversos, que fue del 76% de los pacientes (fundamentalmente en el grupo tratado con metronidazol con una incidencia tan alta como del 50-100%, por alteraciones en el sabor y parestesias, frente al 20% descrito en el grupo con ciprofloxacino).

2) **Aminosalicilatos y corticoides**

No existen estudios al respecto, ya que forman parte fundamentalmente del tratamiento luminal de la enfermedad de Crohn, pero no de la enfermedad fistulosa perianal.

3) **Inmunosupresores:** Tiopurinas (Azatioprina, 6 Mercaptopurina), Inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus), Metotrexato.

En la búsqueda realizada no se obtuvieron resultados que analizaran el efecto de los inmunosupresores de forma aislada en la enfermedad perianal. Únicamente un artículo estudia los resultados con la combinación de anti-TNF y tiopurinas.²

4) **Biológicos:** Anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab), No anti-TNF (Vedolizumab, Ustekinumab)

De los 13 estudios evaluados que hacen referencia solo al tratamiento médico, uno proporciona los datos del uso de infliximab (IFX) o adalimumab (ADA)³, 4 utilizan infliximab⁴⁻⁷, 3 adalimumab⁸⁻¹⁰, 1 certolizumab¹¹ y 1 ustekinumab¹². No se encontraron estudios con Vedolizumab exclusivamente en enfermedad perianal (los tres trabajos restantes corresponden al tratamiento con antibióticos¹, sargramostin¹³ y esferas de carbón¹⁴). La tabla 1 compara los resultados obtenidos.

En 2017 se publicaron dos estudios relacionados con los niveles de IFX durante la inducción⁴ y mantenimiento⁵, y la correlación con los resultados clínicos obtenidos. En el primero se incluyeron 36 pacientes a los que se les administró una dosis de IFX de 5mg/Kg en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas posteriormente. En la semana 14 se objetivó respuesta en el 70% de los pacientes. En ellos la media de los niveles de IFX fue significativamente mayor con respecto a los no respondedores (20 vs 5.6 µg/ml p=0.0001 semana 2; 13.3 vs 2.55 µg/ml p= 0.0001 semana 6; 4.1 vs 0.14 µg/ml p=0.01 semana 14). En el análisis multivariante el nivel de IFX en las semanas 2 y 6 se asoció significativamente con las respuestas en las semanas 14 y 30 (de hecho, los niveles de 9.25 µg/ml en la semana 2 y de 7.25 µg/ml en la semana 6 fueron los mejores predictores de respuesta). Al finalizar el estudio la respuesta ocurrió en el 63.9% de los pacientes y la remisión (cierre) en el 47.2%.⁴

Por otro lado, Yarur et al. evaluaron la relación de los niveles de IFX durante la terapia de mantenimiento, en un estudio retrospectivo con 117 pacientes, apreciando que los niveles fueron más altos en los pacientes con fístulas cerradas en comparación con los que tenían fístulas activas (15.8 vs 4.4 µg/ml p<0.0001). Aquellos pacientes con anticuerpos anti-Infliximab tuvieron menos probabilidad de cierre de la fístula (OR: 0.04 IC 95% 0.005-0.3, p<0.001).⁵

En cuanto a la respuesta a largo plazo y factores pronósticos con IFX o ADA, en un estudio retrospectivo con 57 pacientes con afectación perianal, dos tercios (67%, 38/57) presentaron mejoría (respuesta), de los cuales el 12.8% (5/57) tuvieron una remisión completa por exploración física. De esos 5 pacientes sólo 2 demostraron la completa cicatrización de la fístula en la Resonancia Magnética (RMN) de control. A largo plazo, la tasa de respuesta completa es de un 9% de los pacientes. Como análisis adicional, se identificaron como factores de riesgo de mala respuesta el uso previo de antibióticos o la necesidad de exploración anal bajo anestesia y drenaje (RR 0.707 p=0.03, RR 0.487 p=0.03 respectivamente). Durante el seguimiento, el 14.7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios³. Bouguen et al. en 2013 encontraron como factores predictores de cierre de la fístula tras un periodo de seguimiento de 250 semanas, la enfermedad ileocólica (HR 1.88), el uso de inmunosupresores (HR 2.58) y el tratamiento con más de 19 infusiones de IFX (HR 1.76). Aproximadamente dos tercios tuvieron remisión, aunque un tercio presentó posteriormente recidiva.⁶

Se encontraron tres estudios en los que se trató con ADA inicialmente⁸, tras fracaso de IFX⁹ o como alternativa a éste¹⁰. En pacientes sin tratamiento con biológicos previamente, al introducir ADA, la respuesta fue del 66% a los 6 meses y del 39% a los 12 meses. Un 33% de los pacientes precisaron aumentar la dosis para alcanzar la remisión. Por otro lado, en pacientes en los que se usó tras fracasar el IFX, se objetivó que, en un contexto multidisciplinar (tras correcto drenaje y guiado con RMN), se pueden conseguir tasas de cierre en el 50% tras 4 semanas con ADA y 87.5% tras 48 semanas de seguimiento. Fortea-Ormaechea et al. emplearon ADA (en el 30% como terapia inicial, 59% tras fracasar el IFX) con unos resultados del 49, 50 y 41% de remisión a las 4, 24 y 40 semanas respectivamente. La tasa de efectos secundarios fue del 18%.¹⁰

- 5) **Otros:** Sargramostin, AST-120 (Spherical Carbon Adsorbent)
No se mostraron eficaces en los estudios realizados.¹³⁻¹⁴

Tabla 1. Tratamiento médico en la enfermedad de Crohn perianal

AÑO	AUTOR	TIPO ESTUDIO	FÁRMACO	N	RESPUESTA	REMISIÓN	DURACIÓN TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO	ABANDONO
2009	<i>Thia KT et al¹</i>	Ensayo clínico	Ciprofloxacino	25 (10 CPF)	50% 2 sem, 40% 10 sem	30% 10 sem	10 semanas	2,5 años	0%
			Metronidazol	25 (7 MTZ)	28,6% 6 sem	14,3% 6 sem	10 semanas	2,5 años	42,90%
2017	<i>Rayen J et al³</i>	Retrospectivo	IFX/ADA	57	67%	12,80%	8,3 meses IFX, 20 meses ADA	101 semanas (66-180)	14,70%
2017	<i>Davidov Y et al⁴</i>	Retrospectivo	IFX Inducción	36	63,90%	47,20%	29 semanas (24-168)	24 semanas	
2017	<i>Yarur AJ et al⁵</i>	Retrospectivo	Mantenimiento	117	54%	31,00%		5 años	
2013	<i>Bouguen G et al⁶</i>	Retrospectivo	IFX	156	69%	55%			
2011	<i>Uchino M et al⁷</i>	Retrospectivo	IFX	62 (26 IFX)	88,5%	0%			
2015	<i>Castaño-Milla C et al⁸</i>	Retrospectivo	ADA	46	21% 6 meses 10% 12 meses	41% 6 meses 28% 12 meses		12 meses	
2010	<i>Echarri A et al⁹</i>	Prospectivo	ADA	16	50% corto plazo, 87,5% largo plazo			48 semanas	
2011	<i>Fortea-Ormaechea JI et al¹⁰</i>	Retrospectivo	ADA	174		41%		40 semanas	21%
2011	<i>Schreiber S et al¹¹</i>	Ensayo clínico	Certolizumab	58	54% vs 43% p=0,069	36% vs 17% p=0,038		26 semanas 10 meses (5-21)	11%
2016	<i>Khorrani S et al¹²</i>	Retrospectivo	Ustekinumab	116	61%	84%			
2010	<i>Magno P et al¹³</i>	Prospectivo	Sargramostin	3	0	0	8 semanas		33%
2014	<i>Reinisch W et al¹⁴</i>	Ensayo clínico	AST-120	249	13,9% vs 16,5 p=0,6			8 semanas	

CPF: Ciprofloxacino MTZ: Metronidazol IFX: Infliximab ADA: Adalimumab AST-120: Spherical Carbon Adsorbent sem: semanas

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1) Drenaje, Seton, Fistulotomía

En 2016 Papaconstantinou et al publicaron un estudio observacional retrospectivo valorando los resultados en cuanto a cicatrización e incontinencia (escala Wexner) en 59 pacientes sometidos a fistulotomía o colocación de seton laxo, tras un periodo de 1.6 ± 1.1 años. Dividieron a los pacientes en tres grupos: aquellos con fístulas transesfinterianas altas, medias y bajas (excluyendo 3 pacientes con fístula rectovaginal). Independientemente de la técnica usada todos los pacientes recibieron una semana de tratamiento con ciprofloxacino y metronidazol. Todas las fístulas transesfinterianas altas fueron tratadas con colocación de seton laxo. Se ofreció fistulotomía para casos seleccionados de fístulas medias y bajas. Los requisitos para realizar la fistulotomía fueron la ausencia de proctitis, el hábito intestinal previo normal y la presencia de al menos 1.5-2cm de esfínter normal sobre el orificio interno de la fístula. De esta forma se realizaron 29 fistulotomías, una fistulotomía asociada a colostomía y en 26 pacientes se colocó seton (uno de ellos con colostomía). Ninguno de los pacientes en los que se asoció colostomía presentó recidiva. En el grupo tratado con fistulotomía, la recidiva fue del 3.4% (2/56) y del 4% en el grupo tratado con seton (1/25), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.718$). Si se excluyen los pacientes con estoma, el porcentaje de pacientes con incontinencia fue del 16.3% (9/55), considerada de forma global como incontinencia menor según la escala Wexner. De los 9 pacientes con incontinencia, 6 habían sido tratados mediante fistulotomía y 3 con seton laxo. Mientras que los tres pacientes con incontinencia tratados con seton tenían fístulas transesfinterianas altas, entre los pacientes con fistulotomía había tres fístulas bajas y tres fístulas en canal medio.¹⁵

2) Colgajo de avance

Se obtuvo un solo trabajo que evaluase los resultados del flap de avance mucoso, y éste combina el flap con la aplicación de plasma rico en plaquetas, siendo esta aplicación la medida a evaluar, buscando si mejora o no los resultados del flap de avance mucoso estandar. Es un estudio prospectivo con 10 pacientes con fístulas altas (definidas como aquellas que afectan al tercio medio o superior del complejo esfinteriano) publicado en 2015. El objetivo primario fue la cicatrización (ausencia de síntomas, cierre del orificio fistuloso externo y la ausencia de drenaje; en caso de duda, se realizó RMN) y recurrencia, y el secundario la valoración de la continencia (Vaizey score), con un seguimiento de un año. Los pacientes fueron sometidos a una RMN para evaluar la anatomía de la fístula y descartar la presencia de abscesos, tras lo cual se realizó una exploración anal bajo anestesia con colocación de seton laxo que se mantuvo durante 3 meses, para a continuación realizar el flap de avance mucoso con la inyección de plasma rico en plaquetas en el trayecto fistuloso. El 80% de los pacientes presentaron remisión de la fístula, con una media de tiempo de cicatrización de 52.5 días (rango 12-114), con un paciente presentando recurrencia 44 días tras el cierre. Así, la tasa de cicatrización al año fue del 70% (intervalo de confianza al 95% de 33-89%) con una media de seguimiento de 23.3 meses. Como objetivo secundario, la media de la escala Vaizey fue de 8 (0-21), aunque no se pudo comparar con los resultados preoperatorios al no disponer de los mismos.¹⁶

3) Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT)

Hubo un resultado relacionado con el uso de la técnica VAAFT en la enfermedad de Crohn, asociada en este caso a la realización de un colgajo de avance de espesor completo. Publicado en 2013, es un estudio prospectivo en un solo centro, en el que se incluyen 13 pacientes con fístulas complejas seguidos durante 9 meses. Como objetivos primarios se estudiaron la capacidad para completar la técnica VAAFT, la detección de trayectos secundarios, la remisión y la continencia. Todos los pacientes incluidos tenían un drenaje y colocación de seton durante al menos 6-8 semanas y en caso contrario se realizó ecografía endoanal para descartar la presencia de abscesos. De los 13 pacientes incluidos se pudo completar la fistuloscopia en el 85% (en dos pacientes no se pudo identificar el orificio interno). Con la fistuloscopia se identificaron trayectos secundarios no demostrados preoperatoriamente en el 64% de los pacientes, que tuvieron una localización subcutánea en 2, interesfinteriana en 1, supraelevadora en 4. En caso de identificarlos, se procedió al electrocauterio de los trayectos antes de realizar el colgajo. Tras un seguimiento de 9 meses, la tasa de remisión fue del 82% (9/11), con reconstrucción del tránsito en el 75% de los pacientes con estoma previo. No se produjo deterioro en la continencia (Cleveland Clinic Incontinence Score 2.4 vs 1.6 $p>0.05$).¹⁷

4) Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT)

Se han publicado dos artículos sobre el uso de la técnica LIFT en la enfermedad de Crohn. Ambos artículos en realidad forman parte de un mismo estudio; recogiendo el primero los resultados a corto plazo (estudio prospectivo)¹⁸, mientras que el segundo recoge de forma retrospectiva la evolución de los pacientes tras un periodo de seguimiento más prolongado¹⁹. Se trata de un estudio inicialmente con 15 pacientes que tiene como objetivo primario la cicatrización (remisión) de la fístula a los 2 meses, y como objetivos secundarios, evaluar la morbilidad y calidad de vida con las escalas McMaster Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) y Wexner Perianal Crohn's Disease Activity Index. Se obtuvo una tasa de éxito a los 2 meses del 60% (9/15), sin ningún caso de incontinencia postoperatoria. Como factores predictores de buena evolución se encontraron la localización lateral vs línea media de la fístula ($p=0.002$) y la mayor longitud del trayecto fistuloso ($p=0.03$). La remisión clínica se correspondió con una mejoría en las escalas de calidad de vida (Wexner y PCDAI $p=0.001$ y $p=0.0001$ respectivamente), que no cambiaron (no empeoraron) en los pacientes en los que falló la técnica. En el seguimiento a 12 meses, solo el 33% (5/9) de los pacientes que presentaron remisión la mantuvieron. Los otros 4 pacientes desarrollaron fístulas en otra localización (20% de incidencia de nueva fístula) o presentaron un trayecto interesfinteriano hacia la zona de incisión cutánea para realizar el LIFT. Cuando se evaluaron los pacientes de forma retrospectiva (incluyendo ahora 23 pacientes), tras un seguimiento de 58 meses, se objetivó un éxito del 67% a los 12 meses, que bajaba al 48% cuando se prolongaba el seguimiento durante 58 meses. En caso de fallo, éste se produjo en un media de menos de 12 meses. Como factor de riesgo adicional para el fallo se identificó la afectación ileocólica y colorrectal, siendo la afectación exclusiva del intestino delgado un factor de buen pronóstico. Sin embargo, a diferencia del primer estudio, no se encontró diferencias en la eficacia en función de la localización lateral o en línea media de la fístula (aunque sí hubo una tendencia a tener peor resultados la localización anovaginal (33% vs 53%). El

uso de biológicos, la presencia de seton, cirugías previas o la historia de tabaquismo no fueron factores predictores de evolución.

5) Fibrina

Se encontró un estudio enfocado en el uso del pegamento de fibrina publicado en 2010.²⁰ De hecho, se trata del primer ensayo clínico realizado evaluando la eficacia de los pegamentos de fibrina en la enfermedad perianal del Crohn. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, controlado, randomizado, que reclutó 77 pacientes, 36 aleatorizados al grupo de fibrina y 41 en el grupo control (a los que únicamente se les observó; por lo tanto, no existe enmascaramiento). El objetivo primario fue la respuesta a las 8 semanas de tratamiento, evaluada de forma clínica (ausencia de drenaje, de dolor y de colecciones). Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en la semana 8 de seguimiento, más de un tercio de los pacientes presentaban remisión (38% frente al 16% en el grupo control, OR 3.2 (IC95% 1.1-9.8 p=0.04) y la mitad presentaban mejoría (respuesta 50% vs 35% OR 1.8 (IC95% 0.7-4.9 p=0.23). Este beneficio, si se analiza por subgrupos, es mayor en pacientes con fístulas simples (50% vs 18% p=0.08) con respecto a aquellos con fístulas complejas (25% vs 11% p=0.26). Adicionalmente, en caso de remisión, ésta se mantuvo en la semana 16 de seguimiento (83% de los pacientes en remisión tras la fibrina mantuvieron la remisión en la semana 16, 54% durante el seguimiento de 2-54 meses, seguimiento medio de 37 meses). De los pacientes del grupo control sin remisión en la semana 8, 20 recibieron posteriormente el tratamiento con fibrina. El 53% presentó remisión, y ésta se mantuvo 16 semanas después. Por el contrario, a los pacientes que inicialmente no tuvieron remisión en la semana 8, se les aplicó una segunda dosis de fibrina, y ninguno de ellos presentó remisión en la semana 16. De ello se concluye que aquellos pacientes en los que falla el primer intento presentan unas condiciones locales que hacen improbable que una segunda aplicación tenga éxito.

6) Plug

En la revisión se incluye un artículo que estudia la eficacia del uso de biomateriales (plug y malla) para el tratamiento de fístulas transesfinterianas y rectovaginales. Es un estudio prospectivo publicado en 2014 que incluye 16 pacientes con enfermedad de Crohn intestinal estable, en los que se usó un plug (10 pacientes con fístula transesfinteriana) o malla (6 pacientes con fístula rectovaginal)²¹. A todos ellos se les realizó una ecografía endoanal previa para descartar absceso asociado, y una vez en quirófano se puso profilaxis antibiótica, no se realizó curetaje del trayecto fistuloso, se fijó el biomaterial en el orificio fistuloso interno y se cubrió el mismo con mucosa. La respuesta se midió clínicamente, definiendo remisión como la ausencia de drenaje y de absceso, con cierre tanto del orificio interno como externo durante un seguimiento de 9 meses. La tasa de éxito total fue del 75%, siendo del 77% para las fístulas transesfinterianas y del 66% en el caso de las rectovaginales. Los cuatro pacientes que no respondieron precisaron reintervención. Ningún paciente presentó deterioro de la continencia.

7) Células madre

Se encontraron 9 ensayos clínicos con células madre (cuatro usando células autólogas²²⁻²⁵ y 5 alogénicas²⁶⁻³⁰; dos con células derivadas de matriz ósea y el resto con células madre derivadas de tejido adiposo).

El primer ensayo clínico valorando la utilidad de las células madre en el tratamiento de la enfermedad perianal del Crohn se publicó en 2009. Es un estudio multicéntrico, randomizado, que evalúa la eficacia en términos de cicatrización del uso de células madre autólogas derivadas de tejido adiposo (ASCs) añadidas al tratamiento con pegamento de fibrina²². En los casos de no cicatrización se recibió una segunda dosis en la semana 8. Se incluyeron 49 pacientes con fístulas complejas, 14 con enfermedad de Crohn, a los que se les administró un pegamento de fibrina sólo (grupo control) o con 20 millones de células ASCs. La proporción de pacientes en los que la fístula cicatrizó (y epitelizó el orificio fistuloso externo) fue significativamente superior en el grupo con ASCs, siendo del 46% tras la primera dosis, y en un 25% más tras una segunda dosis. Así, la probabilidad de éxito fue cuatro veces mayor en el grupo con ASCs (riesgo relativo 4.43), y cinco veces mayor en el subgrupo de pacientes con fístulas supraesfinterianas. Estos resultados son claramente mejores en pacientes con fístulas criptoglandulares. En pacientes con Crohn y con fístulas rectovaginales también se objetivó beneficio, no siendo estadísticamente significativo probablemente por el pequeño tamaño muestral. Al no extirpar el trayecto fistuloso, no es esperable que empeore la continencia. La recurrencia fue del 17.6% después de los 12 meses de seguimiento. Asimismo, mostró ser una técnica segura, describiéndose mayor riesgo de sepsis perianal en el grupo control con respecto al experimental ($p=0.04$). Los resultados a largo plazo (tras una media de 40 meses de seguimiento) se publicaron en 2012, valorando retrospectivamente la evolución de 21 pacientes del grupo experimental y 13 del grupo control²³. La remisión global fue de un tercio de los pacientes que recibieron ASCs, y del 15% en el grupo control. No se describió ningún caso de incontinencia postoperatoria y se mantuvo el perfil de seguridad (no hubo ningún evento neoplásico tras casi 4 años de seguimiento).

Panés et al publicaron el ensayo con mayor número de pacientes (212) durante un seguimiento de 24²⁸ y 52 semanas²⁹. Hasta el momento es el único ensayo en fase 3 publicado, y compara la eficacia y seguridad tras una sola administración de 120 millones de células madre autólogas derivadas de tejido adiposo en comparación con el grupo placebo. Los resultados en cuanto a remisión completa fueron del 51,5% vs 35,6% (diferencia 15,8% IC al 95% 0,5-31,2 $p=0,21$) en la semana 24; y del 56,3% vs 38,6% (diferencia 17,7% IC al 95% 4,2-31,2 $p=0,010$) en la semana 52. Todo ello con un adecuado perfil de seguridad.

Se comentan estos trabajos por su relevancia (primero en iniciar esta línea de tratamiento y mayor tamaño muestral). La tabla 2 compara los resultados con otras técnicas y la tabla 3 resume los ensayos con células madre.

8) Over-The-Scope-Clip (OTSC)

En un estudio retrospectivo con 10 pacientes (incluyendo 4 fístulas criptoglandulares recidivadas y 6 en pacientes con Crohn) se obtuvo una tasa de éxito del 70% (7/10) a los 72 días. El seguimiento fue de 230.5 días (rango 156-523). En los 3 pacientes en los que fracasó la técnica, solo 1 era un paciente con Crohn, y se puso en relación con la pérdida prematura del dispositivo. En 3 de los 7 pacientes con cierre de la fístula, se pudo retirar el clip posteriormente.³¹

9) Estoma derivativo. Proctectomía

En 2016 se publicó un estudio prospectivo en el que se analizaron los resultados tras realizar un estoma derivativo indicado por afectación colónica o perianal de la enfermedad de Crohn³². En un periodo de 9 años se indicaron 76 estomas

derivativos, de los que el 82% fueron ileostomías (62/76; 54 laterales, 8 terminales, 31 laparoscópicas) y el 18% colostomías laterales (5 laparoscópicas). En todos los pacientes en los que se indicó por afectación perianal, se asoció una exploración anal bajo anestesia en el momento de la cirugía, realizándose colocación de seton en 11 de los 54 pacientes, 3 reparaciones de fístula rectovaginal y un flap de avance en una fístula alta. Durante el seguimiento, de 48 meses, se apreció una respuesta a los 3 meses en el 20% de los pacientes, y de forma global del 41% (25% en los pacientes con biológicos). Se pudo restablecer el tránsito en el 32% de los pacientes en una media de 16 meses (rango 3-75), aunque con una tasa relativamente alta del 17% de pacientes a los que se les reintervino para confeccionar un nuevo estoma por mala funcionalidad o por recurrencia. Al finalizar el estudio el 73% de los pacientes mantenían el estoma. La indicación para la realización del estoma influyó en la tasa de restablecimiento posterior del tránsito. Los pacientes con afectación colónica fueron el subgrupo en el que se pudo cerrar el estoma en un mayor número de pacientes. Sin embargo, sólo se pudo cerrar al 50% de los estomas indicados por fístula rectovaginal, el 10% de los pacientes con fístulas complejas y a ninguno de los que presentaron estenosis anorrectal.

TRATAMIENTO COMBINADO (MÉDICO Y QUIRÚRGICO)

1) Biológicos + antibióticos

En un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego con ADA/ciprofloxacino versus ADA/placebo durante 12 semanas (estudio ADAFI)³³, continuando posteriormente con ADA en monoterapia en los dos casos, se evaluó la respuesta y remisión a las 24 semanas. A las 12 semanas, la combinación ADA/ciprofloxacino se mostró más efectiva que ADA en monoterapia tanto en términos de respuesta como de remisión, lo que se tradujo en una mejoría en las escalas CDAI ($p=0.005$) e IBDQ ($p=0.009$). Sin embargo, este efecto beneficioso no se mantuvo en el tiempo (no diferencia en respuesta ni remisión en la semana 24).

2) Biológicos + tiopurinas

En un estudio prospectivo publicado en 2012, con 41 pacientes tratados con IFX o ADA (tras fallo con IFX) en combinación con una tiopurina. En dicho estudio no se evalúa el efecto de añadir una tiopurina, sino los resultados obtenidos a largo plazo con la combinación de ambos, reportando un 66 y 43% de remisión o respuesta a los 3 años con IFX-tiopurina y ADA-tiopurina respectivamente. En este estudio, cabe destacar los buenos resultados a largo plazo, y la conclusión de que una respuesta clínica precoz se asocia con una respuesta más mantenida.²

3) Inyección local de biológicos

Se encontraron dos trabajos en los que se inyectó localmente un fármaco antiTNF. En 2011 se publicaron los resultados de la inyección local de infliximab en 12 pacientes tras realizar una fistulectomía (o core-out del trayecto extraesfinteriano) a una dosis de 20-25 mg en 15-20 ml de suero glucosado al 5%. Se realizaron una media de 5 infiltraciones (cada 4-6 semanas), en el trayecto fistuloso y alrededor del orificio interno y externo. El cierre de la fístula se consiguió en un 87.5% de los pacientes (IC al 95% 47.4-99.6) tras 12 semanas de seguimiento y en el 62.5% de los pacientes (IC al 95% 24.5-91.5) tras una media de 35 meses de seguimiento³⁴. En 2012 se publicó un estudio utilizando ADA³⁵. En este caso se inyectó 20mg ADA diluido en 20ml de suero,

Tabla 2. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn perianal

AÑO	AUTOR	TIPO ESTUDIO	TRATAMIENTO	N	REMISIÓN	RESPUESTA	INCONTINENCIA	TIEMPO EVALUACIÓN	SEGUIMIENTO
2017	<i>Papaconstantinou I et al</i> ¹⁵	R	Fistulotomía. Seton	59	96%		Wexner. 3,6% (3,4% fistulotomía, 4% seton)		1,6+/-1,1 años
2010	<i>Grimaud JC et al</i> ²⁰	EC	Fibrina	77 (36 E, 41 C)	38% (C: 16% OR 3,2 IC 1,1-9,8 p=0,04) 83% mantenida sem 16	50% vs 35% sem 8 (OR1,8 IC 0,7-4,9 p=0,23)	Ningún caso (no aportan datos del tipo de evaluación)	16 semanas	37 semanas
2009	<i>Schwandner O et al</i> ²¹	P	Plug	16	77%		Ningún caso (no aportan datos del tipo de evaluación)	9 meses	
2014	<i>Gingold DS et al</i> ¹⁸	P	LIFT	15	60%		No evaluada	2 meses	2 meses
2017	<i>Kamiński JP et al</i> ¹⁹	R	LIFT	23	48%		No evaluada	58 meses	58 meses
2015	<i>Göttgens KW et al</i> ¹⁶	P	Flap	10	70%		Vaizey score postoperatorio 8 (0-21), sin datos prequirúrgicos	12 meses	23,3 meses
2013	<i>Schwandner O.</i> ¹⁷	P	VAAFT Flap	13	82%		No deterioro (Cleveland Score 2,4 vs 1,6 p>0,05)	9 meses	9 meses
2015	<i>Mennigen R et al</i> ³¹	R	OTSC	10	70%		No evaluada	72 días(31-109)	230,5 días (156-523)
2017	<i>Martí-Gallostra M et al</i> ³²	P	Estoma	76		41%	No procede		48 meses
2009	<i>García-Olmo D et al</i> ²²	EC	ASCs Fibrina	49 (14 Crohn; 24 E, 25 C)	71% sem 8 (C: 16% RR 4,43 IC 1,74-11,27 p<0,001) 62,5% 12 m	29%	No directamente. QoL SF-12 Componente físico 48,43 vs 45,04 p=0,21		12 meses

2012	Guadalajara H et al ²³	EC R	ASCs	34 (8 Crohn)	E: 33% C: 15%		Ningún caso	E: 38 meses C: 42,6 meses
2011	Ciccocioppo R et al ²⁴	EC	ASCs	10	70%	30%	No evaluada. CDAI ≤150 PDAI≤8 tras 2ª dosis p<0,001	12 meses
2013	de la Portilla F et al ²⁶	EC	ASCs	24	30% epitelizado 56,3% cierre	69%	Ningún caso (no aportan datos del tipo de evaluación)	24 semanas
2015	Molendijk I et al ²⁷	EC	ASCs	21	85,7% grupo 30 mill células		No evaluado. Menor PDAI con 30 mill células (p= 0.03)	24 semanas
2016	Panés J et al ²⁸	EC	ASCs	212	51,5% vs 35,6% (diferencia 15,8% IC 0,5-31,2 p=0,21)		No evaluada. Mejoría PDAI, no IBDW ni CDAI	24 semanas
2018	Panés J et al ²⁹	EC	ASCs	212	56,3% vs 38,6% (diferencia 17,7% IC 4,2-31,2 p=0,010)	59,2% vs 41,6% (diferencia 17,6% IC 4,1-31,1 p=0,013)	No evaluada	52 semanas
2016	Park KJ et al ³⁰	EC	ASCs	6	50% D: 10 mill cels: 2/3 tras 1ª dosis al mes 4 y mes 6. D: 30 mill 1/3 mes 8		No evaluada	8 semanas 6 meses
2017	Dietz AB et al ²⁵	EC	ASCs Plug	12	83%		Ningún caso (no aportan datos del tipo de evaluación)	6 meses 6 meses

R: Retrospectivo P: Prospectivo EC: Ensayo Clínico LIFT: Ligation of the intersphincteric tract VAAFT: Video-Assisted Anal Fistula Treatment OTSC: Over The Scope Clip ASCs: E: Experimental C: Control D: Dosis IC: Intervalos de Confianza al 95%

Tabla 3. Ensayos clínicos con células madre

AÑO	AUTOR	TIPO ESTUDIO	TRATAMIENTO	DOSIS
2009	<i>García-Olmo D et al²²</i>	Ensayo clínico Fase 2	Fibrina. Autologous Adipose ASCs	1ª dosis: Fibrina ± 20 mill células 2ª dosis 40 mill si no cicatrización sem 8
2012	<i>Guadalajara H et al²³</i>	Ensayo clínico Fase 2 Retrospectivo	Fibrina. Autologous Adipose ASCs	
2011	<i>Ciccocioppo R et al²⁴</i>	Ensayo clínico Fase 1	Autologous Bone MSCs	4 dosis: 20 mill células semanas 0, 4, 8, 12
2013	<i>De la Portilla F et al²⁶</i>	Ensayo clínico Fase 2	Allogenic ASCs	1ª dosis: 20 mill células 2ª dosis 40 mill si cierre incompleto sem 12
2015	<i>Molendijk I et al²⁷</i>	Ensayo clínico Fase 2	Allogenic MSCs	1 dosis: 10, 30 o 90 mill o placebo
2016	<i>Panés J et al²⁸</i>	Ensayo clínico Fase 3	Allogenic Adipose ASCs	1 dosis: 120 mill o placebo
2018	<i>Panés J et al²⁹</i>	Ensayo clínico Fase 3	Allogenic Adipose ASCs	1 dosis: 120 mill o placebo
2016	<i>Park KJ et al³⁰</i>	Ensayo clínico Fase 2	Allogenic Adipose ASCs	1 dosis. Grupo 1 10 mill, Grupo 2 30 mill
2017	<i>Dietz AB et al²⁵</i>	Ensayo clínico Fase 1	Autologous MSC-Matrix	1 dosis: 20 mill en un plug

ASCs: Adult Stem Cells Adipose: Expanded Adipose-Derived stem cells Bone MSCs: Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells MSC: Mesenchymal Stem cell mill: millones sem: semana

retirando seton (si presente) en el momento de la tercera sesión. Se repitió el procedimiento cada 2 semanas hasta la remisión, que se consiguió en el 75% de los pacientes y se mantuvo durante el seguimiento (media 17.5 meses). Además, se mostró seguro, sin la aparición de reacciones locales (que sí tienen lugar con la administración subcutánea de ADA).

4) Cirugía + biológicos

Es donde se concentra el grueso de estudios. En 2010 Scianudone et al publicaron un estudio prospectivo con 35 pacientes a los que se les administró IFX, se les intervino (seton) o se combinó ambos tratamientos³⁶. No se demostraron diferencias significativas en cuanto a remisión (63.6 vs 78 vs 78.6% $p=0.74$) ni a recurrencia (42 vs 42.6 vs 18.4% $p=0.2$), pero el tiempo hasta la cicatrización fue significativamente más corto en los pacientes que recibieron cirugía e IFX con respecto a cirugía sola ($p<0.05$) o IFX ($p=0.06$). En caso de recaída, ésta se produjo tras un tiempo más prolongado (2.6 vs 3.6 vs 10.1 meses $p<0.05$). Sin embargo, El Gazzaz et al sí obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en un estudio con 218 pacientes en el que se evaluó el papel adyuvante de los biológicos tras cirugía (seton, fistulotomía o colgajo de avance rectal) comparado con sólo cirugía³⁷. La mejoría tras cirugía fue del 35.9% frente al 71.3% en el grupo que recibió adicionalmente biológicos ($p=0.001$). Por otro lado, Tanaka et al en 2009 también mostraron que la combinación de setones y de IFX de mantenimiento es efectiva en términos de cierre de la fístula y en posibilidad de retirar setones (11 de 14 pacientes, la mayoría tras 5 sesiones de IFX), mejorando la calidad de vida³⁸.

Tougeron et al se centraron en identificar los factores pronósticos de buena evolución en la terapia combinada³⁹. Estudiaron 26 pacientes sometidos a un tratamiento combinado con colocación de seton, antibioterapia dos semanas, inducción con IFX y posteriormente inmunosupresores (azatioprina o metotrexate) con un seguimiento de 4.9 años. Después de la terapia de inducción con IFX, el 50% lograron una respuesta clínica completa, que estaba asociada de forma estadísticamente significativa con la ausencia de enfermedad intestinal activa (54 vs 8% $p=0.03$) y proctitis activa (77 vs 23% $p=0.01$). En el estudio multivariante únicamente la proctitis se vinculó a la mala respuesta inicial ($p=0.047$). La respuesta clínica sólo se mantuvo al final del seguimiento en el 42%, sin encontrar factores predictores clínicos ni radiológicos relacionados con el mantenimiento de la remisión. La curación completa por RMN fue inusual. Duff et al concluyeron en un estudio con 52 pacientes tratados con seton e IFX, que una respuesta menor a la remisión (respuesta completa) se asoció con un mayor riesgo de requerir intervención quirúrgica ($p=0.005$)⁴⁰.

Si hay que destacar un estudio que valore el tratamiento combinado, éste el ensayo PISA, controlado, aleatorizado, multicéntrico, que está recogiendo datos desde 2015 (pendiente publicar los resultados). En él se estipula la realización de RMN y colonoscopia a todos los pacientes, tras lo cual se les realiza exploración anal bajo anestesia, colocación de setones y administración de un curso de antibióticos. Posteriormente son aleatorizados a seton crónico con 6 mercaptopurina un año, antiTNF con 6 mercaptopurina un año tras retirar seton a las 6 semanas, o plastia de avance (tras 8 semanas de drenaje, menos de cuatro meses de antiTNF y 6 mercaptopurina un año).⁴¹

Tabla 4. Tratamiento combinado en la enfermedad de Crohn perianal

AÑO	AUTOR	TIPO ESTUDIO	COMBINACIÓN	N	RESPUESTA	REMISIÓN	DURACIÓN TRATAMIENTO	RECURRENCIA	SEGUIMIENTO
2014	<i>Dewint P et al</i> ³³	Ensayo clínico	ADA-Ciprofloxacino / ADA-Placebo	76	71 vs 47% (p=0,047)	65 vs 33% (p=0,009)	12 sem		24 sem
2012	<i>Tozer P et al</i> ²	Prospectivo	AntiTNF+Tiopurina ± Seton	43	37%	21%	Si seton, retirado 2º-5º ciclo antiTNF	46,60%	36 meses
2011	<i>Alessandroni L et al</i> ³⁴	Prospectivo	Fistulectomía + IFX local	12		62,5% (IC 24,5-99,5)	5 sesiones (1 / 4-6 sem)	37,50%	35 meses (19-43)
2012	<i>Tonelli F et al</i> ³⁵	Prospectivo	ADA local ± Seton	12	25%	75%	7 sesiones (1/ 2 sem), (rango 4-16) Seton retirado en 3er ciclo	0%	17,5 meses (5-30)
2010	<i>Sciaudone G et al</i> ³⁶	Prospectivo	Seton / IFX / Seton-IFX	35	27,27 / 20 / 14,28%	63,6 / 78% / 78,6% (p=0,74)	Seton retirado 2ºciclo IFX; IFX/8sem	42 / 43,6 / 18%	18,8 meses (8-38)
2009	<i>Tougeron D et al</i> ³⁹	Prospectivo	Seton + IFX inducción + IS	26		42%	Seton-IFX inducción -IS mantenimiento	58%	4,9 años
2010	<i>Tanaka S et al</i> ³⁸	Prospectivo	Seton+IFX inducción+mantenimiento	14	100%	78%	Seton retirado 5ºciclo IFX; IFX/8sem		12,1 meses
2011	<i>Duff S et al</i> ⁴⁰	Prospectivo	Seton+IFX inducción+mantenimiento	52	44,20%	42,30%	Seton retirado 2ºciclo IFX; IFX/8 sem	41-47,8%	66 meses (7-124)
2013	<i>Antakia R et al</i> ⁴²	Prospectivo	Seton+IFX inducción+mantenimiento	48	42%	29%	Seton retirado 2ºciclo IFX; IFX/8 sem	25%	20 meses
2015	<i>Haennig A et al</i> ⁴³	Prospectivo	Seton+IFX inducción+mantenimiento	81		75,30%	3,8 meses	41%	64 meses (2-263)
2015	<i>Kotze PG et al</i> ⁴⁴	Retrospectivo	Seton + antiTNF (IFX o ADA)	78		52,6% (IC 43,5-63,6)	Seton retirado 7,3 meses (1-36)	9,80%	48,2 meses
2015	<i>Yang BL et al</i> ⁴⁵	Prospectivo	Cirugía + antiTNF + IS	28		96,40%	IFX inducción + IFX/8sem con IS		26,4 meses (14-41)
2012	<i>El-Gazzaz G et al</i> ³⁷	Retrospectivo	Cirugía / Cirugía + antiTNF	218	9,4 / 34,7% (p=0,001)	26,5 / 36,6 % (p=0,11)	AntiTNF inducción ± mantenimiento Seton retirado 20 semanas (4-68)		3,2 ± 3 años
2015	<i>Bor R et al</i> ⁴⁶	Retrospectivo	Cirugía + antiTNF	68	51,50%	38,30%			12 meses
2015	<i>e Groof EJ et al</i> ⁴¹	Ensayo clínico	Seton/Seton+AntiTNF/ Seton+Flap						

ADA: Adalimumab IFX: Infliximab IS: inmunosupresores IC: intervalo confianza al 95% sem: semanas

DISCUSIÓN

En primer lugar, al realizar la búsqueda, llama la atención la existencia de numerosas revisiones sistemáticas (33) en relación al número de artículos originales o ensayos clínicos (46). En general, existe poca evidencia para las recomendaciones actuales. Esto se explica, entre otras cosas, por la dificultad que tienen algunos estudios para reclutar pacientes y obtener tamaños muestrales adecuados para conseguir diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, la mayoría de los trabajos son estudios observacionales, y el grueso de los ensayos clínicos en los últimos años se centra en el tratamiento con células madre.

Una de las limitaciones para comparar estudios es la disparidad en la forma de definir el tipo de fístula y de expresar los resultados de actividad, remisión y respuesta. Algunos estudios incluyen pacientes con proctitis, estenosis o fístulas rectovaginales, mientras que en otros, éstos son factores de exclusión (de hecho, en muchos se identifican la proctitis y estenosis como factores relacionados con peores tasas de respuesta).

En la revisión de trabajos se han encontrado distintos tipos de clasificación de las fístulas:

-Clasificación de Parks⁴⁸. Clasifica en función de la relación con los esfínteres: interesfinteriana (tipo 1), transesfinteriana (tipo 2), supraesfinteriana (tipo 3) o extraesfinteriana (tipo 4).

-Fístula simple o compleja de acuerdo a la American Gastroenterological Association Guidelines (AGA)⁴⁷. Define las fístulas simples como aquellas superficiales, interesfinterianas o transesfinterianas bajas, en ausencia de absceso o estenosis asociadas; siendo complejas cuando son altas (transesfinterianas, extraesfinterianas, supraelevadoras), asociadas con múltiples orificios fistulosos externos, absceso, fístula rectovaginal o estenosis.

-Fístula alta: aquellas que afectan el tercio medio o alto del complejo esfinteriano

-Fístula compleja²²: aquella que cumple al menos uno de los siguientes: 1) trayecto bajo la piel perianal no identificable en la exploración física, 2) trayecto paralelo al recto al introducir la sonda, 3) asociada a incontinencia, 4) fístula con al menos una cirugía previa (fistulectomía o flap), 5) supraesfinteriana, 6) fístula en paciente con Crohn, 7) fístula rectovaginal.

La clasificación de la fístula es fundamental. La clasificación de acuerdo a la AGA, en contraposición con la clasificación de Parks, puede ser más fácil de usar y quizá tiene mayor relación con el tratamiento y pronóstico, ya que las fístulas simples se pueden tratar en general con fistulotomía y antibioterapia con o sin inmunosupresores; mientras que las fístulas complejas tienen más riesgo de recurrencia, de incontinencia y requieren un tratamiento combinado.

Se define como fístula clínicamente activa aquella que presenta una supuración espontánea o drenaje tras la compresión local. En base a este criterio clínico, en algunos artículos se define el cierre de la fístula (remisión) como la ausencia de drenaje, tanto de forma espontánea como tras compresión (mantenido un tiempo variable entre estudios). Sin embargo, existen artículos más estrictos en los que para considerar remisión debe existir completa epitelización. Otros estudios tienen como

objetivo, no la remisión, sino la respuesta a tratamiento, definida como la disminución de al menos el 50% del número de fístulas con drenaje, o la presencia de abscesos de menos de 2 cm. En otros utilizan escalas para evaluar la respuesta, como Fistula Drainage Assessment Index (FDA) o Harvey-Bradshaw index score. Sería aconsejable para unificar criterios y ser más objetivos en la forma de evaluar y medir la respuesta a los tratamientos, el uso de escalas diseñadas y validadas de forma específica para la enfermedad de Crohn, como pueden ser el Perianal Disease Activity Index (PDAI), Crohn's Disease Activity Index (CDAI) o el Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ); que además de evaluar las lesiones, valoran de un modo funcional el efecto sobre la calidad de vida del paciente. De ellas, la más útil sería el PDAI. La limitación en el uso del índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI) en la enfermedad perianal, es que ésta tiene poco peso en la puntuación total, ya que la presencia de fístula tan solo constituye 20 puntos, considerando globalmente que una puntuación menor de 150 puntos indica remisión clínica, de 150 a 219 actividad leve, de 220 a 450 actividad moderada y mayor a 450 actividad severa; por lo que un paciente con enfermedad perianal grave sin afectación intestinal podría obtener una puntuación baja.

La utilidad de las pruebas de imagen clásicamente ha sido diagnosticar la fístula y las recidivas y descartar la sepsis. Sin embargo, otra forma de unificar criterios sería apoyar la respuesta o remisión con el uso de la Resonancia Magnética pélvica (RMN) o ecografía endoanal. Adicionalmente nos pueden ayudar a determinar el momento para suspender la medicación, retirar el seton o realizar una cirugía "definitiva". Esto es especialmente importante con los fármacos biológicos, ya que los antibióticos y tiopurinas aunque reduzcan los síntomas, no consiguen el cierre o cicatrización "radiológica", como sí lo hacen los fármacos anti-TNF². De hecho, ha sido publicado un score de actividad por RMN⁴⁹. Numerosos estudios han demostrado que la remisión clínica no refleja necesariamente que haya cerrado el trayecto fistuloso más profundo; y, por lo tanto, detener el tratamiento al conseguir la cicatrización clínica, pero antes de haber conseguido la cicatrización completa (evaluada radiológicamente), puede ser la causa de muchas de las recurrencias. Así, en este estudio la curación radiológica se retrasó con respecto a la remisión clínica en una media de 12 meses. Esto a su vez explica que el tratamiento con antiTNF se asocie a riesgo de abscesos: al cerrar el orificio externo y cesar el drenaje espontáneo (interpretado como remisión clínica), pero con persistencia del trayecto fistuloso profundo, se pueden formar abscesos y requerir drenaje o bien, reaparecer con el tiempo como recidiva de la fístula.^{2,49,50,51} La evaluación radiológica también se puede hacer con ecografía endoanal, quedando demostrada su utilidad en numerosos estudios. Uno de ellos, publicado en 2002, evalúa la respuesta por ecografía tras 6 semanas de IFX apreciando que pacientes que tenían respuesta clínica, presentaban persistencia de trayectos fistulosos radiológicos, concluyendo que dichos pacientes precisarían prolongar el tratamiento médico o asociar un tratamiento quirúrgico para evitar recidivas.⁵²

Así, un argumento para usar una prueba de imagen en los estudios sería determinar el momento de retirar el seton (cuando se haya resuelto la inflamación) y en los casos de remisión clínica, determinar la duración óptima del tratamiento médico para asegurarnos de la desaparición del trayecto fistuloso interno antes de finalizar el mismo⁵⁰. En la guía ECCO, se recomienda la realización de prueba de imagen antes del drenaje quirúrgico (ECCO Statement 9J)⁵³. En la evaluación de la respuesta al tratamiento, la disminución del drenaje de la fístula valorada clínicamente es suficiente. No obstante, la RMN o la ecografía endoanal en combinación con la clínica son

recomendables para evaluar la mejoría del componente inflamatorio en el trayecto fistuloso (ECCO Statement 9K).

El objetivo en el tratamiento quirúrgico de las fístulas complejas es proporcionar altas tasas de cierre definitivo, sin deterioro significativo de la continencia. Sin embargo, a pesar del importante impacto en la calidad de vida de los pacientes, la valoración de la continencia fue considerada un objetivo secundario sólo en algunos trabajos, llamando la atención que no se incluyera en algunas técnicas diseñadas precisamente para no alterar la misma, o en el tratamiento médico. Norton et al en 2013 publicó una prevalencia elevada de incontinencia, que puede variar del 24-74% de los pacientes, incluso sin cirugía anal previa⁵⁴. Por tanto, quizá sería conveniente incluirla de forma sistemática en los estudios, usando escalas como Wexner o Cleveland Clinic Incontinence Score. Se debe tener en cuenta que la propia inflamación altera la continencia, y las técnicas “menos agresivas” también; el número de intentos con fracaso aumentan el riesgo de incontinencia. Y el número de intervenciones previas fallidas aumenta la cronicidad y fibrosis, lo que a su vez disminuye la eficacia del tratamiento médico.

A continuación se evalúan los resultados obtenidos en la revisión con las distintas actuaciones, con respecto a las guías actuales de manejo.

-Antibióterapia

Los antibióticos son uno de los tratamientos más empleados en la enfermedad fistulosa (hasta un 44% de los pacientes los reciben). A pesar de la baja evidencia, se consideran un tratamiento recomendado⁵⁵. Existen estudios anteriores a 2008 (la búsqueda se ha realizado en los últimos 10 años), en los que se basan la mayoría de las recomendaciones, no siendo ninguno de ellos ensayos clínicos que incluyan únicamente antibióticos. Probablemente se deba a que los antibióticos tienen un bajo efecto en la inducción de la remisión de la fístula, y su papel fundamental es en el control de la sepsis, siendo usados posteriormente como tratamiento adyuvante a otras medidas. Sí existen estudios usando ciprofloxacino o metronidazol como tratamiento asociado a otra actuación (seton, biológicos...) En un estudio con azatioprina concomitante la respuesta a las 20 semanas fue del 48% frente a 15% solo antibióterapia ($p=0.03$); y en un estudio con ciprofloxacino e IFX frente a IFX, la tasa de respuesta ascendió al 91% frente al 62% ($p=0.17$) en la semana 8 de tratamiento, igualándose ambos grupos en la semana 12. En general, se considera que los antibióticos son útiles en el manejo a corto plazo para controlar la sepsis, y mejorando los resultados de otras terapias, no prolongándose en el tiempo por el riesgo de efectos secundarios (diarrea, tendinopatía, *Clostridium difficile* con ciprofloxacino; y alteraciones en el gusto y neuropatía periférica con metronidazol). En las guías ECCO de 2018 no hay una recomendación específica al respecto en cuanto a dosificación y duración del tratamiento antibiótico. En la enfermedad fistulosa sintomática no compleja el tratamiento combinado de antibiótico y seton es la estrategia de elección (ECCO Statement 9F).⁵³

-Aminosalicilatos, corticoides

No son usados en el manejo de la enfermedad fistulosa perianal. Sin embargo, no debemos olvidar la enfermedad perianal asociada a proctitis. Según la guía ECCO, la enfermedad luminal activa deberá tratarse en caso de estar presente junto con enfermedad perianal (ECCO Statement 9H).⁵³

-Inmunosupresores

En la búsqueda realizada no se obtuvieron resultados relevantes de estudios realizados en los últimos años, probablemente al haber sido “superados” en los últimos años por los fármacos biológicos, siendo usados generalmente en la afectación perianal como tratamiento adyuvante.

Las tiopurinas, azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP), son fármacos ampliamente utilizados en la inducción y mantenimiento de la afectación luminal de la enfermedad de Crohn. Dado que su efecto se demora unos 3 meses desde el inicio del tratamiento, en la enfermedad luminal se pautan tras iniciar la corticoterapia. Sin embargo, los corticoides no son usados en la enfermedad perianal, por lo que precisan usarse en combinación con antibióticos, biológicos y/o setones. Adicionalmente, los datos publicados en patología perianal han sido obtenidos en numerosas ocasiones como objetivo secundario de estudios realizados en pacientes con afectación intestinal, como en un metaanálisis publicado en 1995 con cinco estudios randomizados con AZA y 6-MP, en el que la tasa de respuesta fue del 54% en comparación con el 21% de respuesta en la rama placebo⁵⁶. En la guía ECCO, las tiopurinas están indicadas en el tratamiento de mantenimiento en la enfermedad fistulosa (tiopurinas, infliximab, adalimumab, seton o combinaciones de estos ECCO Statement 9L)⁵³.

Los inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus), en general, no son usados en el tratamiento de la enfermedad perianal. No obstante, existen algunos estudios que evalúan su eficacia. En 2003 se publicó un ensayo clínico randomizado doble ciego con 48 pacientes que evaluó la reducción de las fístulas con el uso de tacrolimus (0.2 mg/Kg/día), observándose una mejoría en el 43% de los pacientes tras 4 semanas de tratamiento en comparación con un 8% en el grupo placebo, siendo el cierre de la fístula comparable en ambos grupos (10 y 8% respectivamente; es decir, no efectivo para conseguir el cierre de la fístula)⁵⁷. En un estudio con 10 pacientes con enfermedad perianal refractaria al IFX se obtuvo una tasa de respuesta del 40-50% que se mantuvo a largo plazo (6-24 meses)⁵⁸. En un estudio con 16 pacientes la ciclosporina intravenosa se asocia con un 88% de respuesta y un 44% de cierre de fístulas, pero se asocia a numerosos efectos secundarios⁵⁹. Su uso no se contempla en la guía ECCO.

-Fármacos biológicos

La aparición de los fármacos denominados “biológicos”, basados en anticuerpos anti-TNF cambiaron claramente el manejo de la enfermedad perianal, tras haber demostrado su eficacia en numerosos estudios (ACCENT, CHARM, CHOICE, CLASSIC, PRECiSE). El primer fármaco en ser usado en un ensayo clínico controlado con placebo en la enfermedad fistulosa del Crohn (intestinal y perianal) fue IFX, en el ensayo ACCENT I, demostrando en el tratamiento de inducción una mejoría en la enfermedad fistulosa a las dos semanas de tratamiento en el 68% de los pacientes frente al 26% en la rama placebo (en un ensayo con 94 pacientes) y una tasa de remisión del 55% que se mantuvo tres meses⁶⁰. Posteriormente se evaluó IFX como tratamiento de mantenimiento en el ensayo ACCENT II, que reclutó 282 pacientes, con una respuesta inicial en el 69% (vs 23% placebo), manteniéndose dicha respuesta en el 46% tras 54 semanas de seguimiento⁶¹. Durante el estudio se objetivó un aumento en el desarrollo de abscesos (10-15% de los pacientes) debido al cierre del orificio externo, por lo que la tendencia es la colocación de un seton de drenaje para prevenir esta complicación durante el tratamiento a largo plazo. El empleo de ADA ha sido evaluado en distintos estudios con resultados dispares. Tanto el estudio CHARM como

en el estudio CHOICE mostraron beneficio con cierre de la fístula en el 30-39% de los pacientes respectivamente. Sin embargo, dos ensayos clínicos (CLASSIC-1 y GAIN) no encontraron diferencias significativas con respecto a placebo. En el estudio PRECiSE-1 que evaluó el uso de certolizumab, tampoco se demostró diferencias significativas.

En base a estos datos, el fármaco de elección en la enfermedad fistulosa es IFX. Los estudios ACCENT I y II incluyen pacientes con enfermedad fistulosa intestinal y perianal. Sin embargo, existen menos estudios que evalúen únicamente pacientes con enfermedad perianal. En la revisión se encontraron 5 estudios, que buscaron la eficacia en la indicación por fístula perianal, determinar resultados a más largo plazo en el tratamiento de mantenimiento, dosificación e incluso los efectos de la inyección local del mismo. Durante el tratamiento sería importante monitorizar los niveles y los anticuerpos anti-infliximab, ya que esto tendría valor pronóstico (la media de niveles de IFX se asoció significativamente con la respuesta, y los pacientes con anticuerpos tuvieron menos probabilidad de cierre de la fístula).^{4,5}

Rayen et al. en su estudio de 2017, encuentra como factores predictores negativos de mala respuesta a antiTNF que el paciente haya requerido previamente de antibioterapia o exploración anal bajo anestesia y drenaje³. Estos resultados llaman la atención y probablemente se deban a que los pacientes con estas circunstancias son aquellos con mayor actividad, y el uso de antibióticos se puede deber a que dichos pacientes necesiten tratamiento adyuvante para controlar la enfermedad. Otro de los factores predictivos conocidos es la presencia de proctitis, asociada a peores resultados. En el estudio (Tozer et al), hubo una tasa de respuesta o remisión del 60% en presencia de proctitis en contraposición con el 89% en aquellos sin afectación rectal ($p=0.054$)⁵¹. En cuanto a la duración del tratamiento, Tozer et al sugiere la realización de RMN al año de comenzar la terapia anti-TNF y en función de los hallazgos, individualizar el tratamiento de mantenimiento⁵⁰. En general se reserva ADA como tratamiento para aquellos en los que fracasa el IFX. A pesar de los estudios, queda por determinar la duración óptima del tratamiento con anti-TNF y cómo combinarlos con otros fármacos o con cirugía.

-Drenaje. Seton

El primer paso para el tratamiento de una fístula pasa por el control de la sepsis. Antes de cualquier tipo de actuación se debe descartar la presencia de un absceso asociado, mediante técnicas de imagen o exploración anal bajo anestesia. Los abscesos deben ser drenados con una incisión lo más próxima posible al margen anal para acortar el trayecto fistuloso. Se debe buscar la presencia de fístulas, pero evitando maniobras agresivas. En caso de objetivar una fístula, se colocará un seton laxo de drenaje. El seton ayuda a controlar la sepsis y en ausencia de absceso residual, proctitis o estenosis asociada, en sí mismo puede conseguir el cierre de la fístula en el 13.6-100% de los casos. No se recomienda en general el uso de seton cortante ya que se asocia a una alta tasa de incontinencia (ECCO-ESCP Statements 4C, 4D)⁵³. Además, constituye el primer paso para posteriores tratamientos o técnicas quirúrgicas. Por ejemplo, el adecuado drenaje antes del tratamiento con antiTNF mejora los resultados aumentando la respuesta inicial por cinco⁶². El tiempo óptimo para retirar el drenaje está por determinar; en la mayoría de los estudios varía de 3 semanas a 3 meses, o entre la segunda y tercera dosis de IFX. La retirada temprana puede conducir a la formación de absceso, y la demora aumenta el riesgo de perpetuar la fístula. Bouguen et al en un estudio sobre factores predictores en el tratamiento de mantenimiento con IFX, mostraron que en presencia de seton, había mayor posibilidad de cierre de la fístula si

éste se mantenía menos de 34 semanas (HR=2.31)⁶. No obstante, actualmente no existe ninguna recomendación sobre el momento idóneo de retirada del seton.

-Fistulotomía

La fistulotomía es uno de los tratamientos considerados “curativos” en las fístulas de origen criptoglandular, ya que trata ambos orificios fistulosos interno y externo, así como todo su trayecto fistuloso. Sin embargo, la fisiopatología particular de las fístulas en la enfermedad de Crohn, la proctitis que puede haber asociada y la posibilidad de necesitar el paciente varias cirugías cuyo sumatorio pueda afectar a la continencia, hace que se reserve para unos escenarios muy concretos. Adicionalmente puede haber más problemas de cicatrización que en la población sin Crohn, ya que estos pacientes suelen estar bajo tratamiento médico inmunomodulador. En general, se reserva para fístulas simples (20% en el Crohn): subcutáneas o superficiales, interesfinterianas o transesfinterianas bajas seleccionadas (ECCO Statement 9E). No se debe ofrecer en mujeres jóvenes con afectación anterior donde el esfínter es más fino (ECCO-ESCP Statement 4E), o ante la presencia de un índice CDAI>150 (ECCO-ESCP Statement 4B)⁵³.

-Flap de avance

Se trata de una de las primeras técnicas descritas para las fístulas transesfinterianas altas. Previamente es fundamental haber controlado la sepsis (uso de setones) y la proctitis. Se basa en cerrar el orificio interno con un colgajo de pared rectal de grosor completo o parcial (mucoso) desde la línea dentada, que se sutura sin tensión, distal al orificio interno. Inicialmente se prueba el trayecto con agua oxigenada y una sonda y posteriormente se confecciona el colgajo. Adicionalmente se realiza un curetaje del trayecto fistuloso y un core out del trayecto extraesfinteriano, y se recomienda la administración perioperatoria de antibióticos. Esta técnica ha demostrado una tasa de éxito cercana al 80% en fístulas criptoglandulares, que baja a un 64% en pacientes con enfermedad de Crohn (rango 33-92%). Sin embargo la tasa de incontinencia es del 9.5% (0-29%) en las primeras, y asciende al 13% (0-35%) en pacientes con Crohn (ECCO)⁵³.

-VAAFT

Meinero et al introdujeron en 2011 la fistuloscopia VAAFT en el tratamiento de las fístulas complejas para poder conseguir un mapa más detallado de la fístula, al mismo tiempo que puede tratarla (curetaje y electrocauterio)⁶³. Para ello se requiere un equipamiento adecuado, extirpar el orificio externo, introducir el fistuloscopio, visualizando el trayecto principal y posibles trayectos secundarios hasta identificar el orificio fistuloso interno. Dado que la inflamación, la sepsis perianal no drenada o los trayectos fistulosos no detectados son factores conocidos que empeoran los resultados y favorecen la recidiva tras el tratamiento quirúrgico de las fístulas complejas del Crohn, la técnica VAAFT se plantea como una ayuda para disminuir la recidiva detectando estos trayectos secundarios no detectados de otra forma. Aunque el estudio analizado incluye un número pequeño de pacientes, los resultados son prometedores. La tasa de recurrencia tras un flap es del 57.1% aproximadamente, con una tasa de éxito ya comentada previamente, del 64%. Sin embargo, en el estudio la tasa de éxito fue del 82% a los 9 meses. No obstante, al carecer de un grupo control, el pequeño tamaño y el uso concomitante de fármacos biológicos, no permite concluir que estos mejores resultados se explican únicamente por asociar la técnica VAAFT. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y con un seguimiento más largo. También

sería interesante comparar directamente los resultados de pruebas de imagen preoperatorias con los obtenidos por VAAFT.

-LIFT

La técnica LIFT fue descrita en 2006 e inicialmente indicada en pacientes sin enfermedad de Crohn. Consiste en realizar una incisión cutánea y disecar el espacio interesfinteriano hasta localizar el trayecto fistuloso, ligándolo a ambos lados (hacia el esfínter interno y hacia el externo) con suturas no reabsorbibles y posteriormente extirpar el trayecto extraesfinteriano. Esto implica cierto grado de cronicidad del trayecto y, por lo tanto, parece lógico pensar que la presencia de un seton en el momento de la cirugía pudiera proporcionar mejores resultados. Sin embargo, no fue un factor predictor de cicatrización en el estudio analizado (aunque todos los pacientes con remisión habían tenido un seton de drenaje previo). Sí tiene importancia que el tabaco no constituya un factor de riesgo de mala evolución, ya que es ampliamente conocido su influencia negativa en la evolución de los colgajos. Otro aspecto importante es que un 60% de los pacientes incluidos tenían proctitis en el momento del LIFT. El hecho de no realizar ninguna actuación sobre la mucosa, y el tener una herida de pequeño tamaño, a nivel de la piel perianal hace que pueda ser una buena alternativa en los pacientes en los que persiste cierto grado de proctitis a pesar del tratamiento, o que sean fumadores. No obstante, estos estudios incluyen un número pequeño de pacientes, insuficientes para poder recomendar esta técnica de forma estándar. Por otro lado, en cuanto al fracaso, se consideró en caso de aparición de nuevas fístulas (en un 20%) a pesar de que esto está más en relación con la evolución de la enfermedad que con la propia técnica; y en aquellos en los que la recidiva se produjo a nivel de la disección previa interesfinteriana, hay que tener en cuenta que se ha transformado la fístula transesfinteriana previa en una fístula interesfinteriana, que suele tener una resolución más sencilla. Por último, llama la atención que los trabajos sobre la técnica LIFT, abogan su uso por el pequeño efecto sobre la continencia y la facilidad de cicatrización de la herida perineal, al ser ésta más pequeña; sin embargo, sólo evalúan los resultados en cuanto a cicatrización, pero no analizan los efectos en cuanto a continencia. En el trabajo remiten a otro estudio en el que sí es evaluada, en pacientes sin enfermedad de Crohn, pudiendo diferir los resultados en esta población.

-Fibrina

El uso de pegamentos de fibrina ha sido usado en fístulas criptogénicas con resultados que, aunque son favorables (60-85% remisión), hay que tomar con cautela ya que incluyen cohortes pequeñas de pacientes. Existen menos estudios en la enfermedad de Crohn, con pocos pacientes y periodos de seguimiento cortos. Si se realiza una búsqueda con los términos "fibrin" "crohn", se obtienen once resultados, de los que solo dos son estudios con pegamentos de fibrina (ambos publicados en 2010, uno de ellos el revisado en este artículo). Los pegamentos de fibrina podrían tener su papel en la enfermedad de Crohn tras el drenaje, uso de seton laxo y control de la inflamación con inmunomoduladores o anti-TNF; ya que los pegamentos actúan únicamente de forma mecánica, ocluyendo el trayecto fistuloso y promoviendo la fibrinólisis (migración, proliferación y activación de fibroblastos) con cicatrización progresiva. Antes de su aplicación, se precisa curetaje del trayecto. Para obtener mejores resultados resulta indispensable una buena selección de pacientes, preferiblemente con fístulas simples. En el ensayo clínico revisado se incluyeron pacientes con CDAI menor de 250 (es decir, sin actividad luminal o leve) y con RMN en la que se descartó la presencia de absceso asociado, siendo las condiciones locales importantes para la buena respuesta. Los pacientes con fístulas complejas, fístulas

rectovaginales o ulceración a nivel del orificio interno presentaron peores resultados. Una ventaja de su uso radica en que no se precisa actuar sobre los esfínteres, siendo por tanto una técnica segura en cuanto a preservación de la continencia. Por tanto, se debe tener en cuenta que sus resultados son óptimos en fístulas simples, que son las que tienen menor riesgo de recidiva e incontinencia.

-Plugs, mallas (biomateriales)

Al igual que con los estudios con fibrina, los primeros artículos sobre el uso de plugs (biomateriales) incluyeron pacientes tanto con enfermedad criptoglandular como pacientes con Crohn, siendo éstos últimos un porcentaje pequeño del total; y por lo tanto, no se pueden extrapolar los resultados a pacientes con enfermedad de Crohn, con afectación más compleja. El primer estudio prospectivo específico se publicó en 2006, con 20 pacientes, obteniendo un 80% de remisión⁶⁴. Sin embargo, el primer ensayo clínico aleatorizado que comparó la remisión con plug tras retirar un seton de drenaje frente a la observación tras retirar el seton, no obtuvo diferencias significativas⁶⁵. Este ensayo incluyó 54 pacientes en la rama tratada con plug y 52 pacientes control; siendo ambos grupos con una mayoría de pacientes con fístulas simples según la clasificación AGA (sólo un tercio fueron fístulas complejas). A día de hoy, a falta de más estudios, no se puede recomendar el uso rutinario de los plugs.

-Células madre

La mayoría de los tratamientos quirúrgicos se enfocan en evitar las complicaciones sépticas y/o en ocluir el trayecto fistuloso, interrumpirlo o extirparlo. Sin embargo, no actúan sobre el remodelado o la reparación tisular, en un contexto de inflamación crónica. Por ello, se suelen asociar a fármacos biológicos o inmunosupresores. Éstos, conseguirán disminuir la inflamación, pero tampoco actúan favoreciendo por sí mismos la cicatrización (de hecho, pueden retrasarla). En los últimos años se ha ido ampliando el conocimiento sobre las características antiinflamatorias, reguladoras, “pro-cicatrizantes” y angiogénicas de las células madre. Así, García Olmo et al, plantearon por primera vez en 2005 aprovechar estas propiedades para mejorar las condiciones locales del trayecto fistuloso y conseguir el cierre del mismo, obteniendo buenos resultados iniciales, que se han mantenido en estudios posteriores. Las células madre adultas (ASCs) se pueden obtener de distintas localizaciones, siendo la médula ósea y el tejido adiposo los más empleados; tanto del propio paciente (autólogas) como de donantes (alógenas). Ambas presentan una eficacia y patrón de seguridad similares; ya que las células madre no expresan el factor mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, por lo que tienen escasa inmunogenicidad. Por otro lado, inicialmente es una técnica segura en cuanto a continencia, aunque Ciccocioppo et al en su estudio evaluaron los resultados de cicatrización con RMN, objetivando la sustitución de la fístula por tejido fibrótico, lo que podría conducir a una pérdida de funcionalidad de los esfínteres y la consiguiente incontinencia (algo, extensible, por otro lado, a cualquiera de las técnicas descritas previamente). En el primer ensayo clínico la eficacia se comparó con respecto al uso de pegamento de fibrina, obteniendo una mejoría del 71% con respecto al control (16%). En el ensayo con mayor número de pacientes, 212, la diferencia fue menor. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en este caso al grupo control se le realizó una exploración anal bajo anestesia, curetaje de la fístula e instilación de suero fisiológico. Esto podría explicar que en este trabajo la mejoría del grupo control fuera del 34% y, por tanto, la diferencia con el grupo experimental fuera menor. Por el momento, se requieren más estudios para conocer la dosis más adecuada y los resultados a largo plazo.

-OTSC

Se trata de una técnica mínimamente invasiva que se ha desarrollado con numerosas indicaciones (como el control de sangrado digestivo). En este caso se aplica como técnica "preservadora de esfínteres", colocando un clip cerrando el orificio fistuloso interno para aislarlo y permitir la cicatrización del trayecto fistuloso. En una revisión sistemática de 2018, se analizan 200 casos, demostrando su seguridad y eficacia, con remisión a corto plazo en un 63% de forma global, mejorando estos resultados en caso de realizarse como primera técnica (74% de éxito) y en fístulas criptoglandulares (64%)⁶⁶. De hecho una limitación de estos estudios es que no existe ninguno específico para pacientes con Crohn.

-Estoma derivativo. Proctectomía

Habitualmente constituye el último paso, reservándose para pacientes con enfermedad concomitante en el colon, persistencia de la sepsis perianal, incontinencia fecal o estenosis. Mejora la calidad de vida en la mayoría de los pacientes pero debe tenerse en cuenta que sólo a un quinto de estos pacientes se les puede finalmente reconstruir el tránsito. En el estudio presentado la respuesta al realizar el estoma derivativo fue solo del 25% en los pacientes que ya recibían biológicos frente al 41% del global. Esta diferencia, que puede resultar paradójica, pudiera deberse a que los pacientes que recibían biológicos habían alcanzado el máximo de mejora posible antes del estoma, por lo que este tenía menos rango posible de actuación. También podría reflejar una enfermedad más agresiva en aquellos en los que a pesar de los biológicos fue preciso derivar el tránsito. En una revisión sistemática, Singh et al incluyó 556 pacientes, con un 64% de respuesta en 3-6 meses, aunque sólo en un 16.6% se pudo cerrar el estoma⁶⁷. Es decir, aunque pueda haber una respuesta inicial, ésta no suele mantenerse o no es suficiente como para poder reconstruir el tránsito. La presencia o ausencia de proctitis fue uno de los factores más determinantes. Finalmente, a pesar de una correcta optimización médica y en ocasiones por dificultades en el seguimiento del recto y colon excluidos, un 8-40% pueden requerir proctectomía (42% en la revisión sistemática)⁶⁷.

-Tratamiento combinado

Regueiro et al en un estudio de 2003, publican mejor evolución en los pacientes en los que se realiza una exploración anal bajo anestesia previa a la infusión de IFX, frente a aquellos en los que sólo reciben IFX, con una respuesta inicial del 100% vs 82.6%, menor recurrencia (44% vs 79%) y mayor tiempo hasta la misma (13.5 meses vs 3.6 meses)⁶². Basado en esto, se supuso que el uso de setones asociado a IFX, ayudaría a evitar la sepsis, así como a la cicatrización uniforme del trayecto fistuloso; por lo que se realizaron estudios en este sentido valorando la remisión con la asociación de antiTNF y setones, que evidencian mayor tasa de remisión y menor tiempo de cicatrización. La falta de respuesta supone un factor pronóstico negativo con mayor riesgo de cirugías posteriores.

El uso de antiTNF local podría ser de utilidad en pacientes que no responden al IFX intravenoso o presentan contraindicación para su administración sistémica. Con esta premisa se publicó en 2005 el primer estudio empleando la administración local de IFX y posteriormente se han realizado más estudios, usando también ADA. Esto tendría lógica ya que trabajos previos relacionan los niveles de antiTNF en sangre mayores, con mayor respuesta, por lo que se podría pensar que la administración local podría alcanzar dosis óptimas en el órgano diana, minimizando los efectos sistémicos.

Actualmente el manejo combinado es el pilar sobre el que se basa el tratamiento de la enfermedad de Crohn. No obstante, quedan por aclarar el tiempo óptimo para retirar el seton de drenaje (la mayoría de los estudios lo realizan en la 2ª o 5ª dosis de IFX), la duración del tratamiento de mantenimiento, la necesidad de actuar en función de los niveles de antiTNF en sangre o de los resultados radiológicos, y definir la mejor técnica quirúrgica.

CONCLUSIONES

La patología fistulosa perianal constituye una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad de Crohn. Conlleva tres aspectos a tener en cuenta; el primero su alta incidencia en esta población, el segundo la alta tasa de recurrencia (la prevalencia alcanza dos tercios de los pacientes a largo plazo); y por último, la afectación que esto tiene en la continencia y por tanto en la calidad de vida. A pesar de las numerosas discusiones en todo el mundo sobre el tratamiento óptimo, a día de hoy carecemos de unas recomendaciones claras de manejo. Sin embargo, el tratamiento que realicemos tiene un impacto importante en la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes. Este tratamiento requiere una visión multidisciplinar, ya que existen numerosos artículos que sugieren mayor cierre y resolución de las fístulas con un tratamiento combinado médico y quirúrgico. Inicialmente se requiere un tratamiento dirigido al control de la sepsis (con drenaje de las colecciones, colocación de setones y antibioterapia), el control de la afectación luminal y la dilatación de las estenosis si las hubiera. Esto está bastante estandarizado en la mayoría de los centros. Sin embargo, una vez controlada la infección, se debe plantear un tratamiento de mantenimiento, que a día de hoy plantea muchas dudas en cuanto a duración y elección de tratamiento médico y quirúrgico, con numerosas técnicas disponibles. Existe mayor consenso en el uso de terapias biológicas en el tratamiento de mantenimiento, que aparentemente logran buenos resultados en remisión y mejoría, aunque si se evalúa por RMN, estos buenos resultados son menores, y no se mantienen a largo plazo. El numeroso abanico de posibilidades quirúrgicas refleja la ausencia de superioridad de una técnica sobre el resto. Hasta que se disponga de una guía “definitiva” de tratamiento, el manejo multidisciplinar e individualizado debe ser la norma. Para poder elaborar en el futuro estas guías de tratamiento, se debería disponer de mayor evidencia científica, ya que incluso medidas ampliamente aceptadas como el uso de la antibioterapia mantenida, carecen de evidencia firme. Esto se debe en parte a los pequeños tamaños muestrales, al escaso tiempo de seguimiento y a la heterogeneidad en cuanto a definiciones de fístula, remisión, respuesta o recurrencia. Quizás sería de utilidad antes de continuar realizando estudios, unificar el lenguaje y medir los resultados de la forma más objetiva. Por ejemplo se podría evaluar siempre la anatomía mediante pruebas de imagen como la RMN; usando la clasificación AGA, realizando una definición estándar de actividad por la clínica pero acompañada de escalas específicas como Fistula Drainage Assessment (FDA) o el Perianal Disease Activity Index (PDAI); y unificando el significado de respuesta y remisión durante un tiempo definido para poder comparar estudios. Asimismo, debería tener más peso en los resultados no solo el cierre de la fístula, sino las consecuencias clínicas en cuanto a continencia (medidas con manometría antes y después del tratamiento y con escalas validadas como la escala Wexner) y calidad de vida de los pacientes (Escala Quality of Life), aspectos no siempre incluidos en los estudios. Así, son necesarios más estudios, multicéntricos, homogéneos en definiciones y criterios de inclusión y a más largo plazo (siendo un problema crónico y con alta tasa de recurrencia, la mayoría no incluyen seguimiento a más largo plazo). Una vez definido el tratamiento inicial ante una fístula, deberemos

resolver la cuestión de cómo proceder en pacientes en los que fracasa el tratamiento o presentan recurrencia.

LIMITACIONES

La revisión ha sido realizada por un solo autor y por lo tanto, podría haber sesgos en la selección e interpretación de los artículos, situación favorecida por la disparidad de criterios para definir remisión o respuesta. Algunos porcentajes han sido calculados con los datos disponibles en los artículos (para unificar los resultados, éstos se han expresado en las tablas en porcentajes, cuando sería más representativo expresar en términos absolutos, ya que el tamaño muestral es muy pequeño). La recurrencia en ocasiones ha sido expresada como tal en los estudios, y en otras ha sido calculada teniendo en cuenta el número de pacientes con remisión mantenida en el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(1):17-24
2. Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR, Plamondon S, Burling D, Gupta A, Swatton A, Tripoli S, Vaizey CJ, Kamm MA, Phillips R, Hart A. Long-term MRI-guided combined anti-TNF- α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1825-34
3. Rayen J, Currie T, Geary RB, Frizelle F, Eglinton T. The long-term outcome of anti-TNF alpha therapy in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2017 Feb;21(2):119-124
4. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, Carter D, Haj-Natour O, Yavzori M, Chowers Y, Eliakim R, Ben-Horin S, Kopylov U. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 May 1;11(5):549-555
5. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, Patel A, Best K, Fox C, Idstein K, Abreu MT. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):933-940
6. 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 Aug;11(8):975-81.e1-4
7. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Matsuoka H, Takesue Y, Takahashi Y, Matsumoto T, Tomita N. Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 7;17(9):1174-9
8. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, Martín-Arranz MD, Carpio D, Muñoz F, Manceñido N, García-Planella E, Piqueras M, Calvet X, Cabriada JL, Botella B, Bermejo F, Gisbert JP. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Jan; 49(1):34-40
9. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis*. 2010 Dec;4(6):654-60
10. Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López Serrano P, Van Domselaar M, Bermejo F, Pajares R, Ponferrada A, Vera MI, Martínez Montiel P, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, López San Román A, Abreu L, Menchén LA, Marín-Jiménez I. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug-Sep;34(7):443-8

11. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan;33(2):185-93
12. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, Sicilia B, García-Sánchez V, Suarez C, Villoria A, Taxonera C, Velasco-Guardado A, Martínez-González J, Gisbert JP. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jul;22(7):1662-9
13. Magno P, Jiménez CE, Ortiz Z, Torres EA. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (sargramostim) as an alternative therapy for fistulizing Crohn's disease. *P R Health Sci J.* 2010 Mar;29(1):60-5
14. Reinisch W, Travis S, Hanauer S, Wang H, Shara N, Harris MS. AST-120 (spherical carbon adsorbent) in the treatment of perianal fistulae in mild-to-moderate Crohn's disease: FFAST-1, a phase 3, multicenter, placebo-controlled study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 May;20(5):872-81
15. Papaconstantinou I, Kontis E, Koutoulidis V, Mantzaris G, Vassiliou I. Surgical Management of Fistula-in-ano Among Patients With Crohn's Disease: Analysis of Outcomes After Fistulotomy or Seton Placement-Single-Center Experience. *Scand J Surg.* 2017 Sep;106(3):211-215
16. Göttgens KW, Smeets RR, Stassen LP, Beets GL, Pierik M, Breukink SO. Treatment of Crohn's disease-related high perianal fistulas combining the mucosa advancement flap with platelet-rich plasma: a pilot study. *Tech Coloproctol.* 2015 Aug;19(8):455-9
17. Schwandner O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2013 Apr;17(2):221-5
18. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 2014 Dec;260(6):1057-61
19. Kaminski JP, Zaghivan K, Fleshner P. Increasing experience of ligation of the intersphincteric fistula tract for patients with Crohn's disease: what have we learned? *Colorectal Dis.* 2017 Aug;19(8):750-755
20. Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Sénéjoux A, Vitton V, Gambiez L, Flourié B, Hébuterne X, Louis E, Coffin B, De Parades V, Savoye G, Soulé JC, Bouhnik Y, Colombel JF, Contou JF, François Y, Mary JY, Lémann M; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2275-81
21. Schwandner O, Fuerst A. Preliminary results on efficacy in closure of transsphincteric and rectovaginal fistulas associated with Crohn's disease using new biomaterials. *Surg Innov.* 2009 Jun;16(2):162-8
22. 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 Jan;52(1):79-86
23. Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, Trebol J, Garcia-Arranz M, Garcia-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 May;27(5):595-600
24. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R, Avanzini MA, Ubezio C, Minelli A, Alvisi C, Vanoli A, Calliada F, Dionigi P, Perotti C, Locatelli F, Corazza GR. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2011 Jun;60(6):788-98
25. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, Butler GW, Radel D, Lightner AL, Dave M, Friton J, Nair A, Camilleri ET, Dudakovic A, van Wijnen AJ, Faubion WA. Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2017 Jul;153(1):59-62.e2
26. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of

complex perianalfistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Mar;28(3):313-23

27. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, Peeters KC, Wasser MN, Dijkstra G, van der Woude CJ, Duijvestein M, Veenendaal RA, Zwaginga JJ, Verspaget HW, Fibbe WE, van der Meulen-de Jong AE, Hommes DW. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2015 Oct;149(4):918-27
28. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Leselbaum A, Danese S; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianalfistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016; 24;388(10051):1281-90
29. 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(5):1334-1342
30. Park KJ, Ryoo SB, Kim JS, Kim TI, Baik SH, Kim HJ, Lee KY, Kim M, Kim WH. Allogeneic adipose-derived stem cells for the treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a pilot clinical trial. *Colorectal Dis.* 2016 May;18(5):468-76
31. Mennigen R, Laukötter M, Senninger N, Rijcken E. The OTSC® proctology clip system for the closure of refractory anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2015;19(4):241-6
32. Martí-Gallostra M, Myrelid P, Mortensen N, Keshav S, Travis SP, George B, Scand J. The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era. *Gastroenterol.* 2017 Mar;52(3):251-256
33. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, Ponsioen CI, van Dullemen HM, Russel M, van Bodegraven AA, van der Woude CJ. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianalfistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo. *Gut.* 2014 Feb;63(2):292-9
34. Alessandrini L, Kohn A, Cosentino R, Marrollo M, Papi C, Monterubbianesi R, Tersigni R. Local injection of infliximab in severe fistulating perianal Crohn's disease: an open uncontrolled study. *Tech Coloproctol.* 2011 Dec;15(4):407-12
35. 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
36. Sciaudone G, Di Stazio C, Limongelli P, Guadagni I, Pellino G, Riegler G, Coscione P, Selvaggi F. Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. *Can J Surg.* 2010 Oct;53(5):299-304
37. 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
38. Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T, Nakano M, Sakai K, Beppu R, Yamashita Y, Maeda K, Aoyagi K. Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianalfistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed? *Hepatogastroenterology.* 2010 Jan-Feb;57(97):3-7
39. Tougeron D, Savoye G, Savoye-Collet C, Koning E, Michot F, Lerebours E. Predicting factors of fistula healing and clinical remission after infliximab-based combined therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2009 Aug;54(8):1746-52
40. Duff S, Sagar PM, Rao M, Dolling S, Sprakes M, Hamlin PJ. Infliximab and surgical treatment of complex anal Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2012 Aug;14(8):972-6
41. de Groof EJ, Buskens CJ, Ponsioen CY, Dijkgraaf MG, D'Haens GR, Srivastava N, van Acker GJ, Jansen JM, Gerhards MF, Dijkstra G, Lange JF, Witteman BJ, Kruyt PM, Pronk A, van Tuyl SA, Bodelier A, Crolla RM, West RL, Vrijland WW, Consten EC, Brink MA, Tuynman JB, de Boer NK, Breukink SO, Pierik MJ, Oldenburg B, van der Meulen AE, Bonsing BA, Spinelli A, Danese S, Sacchi M, Warusavitarne J, Hart A, Yassin NA, Kennelly RP, Cullen GJ, Winter DC, Hawthorne AB, Torkington J, Bemelman WA. Multimodal treatment

- of perianal fistulas in Crohn's disease: seton versus anti-TNF versus advancement plasty (PISA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Aug 20;16:366
42. Antakia R, Shorhouse AJ, Robinson K, Lobo AJ. Combined modality treatment for complex fistulating perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2013 Feb;15(2):210-6
 43. Haennig A, Staumont G, Lepage B, Faure P, Alric L, Buscail L, Bournet B, Moreau J. The results of seton drainage combined with anti-TNF α therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2015 Apr;17(4):311-9
 44. Kotze PG, Albuquerque IC, da Luz Moreira A, Tonini WB, Olandoski M, Coy CS. Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol*. 2014 Oct-Dec;51(4):284-9
 45. Yang BL, Chen YG, Gu YF, Chen HJ, Sun GD, Zhu P, Shao WJ. Long-term outcome of infliximab combined with surgery for perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2475-82
 46. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Scand J. Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease--clinical observations from a tertiary Eastern European *Gastroenterol*. 2015 Feb;50(2):182-7
 47. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63(1):1-12
 48. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee 2003 American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1503-1507
 49. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:332-9
 50. Siew CN, Sophie P, Arun G 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
 51. Tozer PJ, Burling D, Gupta A, Phillips RKS, Hart AL. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:5-22
 52. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Diseases of the colon and rectum*. 2002;45:39-45; discussion-6
 53. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, de Buck van Overstraeten A, Burke JP, Buskens CJ, Colombo F, Dias JA, Eliakim R, Elosua T, Gecim IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho KL, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Shwaartz C, Vaizey C, Yassin N, D'Hoore A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 5;12(1):1-16
 54. Norton C, Dibley LB, Bassett P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. *J Crohns Colitis*. 2013 Sep 7(8):e302-e311
 55. Kerman DH, Deshpande AR. Gut microbiota and inflammatory bowel disease: the role of antibiotics in disease management. *Postgrad Med*. 2014 Jul;126(4):7-19
 56. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-142
 57. 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
 58. González-Lama Y, Abreu L, Vera MI, Pastrana M, Tabernero S, Revilla J, Durán JG, Escartin P. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:8-15
 59. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1994;39:374-380

60. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWood KL, Schaibl TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398–1405
61. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, 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
62. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:98-103
63. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2011;15:417-422
64. O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1569-73
65. Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, et al. Fistula plug in fistulizing ano-perineal Crohn's disease: a randomized controlled trial. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb;10(2):141-8
66. Prosst R. Minimally invasive surgical clip closure of anorectal fistulas: current status of OTSC Proctology. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2018 Oct 11:1-7
67. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology&therapeutics* 2015;42:783-92