

---

## Tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal *Treatment of perianal Crohn's disease*

---

M.A. Ciga, F. Oteiza, J. Marzo, P. Armendáriz, M. De Miguel, H. Ortiz

---

### RESUMEN

La afectación perianal por enfermedad de Crohn comprende un amplio espectro de lesiones de diferente manejo y pronóstico. Una exploración minuciosa del paciente, si es preciso bajo anestesia, una rectoscopia para valorar la posible afectación del recto por la enfermedad, y en ocasiones la valoración mediante ecografía endoanal o resonancia magnética, son las bases para un correcto enfoque diagnóstico y terapéutico. Farmacología y cirugía han de complementarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal y perseguir un doble objetivo: aliviar la sintomatología del paciente y prevenir posibles complicaciones. Salvo en situaciones de urgencia por sepsis perianal, el tratamiento médico es el primer escalón en el manejo de la enfermedad de Crohn perianal, y en muchas ocasiones se controlará la enfermedad haciendo innecesaria la cirugía. Cuando se precisa de ésta, al propósito de un tratamiento definitivo de la lesión perianal, ha de contraponerse el riesgo de desarrollar complicaciones, muy especialmente incontinencia.

**Palabras clave.** Enfermedad de Crohn. Enfermedad perianal. Tratamiento médico. Tratamiento quirúrgico.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29 (3): 367-386.

---

Unidad de Coloproctología, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 3 de junio de 2006.

### ABSTRACT

Perianal affection due to Crohn's disease includes a wide spectrum of lesions involving different management and prognosis. A thorough exploration of the patient, under anaesthetic if necessary, a rectoscopy to evaluate the possible affection of the rectum by the disease, and on occasions evaluation through endoanal echography or magnetic resonance, are the bases for a correct diagnostic and therapeutic focus. Pharmacology and surgery must be complementary in the treatment of perianal Crohn's disease and must pursue a double aim: to alleviate the symptomatology of the patient and prevent possible complications. Except in situations of emergency due to perianal sepsis, medical treatment is the first step in managing perianal Crohn's disease, and on many occasions it will control the disease, making surgery unnecessary. When surgery is required, with the aim of a definitive treatment of the perianal lesion, the risk of developing complications, especially incontinence, must be contrasted.

**Key words.** Crohn's disease. Perianal disease. Medical treatment. Surgical treatment.

### Correspondencia:

Miguel Ángel Ciga Lozano  
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo  
Hospital Virgen del Camino  
C/ Irunlarrea 4  
31008 Pamplona  
Tfno. 848 42 95 92 – 848 42 95 02  
E-mail: ma.ciga@terra.es

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn perianal se caracteriza por diversas lesiones<sup>1</sup>; unas son manifestación directa de la enfermedad, como las fisuras anales y las úlceras cavitadas; otras derivan de complicaciones de éstas, como los colgajos cutáneos, los abscesos, las fístulas perianales, anovaginales y rectovaginales, y las estenosis. Además, los pacientes con esta enfermedad pueden presentar lesiones perianales de forma casual o por otras etiologías.

La incidencia de la afectación perianal en la enfermedad de Crohn varía en la literatura entre cifras tan bajas como un 3,8%<sup>2</sup> y otras tan elevadas como un 60-80%<sup>3,4</sup>. Esta incidencia aumenta cuanto más distal es la afectación intestinal: entre el 14 y el 76% cuando sólo está afectado el intestino delgado y entre el 43 y el 94% cuando está afectado el colon<sup>2,5,9</sup>. Las variaciones tan marcadas en la incidencia son debidas a diferencias en los criterios de definición de enfermedad perianal, a que muchos estudios son retrospectivos y a que las lesiones asintomáticas pueden pasarse por alto si no se buscan<sup>10</sup>.

En un 20-36% de los casos la afectación perianal es la primera manifestación de la enfermedad y puede preceder a la aparición de síntomas intestinales en varios años<sup>2,5</sup>. Aunque la etiología es desconocida, se ha identificado un gen en el cromosoma 5 que puede condicionar la susceptibilidad a la enfermedad perianal en la enfermedad de Crohn<sup>11</sup>.

## LESIONES PERIANALES EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

En la tabla 1 se muestra la frecuencia con que las distintas lesiones perianales aparecen en la enfermedad de Crohn<sup>2,5,6,12-20</sup>.

**Colgajos cutáneos.** Son las lesiones perianales más frecuentes en esta enfermedad<sup>18</sup> y pueden originarse en un linfedema secundario a obstrucción linfática. Su aspecto suele ser reflejo de la actividad de la enfermedad, apareciendo en las fases agudas con ulceraciones y edema.

**Fisuras.** Son frecuentemente indoloras<sup>1,21,22</sup> y no están asociadas a hipertonia esfinteriana<sup>23</sup>. Si provocan dolor intenso

hay que sospechar una complicación infecciosa (absceso o fístula), hecho que ocurre en un 25% de los casos<sup>24</sup>. Aunque la localización más frecuente es la posterior<sup>25</sup> (Fig. 1) pueden situarse a cualquier nivel de la circunferencia anal y en un tercio de los casos son múltiples<sup>24-26</sup>.

**Tabla 1.** Frecuencia de las distintas lesiones perianales en la enfermedad de Crohn<sup>2,5,6,12-20</sup>.

Lesión	Frecuencia
Colgajos	30-40%
Fisuras	21-35%
Abscesos perianales	23-62%
Fístulas perianales	6-34%
Fístulas rectovaginales	5-10%
Estenosis anorrectales	5-10%
Úlceras cavitadas	2-12%
Hemorroides	2-7%
Carcinomas anales	0-1%



**Figura 1.** Fisura anal en paciente con enfermedad de Crohn.

**Úlceras cavitadas.** Son úlceras profundas que aparecen en el recto y en el ano; en ocasiones penetran y destruyen el aparato esfinteriano y pueden ser muy dolorosas<sup>6,16</sup>.

**Abscesos y fístulas.** Los abscesos son la causa más frecuente de dolor en estos pacientes y habitualmente son el paso previo a la formación de una fístula. Abscesos y fístulas pueden ser de origen criptoglandular o secundarios a complicaciones derivadas de fisuras o úlceras cavitadas<sup>1,27,28</sup>. La incidencia de fístulas anales se incrementa en los pacientes que tiene el recto afectado por la enfermedad<sup>29-31</sup>. Siguiendo la clasificación de Parks<sup>27</sup>, las fístulas transesfinterianas son el tipo más frecuente<sup>32,33</sup>. Aunque la mayoría de las fístulas son simples, existe una tendencia a desarrollar fístulas complejas<sup>30,33</sup>: transesfinterianas altas, supraesfinterianas, extraesfinterianas. Con frecuencia existen varios orificios externos, a veces alejados del margen anal<sup>18</sup>.

En las mujeres hay que considerar por su frecuencia las fístulas rectovaginales, especialmente si existe enfermedad rectal. Su incidencia ronda el 5-10%<sup>6,17</sup>. La mayoría son anovaginales (Fig. 2), y en el 85% de los casos el orificio fistuloso se origina en la pared anterior del recto o del ano<sup>17</sup>.



**Figura 2.** Fístula anovaginal en paciente con enfermedad de Crohn.

Las fístulas son también una complicación frecuente de los pacientes con un reservorio ileoanal por colitis indeterminada que posteriormente se diagnostican de enfermedad de Crohn. Las fístulas del reservorio se presentan hasta en un 63%

de pacientes y conllevan al fracaso del mismo en el 28-52% de los casos<sup>34-37</sup>.

**Estenosis.** Son debidas a la fibrosis extramucosa intensa producida por abscesos de repetición o mal drenados, por fístulas mantenidas o por úlceras cavitadas. La mayoría se localizan en el recto y con frecuencia no ocasionan clínica hasta etapas avanzadas dado que las heces de estos pacientes con frecuencia son blandas o líquidas<sup>38</sup>.

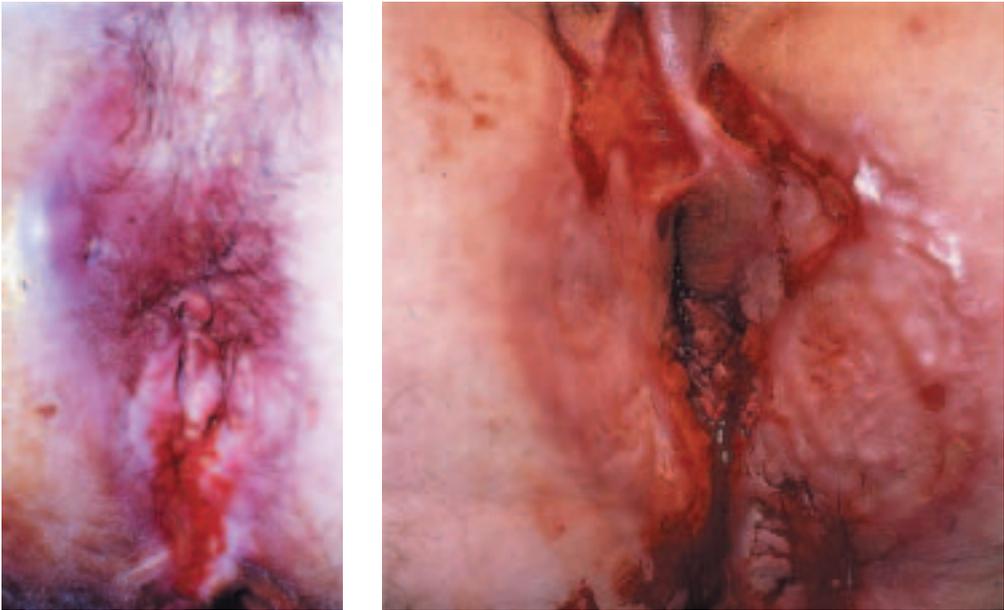
**Hemorroides.** No son una lesión específica del Crohn y su incidencia es baja en pacientes con esta enfermedad, pero conviene mencionarlas por las consecuencias que su cirugía puede conllevar<sup>16,18,39</sup>.

**Cáncer de ano.** Se han descrito carcinomas epidermoides, carcinomas de células basales y adenocarcinomas, originados en trayectos fistulosos crónicos y sinus persistentes<sup>19,20,40-43</sup>. Su incidencia no alcanza el 1% y su tratamiento se rige por los principios oncológicos convencionales.

Aunque no tiene una relación directa con la enfermedad de Crohn, es interesante destacar que los pacientes con esta enfermedad pueden presentar incontinencia fecal. Ésta puede ser causada por destrucción de los esfínteres por úlceras profundas, pero es más frecuente la causa iatrogénica secundaria a intervenciones quirúrgicas repetidas sobre la enfermedad perianal<sup>6,16,26</sup>.

## VALORACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser difícil si las lesiones perianales son la primera manifestación de la enfermedad. La exploración detallada es imprescindible para poder sospechar el diagnóstico. La presencia de colgajos cutáneos, fisuras asintomáticas, múltiples o de marcada profundidad, fístulas con varios orificios o muy alejados del margen anal y/o la coexistencia de varias lesiones perianales son datos que deben alertar sobre la posibilidad de estar ante un paciente con enfermedad de Crohn perianal<sup>33</sup> (Fig. 3). Según los hallazgos se deberá valorar la conveniencia de realizar la exploración anal bajo anestesia. En estas condiciones se podrá examinar a los



**Figura 3.** Enfermedad de Crohn perianal; coexistencia de múltiples lesiones.

pacientes con dolor intenso, con fístulas complejas, valorar el recto en busca de proctitis, úlceras o estenosis, drenar abscesos si los hay y tomar biopsias que confirmen el diagnóstico.

Los métodos de imagen son una ayuda inestimable en la valoración del paciente con enfermedad de Crohn perianal. La ecografía endoanal informa sobre abscesos ocultos y trayectos fistulosos, localiza el orificio interno de una fístula, valora la integridad esfinteriana y ofrece datos indirectos de enfermedad inflamatoria como son el engrosamiento de la pared del canal anal a expensas de la mucosa, submucosa y esfínter interno, o la pérdida de las capas de la pared<sup>44-46</sup>.

En casos de fístula rectovaginal su utilidad es menor<sup>47</sup>. El dolor y la estenosis pueden ser obstáculos para su realización, debiendo en estos casos realizarla durante la exploración bajo anestesia<sup>48</sup>, o bien sustituirla, en el caso de mujeres, por una ecografía transvaginal<sup>49</sup>.

La resonancia magnética puede ser muy útil para valorar la integridad del aparato esfinteriano y parece ser superior a la ecografía endoanal para identificar trayec-

tos fistulosos complejos y abscesos profundos<sup>50,51</sup>.

En la práctica, la exploración anal bajo anestesia, la ecografía endoanal y la resonancia magnética deben complementarse para una correcta valoración de la enfermedad perianal en la enfermedad de Crohn, especialmente en casos de fístulas perianales. Con la exploración bajo anestesia y una técnica de imagen se debería obtener una precisión diagnóstica próxima al 100%<sup>26,52</sup>.

Las técnicas de imagen tienen una importancia añadida en la valoración de la respuesta al tratamiento de las fístulas perianales, ya que la respuesta clínica se acompaña en muchas ocasiones de la persistencia de los trayectos en la ecografía o en la resonancia<sup>53-55</sup>, y este hecho lleva consigo una mayor probabilidad de recidiva<sup>56</sup>.

La valoración del recto mediante endoscopia es imprescindible, pues el tratamiento de las lesiones perianales, como más adelante se verá, va a estar condicionado según el recto esté afectado o no por la enfermedad inflamatoria. De igual modo se debe conocer la extensión y actividad en el resto del intestino, pues el primer

paso en el tratamiento de la enfermedad perianal ha de ser siempre tratar, si existen las lesiones activas a nivel intestinal. En muchos casos este tratamiento será suficiente para mejorar de forma significativa la sintomatología de las lesiones perianales. Por eso una colonoscopia completa y un tránsito baritado son necesarios para un correcto enfoque terapéutico del paciente, además de una tomografía computarizada si la historia clínica y la exploración física nos hacen sospechar complicaciones intraabdominales.

Dada la variedad de lesiones en la enfermedad de Crohn perianal y la frecuente coexistencia de algunas de ellas, es aconsejable utilizar en la valoración del enfermo alguna escala o índice de clasificación que nos permita establecer de una forma objetiva las lesiones que el paciente presenta. Aunque existen varias - clasificación de Cardiff<sup>1</sup> (UFS), de Hughes/Cardiff<sup>10</sup> (APD), etc - ninguna de ellas está validada; pese a ello es aconsejable utilizar alguna con el fin de unificar criterios en un grupo de trabajo y poder valorar de un modo objetivo la evolución de las lesiones y su respuesta a los distintos tratamientos. Parece de especial utilidad el índice de actividad de la enfermedad de Crohn perianal (PDAI - Tabla 2)<sup>57</sup> que además de las lesiones valora de un modo funcional el efecto de la enfermedad perianal sobre aspectos fundamentales de la vida del paciente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque habitualmente las lesiones perianales en un paciente con enfermedad de Crohn conocida ofrecen pocas dudas diagnósticas, existen una serie de entidades que se deben tener en cuenta a la hora de plantear un diagnóstico diferencial. Estas incluyen: la hidrosadenitis supurativa, las enfermedades de transmisión sexual, la tuberculosis y el cáncer de ano, aunque éste puede considerarse como una lesión asociada.

## Tratamiento

El tratamiento de la afectación perianal en la enfermedad de Crohn debe perseguir un doble objetivo: aliviar la sintomatología

**Tabla 2.** Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn Perianal (PDAI)<sup>57</sup>.

	<b>Puntuación</b>
<i>Escapes</i>	
No escapes	0
Mínimos mucosos	1
Moderados mucosos o purulentos	2
Escapes importantes	3
Incontinencia fecal	4
<i>Dolor / Restricción de actividades</i>	
No restricción	0
Leve disconfort, no restricción	1
Moderado disconfort, algunas limitaciones	2
Marcado disconfort, marcada limitación	3
Dolor severo, limitación severa	4
<i>Restricción de la actividad sexual</i>	
No restricción	0
Leve restricción	1
Moderada limitación	2
Marcada limitación	3
Imposible mantener actividad sexual	4
<i>Tipo de enfermedad perianal</i>	
No enfermedad perianal / colgajos	0
Fisura anal o desgarros mucosos	1
Menos de 3 fistulas perianales	2
3 ó más fistulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
<i>Grado de induración</i>	
No induración	0
Mínima induración	1
Moderada induración	2
Marcada induración	3
Fluctuación / Absceso	4

y prevenir las complicaciones. Como norma general, ha de ser conservador siempre que sea posible, más si se tiene en cuenta que la historia natural de la enfermedad de Crohn lleva en muchas ocasiones a la curación espontánea de las lesiones perianales<sup>23</sup>. Los colgajos y las fisuras suelen tener un curso benigno y raras veces precisarán un tratamiento quirúrgico; en el caso de las fisuras se han descrito tasas de curación superiores al 80%<sup>22,26</sup>, aunque muchas veces con estenosis residual. También las fistulas pueden curar espontáneamente en cerca del 40% de los casos<sup>23</sup>. Sin embargo, las úlceras profundas, las estenosis severas y las fistulas

complejas suelen tener un pronóstico peor<sup>23</sup> y un elevado porcentaje de pacientes precisarán en su evolución algún tipo de intervención quirúrgica. En general, el curso de la enfermedad perianal es mucho más benigno cuando el recto no está afectado por la enfermedad inflamatoria. También se debe destacar la importancia que el tratamiento médico de la enfermedad intestinal tiene en conseguir un buen resultado con la cirugía de la enfermedad perianal: no se debe intentar un tratamiento quirúrgico electivo sobre lesiones perianales asociadas a la enfermedad de Crohn sin haber conseguido antes que a nivel intestinal la enfermedad esté inactiva.

## Tratamiento médico

### *Aminosalicilatos y corticoides*

A pesar de su eficacia incuestionable en el tratamiento sistémico de la enfermedad de Crohn, no existe ningún estudio que demuestre su utilidad en la enfermedad perianal. Por el contrario, los corticoides pueden entorpecer la curación de fistulas y favorecer la formación de abscesos<sup>4,58</sup>. No obstante, tanto los aminosalicilatos como los corticoides en formas tópicas -enemas, espumas o supositorios- pueden disminuir eficazmente la actividad inflamatoria rectal, aunque no la enfermedad perianal propiamente.<sup>59-61</sup>

### *Antibióticos*

Su uso se fundamenta en que la flora bacteriana, especialmente la anaerobia, juega un papel importante en la sepsis perianal. Metronidazol y ciprofloxacino son los más usados. El metronidazol a dosis de 10-20 mg/kg/día, ha demostrado su eficacia en varios estudios abiertos en el control de la enfermedad perianal, especialmente en el tratamiento de las fistulas, con cierre completo de éstas en el 34-50% de los casos<sup>62-67</sup>. La mejoría se observa tras una media de 6-8 semanas. Sin embargo, la disminución de la dosis o la supresión del tratamiento conlleva una recidiva precoz que suele responder bien a la reinstauración del mismo<sup>65,67</sup>. En tratamientos prolongados deben vigilarse sus efectos secundarios, especialmente la polineuropatía periférica; su incidencia puede alcanzar el

50% y mejora con la disminución de la dosis<sup>68,69</sup>. El ciprofloxacino, aunque tiene un efecto mínimo sobre anaerobios, es una alternativa al metronidazol<sup>70,71</sup> y puede asociarse a éste en pacientes refractarios con mejorías hasta en el 65% de los casos<sup>72</sup>. Aunque no existen ensayos clínicos controlados parece que la suspensión del tratamiento provoca, al igual que con el metronidazol, una reactivación de la enfermedad perianal.

### *Inmunosupresores*

*Azatioprina / 6-mercaptopurina.* La eficacia de la azatioprina y de su metabolito, la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad de Crohn ha sido contrastada en varios estudios controlados. En cinco de ellos se valoró la enfermedad fistulosa en detalle y sus resultados se detallan en un metaanálisis, con un 54% de respuesta en los pacientes tratados frente al 21% en los que recibieron placebo<sup>73-78</sup>. Sin embargo, ninguno de estos estudios se diseñó para valorar la respuesta específica de la enfermedad perianal a estos fármacos, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. El tratamiento con azatioprina (2,5 mg/kg/día) ó 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/día) en la enfermedad perianal se indica tras el fracaso, la recidiva o la toxicidad del tratamiento antibiótico. El tiempo medio de respuesta al tratamiento es de 3-6 meses; pasados 6 meses se puede abandonar o mantener de forma indefinida dependiendo de la respuesta obtenida. Los pacientes mayores de 40 años con enfermedad perianal de corta evolución y sin fistulas parecen ser los que mejor responden a este tratamiento. Los principales efectos secundarios que se pueden observar son leucopenia, pancreatitis y hepatitis tóxicas, que se presentan en el 9-15% de los pacientes<sup>78-79</sup>.

*Ciclosporina A.* No existen estudios controlados que evalúen la ciclosporina en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal. Los estudios no controlados ofrecen una tasa de respuesta inicial en torno al 80% y una respuesta mantenida del 45-55%<sup>80-86</sup>. La mejoría clínica suele presentarse de forma rápida, habitualmente en la primera semana. El tratamiento debe iniciarse de

forma intravenosa a dosis de 2 mg/kg/día. Si existe respuesta puede pasarse a la administración oral, debiendo ajustar la dosis para alcanzar niveles séricos terapéuticos de 100-200 ng/mL. Las recidivas son frecuentes si se interrumpe el tratamiento. La hipertensión y la nefrotoxicidad son los efectos secundarios más importantes<sup>87</sup>. Para algunos autores el tratamiento con ciclosporina A sólo debe ser un puente hacia el uso de azatioprina/6-mercaptopurina.

**Tacrolimus.** La eficacia del tacrolimus en el tratamiento de la enfermedad fistulosa asociada a la enfermedad de Crohn ha sido valorada en un ensayo clínico multicéntrico<sup>88</sup>, en el que 48 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o tacrolimus por vía oral a dosis de 0,2 mg/kg/día durante 10 semanas. Aunque la mejoría (cierre de más del 50% de los orificios fistulosos activos) fue significativamente mayor en el grupo del tacrolimus (43% frente al 8%), no hubo diferencias en la curación completa, definida ésta como el cierre de todos los orificios fistulosos durante al menos 4 semanas (10% frente al 8%). Además, los efectos secundarios fueron numerosos (elevación de creatinina, cefaleas, insomnio, etc.). No obstante, en algunos trabajos se ha mostrado eficaz para inducir la remisión y servir de puente hacia el tratamiento con azatioprina / 6-mercaptopurina<sup>89-91</sup>. El tacrolimus en forma tópica ha sido ensayado en niños con afectación perianal ulcerativa con resultados prometedores<sup>92</sup>.

### **Terapia con anticuerpos anti-TNF $\alpha$**

El agente más conocido es el infliximab (cA2 / remicade). Es un anticuerpo quimérico monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa, que actúa como un inhibidor de la respuesta inflamatoria<sup>93-97</sup>. A dosis de 5 mg/kg en perfusión intravenosa (2-3 horas), repetida a las 2 y 6 semanas (total 3 dosis), se ha mostrado significativamente superior al placebo tanto en la curación de todas las fístulas que tuviera el paciente (55% frente al 13%) como en la disminución del 50% o más del número de fístulas activas (68% frente al 26%)<sup>98</sup>. Otros estudios, no controlados, han puesto de manifiesto cifras de respuestas completas del 25-69% y parciales del 20-50%. Sin embar-

go, estos resultados pueden ser confusos y no comparables porque los criterios de "respuesta completa" o "respuesta parcial" no son los mismos en todos ellos.

No se han encontrado factores clínicos o bioquímicos predictivos de respuesta o no al infliximab<sup>99-101</sup>, sin embargo parece que las fístulas rectovaginales responden peor<sup>102</sup> y su uso no está indicado en pacientes con estenosis. La mayoría de pacientes responden tras la primera o segunda dosis, y la mediana de respuesta está en torno a los 4 meses. A partir de esta fecha las recidivas aumentan hasta alcanzar el 90% al cabo de un año. Esta recidiva con el tratamiento convencional de 3 dosis, unido al hecho de que el infliximab es una eficaz terapia de mantenimiento en la enfermedad de Crohn sin fístulas, motivó un ensayo clínico placebo-control, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, para evaluar la eficacia de infliximab como tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II)<sup>103</sup>. En este estudio, 195 pacientes que habían respondido al tratamiento inicial con infliximab (3 dosis a las 0, 2 y 6 semanas) y 87 pacientes que no habían respondido fueron aleatorizados a recibir bien placebo o bien 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, a partir de la semana 14 y hasta la 54 (5 dosis más). Aunque la lectura de los resultados es compleja, la principal conclusión del ensayo es que los pacientes que responden al tratamiento de "inducción" (3 dosis) con infliximab, prolongan la respuesta al tratamiento de forma significativa cuando reciben una nueva dosis cada 8 semanas durante un año (54 semanas) respecto a los que reciben placebo (mediana de tiempo de pérdida de respuesta de 40 semanas en el grupo control frente a 14 semanas en el grupo placebo). Por otra parte, esta prolongación del tratamiento no aumenta la tasa de complicaciones y reacciones adversas descritas con el uso de infliximab. Aunque este ensayo tiene muchos otros puntos interesantes a considerar, (un 67% de pacientes que respondieron a la inducción y fueron aleatorizados a placebo, cuando recayeron respondieron de nuevo al tratamiento; un 57% de pacientes que no respondieron a la dosis de 5 mg/kg lo hicieron al doblar la dosis, etc.) tendremos que esperar a nuevos trabajos

basados en la práctica clínica para poder definir mejor el papel del tratamiento de mantenimiento con infliximab en los pacientes con enfermedad de Crohn perianal.

Por último, debemos considerar que aunque la respuesta clínica a infliximab sea prometedora, en un elevado porcentaje de pacientes con respuesta completa persiste la enfermedad fistulosa cuando se examinan con técnicas de imagen, ecografía o resonancia magnética<sup>53,54</sup>, lo que unido a la alta tasa de recidiva tras el tratamiento de inducción indica que el infliximab al controlar la respuesta inflamatoria de la enfermedad controla el drenaje de las fístulas pero no es capaz de cerrar los trayectos epitelizados.

En general, en la enfermedad perianal se indica el tratamiento con infliximab en los pacientes que no responden al tratamiento con antibióticos ni con inmunosupresores. No obstante, la alta recurrencia tras la inducción lleva a pensar que, por un lado, habrá que ensayar terapias combinadas (con inmunosupresores<sup>104</sup>, con colocación de sedales<sup>105,106</sup>) para intentar mejorar los resultados y que, por otro, hoy por hoy el infliximab en modo alguno ha desplazado a la cirugía en el tratamiento de las fístulas en la enfermedad de Crohn perianal<sup>107,108</sup>.

Los efectos secundarios descritos en el tratamiento con infliximab incluyen reacciones con la infusión, reacciones de hipersensibilidad, infecciones oportunistas (especialmente tuberculosis que debe ser descartada antes de iniciar el tratamiento), formación de anticuerpos antiquméricos y anti-DNA de doble cadena, y en raros casos, lupus inducido<sup>93,109,110</sup>.

La eficacia de infliximab se ha demostrado también en las complicaciones del reservorio ileoanal (reservoritis, fístulas...) en pacientes con enfermedad de Crohn a quienes se realizó el reservorio con otro diagnóstico; se han comunicado respuestas iniciales completas en hasta un 62% de los pacientes, pero no hay estudios controlados<sup>111,112</sup>.

### Otros tratamientos

Algunos fármacos - como el metotrexato<sup>113,114</sup>, el micofenolato mofetil<sup>115</sup>, la talido-

mida<sup>116</sup>, el CDP571<sup>117</sup>, el oxígeno hiperbárico<sup>118,119</sup>, las dietas elementales y la nutrición parenteral<sup>120</sup>, etc, han sido utilizados en la enfermedad de Crohn fistulizante refractaria a otros tratamientos. Aunque en algunos casos ha habido buenos resultados, no existen en la actualidad ensayos clínicos suficientes para apoyar su uso rutinario.

### Tratamiento quirúrgico

La variedad de lesiones perianales, la diferente severidad con que se pueden presentar, la frecuencia con la que coexisten lesiones distintas, la diferente respuesta al tratamiento médico, y las implicaciones que en la evolución de la enfermedad puede tener la afectación concomitante de intestino delgado, colon y recto, hace que sea muy difícil establecer unos principios quirúrgicos que se puedan aplicar de forma sistemática; por el contrario, se habrá de individualizar cada caso y en función de un gran número de variables decidir cual puede ser la mejor opción quirúrgica para un determinado paciente.

El rango de opciones quirúrgicas en la enfermedad de Crohn perianal va desde el simple drenaje de abscesos hasta la proctectomía; no obstante, de forma global, las podemos agrupar en cinco categorías:

- Tratamiento quirúrgico electivo de lesiones simples
- Tratamiento quirúrgico urgente de la sepsis perianal
- Tratamientos quirúrgicos "puente" para delimitar daños
- Tratamientos quirúrgicos definitivos
- Tratamiento quirúrgico de la enfermedad intestinal concomitante

### Cirugía electiva de lesiones simples

*Colgajos cutáneos.* Tienen un curso benigno y excepcionalmente precisarán cirugía. Sólo en casos en que dificulten seriamente la higiene local estará indicada su exéresis bajo anestesia local<sup>18</sup>.

*Fisura anal.* Muy frecuentemente son asintomáticas<sup>1,21,22</sup> y más del 80% curan espontáneamente<sup>22,26</sup>. En los casos en que provocan dolor intenso, tras descartar complicaciones infecciosas añadidas (absceso,

fístula) se instaurará tratamiento médico conservador. El papel de la nitroglicerina, el diltiacén, la toxina botulínica, y otros tratamientos encaminados a disminuir el tono esfinteriano, no está bien establecido en los pacientes con fisura anal y enfermedad de Crohn. Sólo si las medidas conservadoras fracasan se planteará tratamiento quirúrgico. La esfinterotomía lateral interna es la técnica de elección en estos casos<sup>24,121-123</sup>. La fisurectomía está contraindicada.

**Estenosis.** En los casos de estenosis cortas o anulares que provoquen sintomatología, la dilatación digital o con tallos de Hegar será efectiva en la mayoría de casos<sup>7,18,124-126</sup>. Con frecuencia serán necesarias dilataciones repetidas. Excepcionalmente en estenosis largas y severas será necesaria una proctectomía<sup>124,127</sup>.

**Lesiones concomitantes.** En casos de hidrosadenitis supurativas se puede realizar exéresis en las fases no activas, cerrando siempre las heridas<sup>128</sup>. Si se presentan abscesificadas precisarán drenaje.

**Otras consideraciones.** Las hemorroides sintomáticas, aunque muy poco frecuentes en la enfermedad de Crohn, deben tratarse de forma conservadora. La hemorroidectomía está contraindicada en estos pacientes por la posibilidad de desencadenar complicaciones a nivel perianal como falta de cicatrización, estenosis residuales, o sepsis severas que un elevado porcentaje pueden abocar en una proctectomía<sup>12,17,18,39</sup>.

### ***Cirugía urgente de la sepsis perianal***

El procedimiento quirúrgico más frecuente es la incisión y drenaje de un absceso<sup>2,7,121,126,129</sup>. En ocasiones la ecografía endoanal intraoperatoria puede ayudar a localizarlos si son poco evidentes a la exploración<sup>44</sup>. Es aconsejable asociar tratamiento antibiótico. El objetivo, que no es otro que solucionar el cuadro séptico, no debe hacer olvidar la importancia de no dañar los esfínteres.

Si tras la incisión y drenaje de un absceso se puede poner de manifiesto la existencia de una fístula identificando el orificio interno, estará indicada, independientemente del tipo de fístula pero más si cabe si ésta es compleja, la colocación de un sedal a lo largo del trayecto, anudado de forma laxa,

que además de permitir un correcto drenaje del absceso evitará la formación de nuevas colecciones<sup>2,15,32,130-136</sup>. Por otra parte, en caso de que posteriormente se plantee realizar una cirugía electiva de dicha fístula, tener el trayecto identificado será de una ayuda inestimable cualquiera que sea la técnica que se vaya a utilizar. Debemos comentar no obstante, que no siempre es posible identificar el orificio fistuloso interno en el transcurso del drenaje de un absceso, y aun identificándolo, tutorizar el trayecto puede ser una empresa difícil en la que se puede producir iatrogenia creando nuevos trayectos. Por tanto, aunque se debe intentar, no se debe insistir en colocar un sedal si la tutorización del trayecto no se consigue con maniobras suaves.

La gravedad de la enfermedad perianal por abscesos múltiples, profundos, o por una proctitis severa acompañante, condiciona en ocasiones una mala evolución del cuadro séptico tras el drenaje. En estas condiciones la derivación fecal mediante un estoma, preferentemente una ileostomía, puede hacerse necesaria a fin de controlar la sepsis<sup>137</sup>.

### ***Cirugías "puente" para delimitar daños***

Tras el drenaje de abscesos perianales es habitual que queden establecidas, si no lo estaban ya, una o varias fístulas. Éstas pueden responder a tratamiento médico, pero una solución "puente" en casos en que no haya habido respuesta y antes de valorar con cautela la posibilidad de cirugía definitiva, es como ya se ha comentado, la colocación de un sedal laxo a lo largo del trayecto fistuloso, que sirva de drenaje a la fístula y evite la formación de colecciones. La eficacia de esta medida en el control del dolor y la sepsis ha sido ampliamente contrastada independientemente del tipo de fístula en que se coloque<sup>2,15,32,130-136</sup>. Al evitar el desarrollo de nuevos abscesos, evita también la necesidad de realizar nuevas incisiones y drenajes, con el consiguiente beneficio para el mantenimiento de una correcta función esfinteriana. No está claro cuánto tiempo ha de mantenerse el sedal colocado, pues es frecuente que tras su retirada las fístulas recidiven y se desarrollen nuevos abscesos, posibilidad que aumenta con el paso del

tiempo<sup>2,32,136</sup>. Es por eso que hay autores que optan por mantener estos sedales de forma indefinida, especialmente en pacientes con fistulas complejas.

En casos de enfermedad perianal extensa, o con proctitis asociada, es posible que los sedales no controlen de forma eficaz la sintomatología del paciente o el desarrollo de complicaciones. En estos casos la realización de un estoma derivativo, preferentemente ileostomía, puede ser también un tratamiento "puente" que mejore la sintomatología y haga remitir el proceso inflamatorio para intentar con posterioridad una cirugía definitiva<sup>138</sup>. Sin embargo, aunque las remisiones que se obtienen con la derivación son altas (80-90%), es posible que este recurso deba ser abandonado pues existen numerosos estudios que demuestran que la continuidad intestinal no será restaurada en la mayoría de estos pacientes (80-90%) y que muchos acabarán sometidos tarde o temprano a una proctectomía<sup>137,139-144</sup>. No obstante en estos casos, la derivación fecal puede ofrecer la ventaja de una proctectomía posterior en condiciones más favorables al haberse eliminado con el estoma la sepsis y el proceso inflamatorio local, lo que podría disminuir la alta incidencia (hasta un 30%) de sinus perineales<sup>145</sup>.

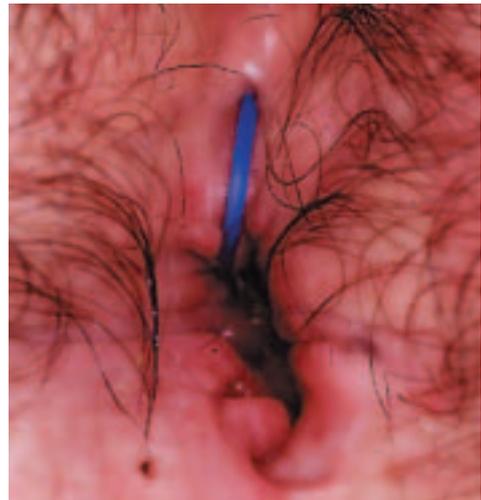
### **Cirugía definitiva**

Como se ha visto la cirugía electiva está bien definida en lesiones simples (colgajos, fisuras...). Sin embargo con las fistulas, la elección de una cirugía definitiva es un tema controvertido, y antes de plantearla será imprescindible asegurar dos hechos fundamentales: la no afectación del recto por la enfermedad inflamatoria y la inactividad de la enfermedad a nivel intestinal<sup>18</sup>. El antecedente de cirugías previas que hayan podido dejar secuelas anatómicas y/o funcionales en el aparato esfinteriano, y que pueden incrementar la dificultad técnica de una nueva cirugía, es otro hecho importante a considerar antes de decidir la realización de un nuevo procedimiento quirúrgico.

Las fistulas sencillas, con un único orificio externo, un trayecto bajo (subcutáneas, interesfinterianas, transesfinterianas bajas), y sin proctitis asociada, pueden ser tratadas mediante fistulotomía, abriendo

el trayecto fistuloso en toda su longitud. Las tasas de curación iniciales van desde el 27 al 95%, y las de recidiva tras haber curado inicialmente del 5 al 41%<sup>6,14,15,32,33,39,146-151</sup> (Tabla 3). Sin embargo, puede haber problemas más o menos leves de incontinencia hasta en el 21% de los pacientes<sup>15,32</sup>. Si existe proctitis activa la tasa de éxito de la fistulotomía es inferior al 30%<sup>152</sup>, y la curación de la herida puede ser muy tórpida, pudiendo incluso llegarse a una proctectomía entre el 9 y el 29% de los casos<sup>15,30,32,146-148,150</sup>, por lo que en estas condiciones, la colocación de un sedal laxo es la mejor opción para la mayoría de autores. La fistulotomía tampoco debe realizarse en caso de fistulas bajas cuando se identifican durante el drenaje de un absceso perianal. En estas condiciones de sepsis local el sedal laxo ha de ser nuevamente el tratamiento de elección.

En el caso de fistulas complejas, la afectación concomitante del recto por la enfermedad inflamatoria es un hecho muy frecuente, por lo que la colocación de sedales laxos es la mejor opción quirúrgica<sup>153,154</sup> (Figs. 4 y 5); evita el desarrollo de abscesos, evita heridas quirúrgicas amplias, preserva la función esfinteriana, y retrasa la necesidad de medidas más agresivas como el estoma derivativo o la proctectomía<sup>32,135</sup>.



**Figura 4.** Tratamiento con sedal de fístula en una paciente con enfermedad de Crohn e incontinencia asociada.



**Figura 5.** Fístulas perianales múltiples; tratamiento con sedales laxos a través de los trayectos fistulosos.



**Figura 6.** Colgajo de avance como tratamiento de una fístula en una enferma de Crohn.

Dada la elevada recidiva de las fístulas tras la retirada de los sedales a pesar de asociar tratamiento médico, en muchos casos habrá que considerar su uso de forma permanente<sup>2,32,136</sup>.

La fistulectomía con colgajo de avance endorrectal (Fig. 6) es una alternativa al

sedal laxo siempre que no haya proctitis asociada, habiéndose comunicado buenos resultados en el 50-80% de los casos, con recurrencias en el 20-50% de los pacientes<sup>155-157</sup> (Tabla 3). El colgajo rectal en man-

**Tabla 3.** Resultados de distintas técnicas en el tratamiento de las fístulas perianales en pacientes con enfermedad de Crohn.

Técnica / Estudio	Pacientes	Curación	Recidiva
<i>Fistulotomía en fístulas perianales bajas</i>			
Marks y col. <sup>14</sup>	32	25 (78%)	—
Hobbiss y col. <sup>141</sup>	20	18 (90%)	22%
Levien y col. <sup>142</sup>	46	29 (63%)	41%
Fuhrman y col. <sup>143</sup>	19	18 (95%)	—
Morrison y col. <sup>39</sup>	17	16 (94%)	13%
Williams y col. <sup>15</sup>	41	38 (93%)	—
Winter y col. <sup>144</sup>	26	22 (85%)	14%
Williamson y col. <sup>33</sup>	26	7 (27%)	—
McKee y col. <sup>145</sup>	34	21 (62%)	18%
Scott y col. <sup>32</sup>	27	22 (81%)	—
Platell y col. <sup>6</sup>	44	40 (91%)	5%
Michelassi y col. <sup>146</sup>	33	27 (82%)	—
<i>Sedal laxo en fístulas perianales complejas</i>			
Williams y col. <sup>128</sup>	23	3 (13%)	0
Pearl y col. <sup>130</sup>	21	21 (100%)	0
Sugita y col. <sup>127</sup>	21	8 (38%)	0
Scott y col. <sup>32</sup>	27	23 (85%)	15%
Sangwan y col. <sup>2</sup>	24	22 (92%)	63%
Faucheron y col. <sup>129</sup>	41	11 (27%)	—
<i>Colgajo de avance transanal en fístulas perianales complejas</i>			
Makowiec y col. <sup>150</sup>	20	16 (80%)	20%
Joo y col. <sup>151</sup>	26	19 (73%)	27%
Robertson y col. <sup>152</sup>	6	3 (50%)	50%

guito también ha sido descrito en el tratamiento de fístulas complejas en la enfermedad de Crohn, con un 62% de curación<sup>158</sup>. Sin embargo, el fracaso de la técnica puede acabar en proctectomía en un porcentaje elevado de casos.

El tratamiento de las fístulas rectovaginales sigue los mismos principios que las fístulas perianales. La mayoría son bajas, anovaginales, y en los pocos casos en que ocasionan clínica puede realizarse una fistulotomía<sup>17,159,160</sup>. Para las fístulas rectovaginales se han utilizado distintos procedimientos como el cierre primario<sup>17,161,162</sup>, colgajo de avance endorrectal<sup>151,155,163,164</sup>, colgajo de avance en mango<sup>165,166</sup>, colgajos anocutáneos<sup>164</sup> y colgajos de avance transvaginal<sup>167,168</sup>. Las tasas de éxito oscilan entre el 25 y el 93%. En caso de fístulas recidivadas puede ser necesaria la interposición muscular, gracilis, recto anterior<sup>169</sup>, pero hay que considerar que tras cada recidiva la posibilidad de acabar precisando una proctectomía se incrementa, por lo que si la sintomatología es leve el tratamiento conservador puede ser la mejor opción. La derivación fecal puede asegurar una mayor tasa de éxito tras estas técnicas<sup>167</sup>. Los sedales no son una técnica adecuada en la fístulas rectovaginales. En general, al igual que en el resto de fístulas, la coexistencia de enfermedad rectal debe contraindicar la realización de colgajos.

Los pacientes con un reservorio ileoanal que desarrollan una enfermedad de Crohn tienen un riesgo elevado de formación de fístulas y fallo del reservorio<sup>34-37</sup>. Si no existe enfermedad pueden intentarse procedimientos locales, un avance del reservorio, o interposición de colgajos musculares. Si existe enfermedad el reservorio será finalmente resecaado en un 48% de los pacientes<sup>34-37</sup>.

La ablación con láser<sup>170</sup>, la inyección de adhesivos de fibrina<sup>171</sup> o de infliximab<sup>172</sup> en los trayectos fistulosos, el factor estimulante de colonias de granulocitos<sup>173</sup>, incluso el trasplante autólogo de células madre<sup>174</sup>, son otros tratamientos "médico-quirúrgicos" que han sido utilizados en el tratamiento de las fístulas perianales y rectovaginales en la enfermedad de Crohn. Sin

embargo no existen todavía ensayos clínicos que puedan avalar su uso rutinario.

Finalmente, un 10-20% de pacientes con enfermedad de Crohn perianal precisarán una proctectomía (o proctocolectomía) con estoma definitivo<sup>13,15,59,133,134,147</sup>. La sepsis perianal grave refractaria al tratamiento médico o a medidas quirúrgicas más conservadoras, las úlceras rectales con gran destrucción tisular, las estenosis rectales severas, o cualquier enfermedad perianal asociada a proctitis severa, con sintomatología rectal, tenesmo, urgencia, incontinenencia, etc, rebelde a tratamiento, son condiciones que se van a beneficiar únicamente de la resección del recto<sup>13,15,59,133,134,147</sup>. La proctocolectomía será la técnica de elección cuando existe una proctocolitis con enfermedad perianal grave, pero probablemente también sea la mejor opción cuando existe una pancolitis con enfermedad perianal aunque el recto no esté afectado, pues la morbilidad asociada al remanente rectal es elevada<sup>175</sup>.

El uso creciente de sedales laxos, y los nuevos avances en el tratamiento médico como el infliximab en terapias de mantenimiento, probablemente consigan reducir las tasas de proctectomía en la enfermedad de Crohn en un futuro próximo.

### ***Cirugía de la enfermedad intestinal concomitante***

Parece comprobado que la resección de la enfermedad de Crohn a nivel intestinal, sobre todo si se extirpa toda la enfermedad, mejora y cura la enfermedad perianal hasta en un 50% de los casos<sup>29</sup>. Igualmente, la recurrencia de la enfermedad perianal tras resección del Crohn enteral es muy superior si existe también recurrencia intestinal que si ésta no se produce<sup>9</sup>. No obstante la enfermedad perianal por sí sola no es una indicación para realizar una resección proximal.

### ***Tratamiento combinado médico-quirúrgico***

Aunque ya se ha comentado, es importante resaltar que habitualmente el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal no es médico o quirúrgico, sino que ambos tratamientos han de combinarse

**Tabla 4.** Tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn perianal. Resumen.

Entidad	Opción quirúrgica
Colgajos cutáneos	Tratamiento conservador Cirugía de forma excepcional
Hemorroides	Contraindicada la cirugía
Fisuras	Pocas veces requieren cirugía Esfinterotomía lateral interna en casos selectos
Estenosis	Dilatación
Abscesos	Drenaje Intentar colocar un sedal laxo
Fístulas sencillas	Fistulotomía ( <i>si no hay proctitis</i> ) Sedal laxo
Fístulas complejas	Sedales laxos Colgajo de avance endorrectal ( <i>si no hay proctitis</i> ) Otros colgajos
Fístulas rectovaginales	Colgajos de avance ( <i>si no hay proctitis</i> ) (endorrectal, en manguito, anocutáneo, vaginal) Cierre primario
Sepsis perianal grave	Ileostomía de derivación
Úlceras con importante destrucción tisular	Proctectomía
Proctitis severa	Proctectomía
Estenosis severa	Proctectomía

para conseguir los mejores resultados. En algunos casos habrán de aplicarse simultáneamente (abscesos en que se combinará el drenaje quirúrgico con tratamiento antibiótico, fístulas activas que se beneficiarán de combinar tratamiento médico con colocación de sadales, etc), mientras que en otros el tratamiento médico permitirá conseguir las mejores condiciones para llevar a cabo una cirugía definitiva (ya se ha comentado cómo por ejemplo, es imprescindible tratar la actividad intestinal o la proctitis, si existen, antes de plantear una cirugía definitiva a nivel perianal).

Por último y como conclusión, reiterar el hecho de que la enfermedad de Crohn perianal exige, como pocas otras patologías, abordar cada paciente de forma individualizada, para que en función del tipo de lesión o lesiones que presente, la gravedad de las mismas, el antecedente de cirugías previas, el estado de la función esfinteriana, la posible afectación intestinal y rectal concomitante, la respuesta a tratamientos previos, o el impacto que la enfermedad tiene sobre la calidad de vida del paciente, podamos tomar las decisiones terapéuticas más apropiadas para cada enfermo.

## BIBLIOGRAFÍA

- HUGHES LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978; 71: 644-651.
- SANGWAN YP, SCHOETZ DJJR, MURRAY JJ, ROBERTS PL, COLLER JA. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 529-535.
- LOCKHART-MUMMERY HE. Symposium. Crohn's disease: anal lesions. *Dis Colon Rectum* 1975; 18: 200-202.
- MCCLANE SJ, ROMBEAU JL. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 169-183.
- WILLIAMS DR, COLLER JA, CORMAN ML, NUGENT FW, VEIDENHEIMER MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 22-24.
- PLATELL C, MACKAY J, COLLOPY B, FINK R, RYAN P, WOODS R. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 5-9.
- LOCKHART-MUMMERY HE. Anal lesions in Crohn's disease. *Br J Surg* 1985; 72 (Suppl): S95-S96.
- RANKIN GB, WATTS HD, MELNYK CS, KELLEY ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and

- perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914-920.
9. HEUMAN R, BOLIN T, SJODAHL R, TAGESSON C. The incidence and course of perianal complications and arthralgia after intestinal resection with restoration of continuity for Crohn's disease. *Br J Surg* 1981; 68: 528-530.
  10. HUGHES LE. Clinical classification of perianal Crohn's diseases. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-932.
  11. ARMUZZI A, AHMAD T, LING KL, DE SILVA A, CULLEN S, VAN HEEL D y col. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52: 1133-1139.
  12. JEFFERY PJ, PARKS AG, RITCHIE JK. Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1977; i: 1084-1085.
  13. WOLFF BG, CULP CE, BEART RWJR, ILSTRUP DM, READY RL. Anorectal Crohn's disease. A long-term perspective. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 709-711.
  14. MARKS CG, RITCHIE JK, LOCKHART-MUMMERY HE. Anal fistulas in Crohn's disease. *Br J Surg* 1981; 68: 525-527.
  15. WILLIAMS JG, ROTHENBERGER DA, NEMER FD, GOLDBERG SM. Fistula-in-ano in Crohn's disease. Results of aggressive surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 378-384.
  16. KEIGHLEY MRB, WILLIAMS NS. *Surgery of the Anus, Rectum, and Colon*. WB Saunders: London, 1993.
  17. RADCLIFFE AG, RITCHIE JK, HAWLEY PR, LENNARD-JONES JE, NORTHOVER JM. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 94-99.
  18. KEIGHLEY MR, ALLAN RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 104-107.
  19. KY A, SOHN N, WEINSTEIN MA, KORELITZ BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 992-996.
  20. CHURCH JM, WEAKLEY FL, FAZIO VW, SEBEK BA, ACHKAR E, CARWELL M. The relationship between fistulas in Crohn's disease and associated carcinoma. Report of four cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 361-366.
  21. FIELDING JF. Perianal lesions in Crohn's disease. *J R Coll Surg Edinb* 1972; 17: 32-37.
  22. BUCHMANN P, KEIGHLEY MR, ALLAN RN, THOMPSON H, ALEXANDER-WILLIAMS J. Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am J Surg* 1980; 140: 642-644.
  23. ALEXANDER-WILLIAMS J, BUCHMANN P. Perianal Crohn's disease. *World J Surg* 1980; 4: 203-208.
  24. FLESHNER PR, SCHOETZ DJJR, ROBERTS PL, MURRAY JJ, COLLIER JA, VEIDENHEIMER MC. Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1137-1143.
  25. SWEENEY JL, RITCHIE JK, NICHOLLS RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 56-57.
  26. ALLAN A, KEIGHLEY MRB. Management of perianal Crohn's disease. *World J Surg* 1988; 12: 198-202.
  27. PARKS AG, GORDON PH, HARDCASTLE JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
  28. WILLIAMS JG, HUGHES LE. Abdominoperineal resection for severe perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 402-407.
  29. BERGSTRAND O, EWERTH S, HELLERS G, HOLMSTROM B, ULLMAN J, WALLBERG P. Outcome following treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Acta Chir Scand Suppl* 1980; 500: 43-44.
  30. HALME L, SAINIO AP. Factors related to frequency, type, and outcome of anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 55-59.
  31. HELLERS G, BERGSTRAND O, EWERTH S, HOLMSTROM B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525-527.
  32. SCOTT HJ, NORTHOVER JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1039-1043.
  33. WILLIAMSON PR, HELLINGER MD, LARACH SW, FERRARA A. Twenty-year review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 389-392.
  34. SAGAR PM, DOZOIS RR, WOLFF BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 893-898.
  35. KEIGHLEY MR. The final diagnosis in pouch patients for presumed ulcerative colitis may change to Crohn's disease: patients should be warned of the consequences. *Acta Chir Yugosl* 2000; 47: 27-31.
  36. HYMAN NH, FAZIO VW, TUCKSON WB, LAVERY IC. Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 653-657.
  37. BRAVEMAN JM, SCHOETZ DJ, MARCELLO PW, ROBERTS PL, COLLIER JA, MURRAY JJ y col. The fate of the ileal pouch in patients developing

- Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1613-1619.
38. ALEXANDER-WILLIAMS J. Surgical treatment of perianal Crohn's diseases: the case for conservative treatment. En: *Surgery of Inflammatory Bowel Disorders*. Eds. Lee ECG, Nolan DJ. Churdhill Livingstone, 1987: 180-183.
  39. MORRISON JG, GATHRIGHT JBJR, RAY JE, FERRARI BT, HICKS YC, TIMMCKE AE. Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 492-496.
  40. CHAIKHOUNI A, REGUEYRA FI, STEVENS JR. Adenocarcinoma in perianal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 639-643.
  41. KORELITZ BI. Carcinoma arising in Crohn's disease fistulae: another concern warranting another type of surveillance. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2337-2339.
  42. WONG NA, SHIRAZI T, HAMER-HODGES DW, CORFIELD AP, LESSELLS AM. Adenocarcinoma arising within a Crohn's related anorectal fistula: a form of anal gland carcinoma? *Histopathology* 2002; 40: 302-304.
  43. KULAYLAT MN, GALLINA G, BEM J, ZEID M. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 826-828.
  44. SOLOMON MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 222-226.
  45. CHO DY. Endosonographic criteria for an internal opening of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 515-518.
  46. ORSONI P, BARTHET M, PORTIER F, PANUEL M, DESJEU A, GRIMAUD JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86: 1093-1094.
  47. YEE LF, BIRNBAUM EH, READ TE, KODNER IJ, FLESHMAN JW. Use of endoanal ultrasound in patients with rectovaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1057-1064.
  48. SOLOMON MJ, MCLEOD RS, COHEN EK. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 546-551.
  49. POEN AC, FELT-BERSMA RJ, CUESTA MA, MEUWISSEN GM. Vaginal endosonography of the anal sphincter complex is important in the assessment of faecal incontinence and perianal sepsis. *Br J Surg* 1998; 85: 359-363.
  50. BORLEY NR, MORTENSEN NJ, JEWELL DP. MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 231-233.
  51. MORRIS J, SPENCER JA, AMBROSE NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *Radiographics* 2000; 20: 623-635.
  52. SCHWARTZ DA, WIERSEMA MJ, DUDIACK KM, FLETCHER JG, CLAIN JE, TREMAINE WJ y col. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072.
  53. 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. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39-45; discussion 45-46.
  54. VAN ASSCHE G, VANBECKEVOORT D, BIELEN D, COREMANS G, AERDEN I, NOMAN M y col. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 332-339.
  55. BELL SJ, HALLIGAN S, WINDSOR AC, WILLIAMS AB, WIESEL P, KAMM MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 387-393.
  56. LOFTUS EV. Imaging and therapy for perianal Crohn's disease: On the right track? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 89-90.
  57. IRVINE EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32.
  58. LICHTENSTEIN GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1132-1147.
  59. BASU A, WEXNER SD. Perianal Crohn's disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 197-206.
  60. KLOTZS U, MAIER K, FISCHER C, HEINKEL K. Therapeutic efficacy of sulphasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med* 1980; 303: 1499-1502.
  61. PRESENT DH. Perianal fistula. En: *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. Bayless-Hanauer, eds. London: B.C. Decker Inc 2001: 395-400.
  62. URSING B, KAMME C. Metronidazole for Crohn's disease. *Lancet* 1975; i: 775-777.
  63. BERNSTEIN LH, FRANK MS, BRANDT LJ, BOLEY SJ. Healing of perineal Crohn's disease with

- metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-365.
64. SCHNEIDER MU, STROBEL S, RIEMANN JF, DEMLING L. Treatment of Crohn's disease with metronidazole. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1126-1129.
65. JAKOBOVITS J, SCHUSTER MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 533-540.
66. SCHNEIDER MU, LAUDAGE G, GUGGENMOOS-HOLZMANN I, RIEMANN JF. Metronidazole in the treatment of Crohn disease. Results of a controlled randomized prospective study. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1724-1730.
67. BRANDT LJ, BERNSTEIN LH, BOLEY SJ, FRANK MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83: 383-387.
68. BRANDT LJ, BERNSTEIN LH, BOLEY SJ, FRANK MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83: 383-387.
69. STAHLBERG D, BARANY F, EINARSSON K, URSING B, ELMQVIST D, PERSSON A. Neurophysiologic studies of patients with Crohn's disease on long-term treatment with metronidazole. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 219-224.
70. TURUNEN U, FARKKILA M, VALTONEN V. Long-term outcome of ciprofloxacin treatment in severe perianal or fistulous Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104: A793.
71. WOLF JL. Ciprofloxacin may be useful in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; A212.
72. PRANTERA C, KOHN A, ZANNONI F. Metronidazole plus ciprofloxacin in the treatment of active refractory Crohn's disease: results of an open study. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 79-88.
73. PRESENT DH, KORELITZ BI, WISCH N, GLASS JL, SACHAR DB, PASTERNAK BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-987.
74. KLEIN M, BINDER HJ, MITCHELL M, AARONSON R, SPIRO H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology* 1974; 66: 916-922.
75. ROSENBERG JL, LEVIN B, WALL AJ, KIRSNER JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721-726.
76. RHODES J, BAINTON D, BECK P, CAMPBELL H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 1273-1276.
77. WILLOUGHBY JM, BECKETT J, KUMAR PJ, DAWSON AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944-947.
78. 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.
79. PRESENT DH, MELTZER SJ, KRUMHOLZ MP, WOLKE A, KORELITZ BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-649.
80. HANAUER SB, SMITH MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 646-649.
81. PRESENT DH, LICHTIGER S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 374-380.
82. O'NEILL J, PATHMAKANTHAN S, GOH J. Cyclosporine A induces remission in fistulous Crohn's disease but relapse occurs upon cessation of treatment. *Gastroenterology* 1997; 112: A1056.
83. HINTERLEITNER TA, PETRISCH W, AICHBICHLER B, FICKERT P, RANNER G, KREIS GJ. Combination of cyclosporine and prednisolone for perianal fistulas in Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 603-608.
84. EGAN LJ, SANDBORN WJ, TREMAINE WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 442-448.
85. GURUDU SR, GRIFFEL LH, GIALANELLA RJ, DAS KM. Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: short-term and long-term results. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 151-154.
86. GARCÍA-PLANELLA E, DOMENECH E, CABRE E, BERNAL MI, GASSULL MA. Intravenous cyclosporine A in the treatment of refractory Crohn's disease. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 610-612.
87. SANDBORN W. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48-63.
88. SANDBORN WJ, PRESENT DH, ISAACS KL, WOLF DC, GREENBERG E, HANAUER SB y col. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-388.
89. LOWRY PW, WEAVER AL, TREMAINE WJ, SANDBORN WJ. Combination therapy with oral

- tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 239-245.
90. SANDBORN WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 876-879.
  91. FELLERMANN K, LUDWIG D, STAHL M, DAVID-WALEK T, STANGE EF. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93: 1860- 1866.
  92. CASSON DH, ELTUMI M, TOMLIN S, WALKER-SMITH JA, MURCH SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perianal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436-440.
  93. TARGAN SR, HANAUER SB, VAN DEVENTER SJ, MAYER L, PRESENT DH, BRAAKMAN T y col. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
  94. SANDBORN WJ, HANAUER SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 119-133.
  95. BRAEGGER CP, NICHOLLS S, MURCH SH, STEPHENS S, MACDONALD TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992; 339: 89-91.
  96. MURCH SH, BRAEGGER CP, WALKER-SMITH JA, MACDONALD TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1705-1709.
  97. KAM L, TARGAN S. Infliximab and Croan's disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 1998; 1: 67-72.
  98. PRESENT DH, RUTGEERTS P, TARGAN S, HANAUER SB, MAYER L, VAN HOGZAND RA y col. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
  99. FEFFERMAN D, LODHAVIA P, REINERT S y col. Smoking, age, duration of disease, gender, and other clinical factors do not predict response to infliximab in Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2001; 120: A619.
  100. LOUIS E, VERMIERE S, RUTGEERTS P y col. Are systemics inflammatory markers useful in the prediction of response to infliximab in Crohn's disease? *Gastroenterology* 2001; 120: A622.
  101. LUNA-CHADID M, PÉREZ CALLE JL, MENDOZA JL, VERA MI, BERMEJO AF, SÁNCHEZ F y col. Predictors of response to infliximab in patients with fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 379-381; discussion 382-384.
  102. PARSİ MA, LASHNER BA, ACHKAR JP, CONNOR JT, BRZEZINSKI A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 445-449.
  103. SANDS BE, ANDERSON FH, BERNSTEIN CN, CHEY WY, FEAGAN BG, FEDORAK RN y col. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
  104. OCHSENKUHN T, GOKE B, SACKMANN M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2022-2025.
  105. TOPSTAD DR, PANACCIONE R, HEINE JA, JOHNSON DRE, MACLEAN AR, BUIE WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 577-583.
  106. REGUEIRO M, MARDINI H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 98-103.
  107. PORITZ LS, ROWE WA, KOLTUN WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 771-775.
  108. MCNAMARA DA, BROPHY S, HYLAND JM. Perianal Croan's disease and infliximab therapy. *Surgeon* 2004; 2: 258-263.
  109. HANAUER SB. Safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Supl 4): 16-22.
  110. COLOMBEL JF, LOFTUS EV JR, TREMAINE WJ, EGAN LJ, HARMSEN WS, SCHLECK CD y col. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
  111. RICART E, PANACCIONE R, LOFTUS EV, TREMAINE WJ, SANDBORN WJ. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology* 1999; 117: 429-432.
  112. COLOMBEL JF, RICART E, LOFTUS EVJR, TREMAINE WJ, YOUNG-FADOK T, DOZOIS EJ y col. Management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2239-2244.

113. KOZAREK RA, PATTERSON DJ, GELFAND MD, BOTOMAN VA, BALL TJ, WILSKE KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-356.
114. FEAGAN BG, ROCHON J, FEDORAK RN, IRVINE EJ, WILD G, SUTHERLAND L y col. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
115. FICKERT P, HINTERLEITNER TA, WENZL HH, AICHBICHLER BW, PETRITSCH W. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2529-2532.
116. EHRENPREIS ED, KANE SV, COHEN LB, COHEN RD, HANAUER SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271-1277.
117. SANDBORN WJ, FEAGAN BG, HANAUER SB, PRESENT DH, SUTHERLAND LR, KAMM MA y col. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 120: 1330-1338.
118. COLOMBEL JF, MATHIEU D, BOUAULT JM, LESAGE X, ZAVADIL P, QUANDALLE P y col. Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 609-614.
119. BRADY CE III, COOLEY BJ, DAVIS JC. Healing of severe perineal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology* 1989; 97: 756-760.
120. CALAM J, CROOKS PE, WALKER RJ. Elemental diets in the management of Crohn's perianal fistulae. *J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 4-8.
121. SOHN N, KORELITZ BI, WEINSTEIN MA. Anorectal Crohn's disease: definitive surgery for fistulas and recurrent abscesses. *Am J Surg* 1980; 139: 394-397.
122. SWEENEY JL, RITCHIE JK, NICHOLLS RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 56-57.
123. FLESHNER PR, SCHOETZ DJ JR, ROBERTS PL, MURRAY JJ, COLLIER JA, VEIDENHEIMER MC. Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1137-1143.
124. LINARES L, MOREIRA LF, ANDREWS H, ALLAN RN, ALEXANDER-WILLIAMS J, KEIGHLEY MR. Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 653-655.
125. ALEXANDER-WILLIAMS J, ALLAN A, MOREL P, HAWKER PC, DYKES PW, O'CONNOR H. The therapeutic dilatation of enteric strictures due to Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68: 95-97.
126. BERNARD D, MORGAN S, TASSE D. Selective surgical management of Crohn's disease of the anus. *Can J Surg* 1986; 29: 318-321.
127. HOMAN WP, TANG C, THORJARNARSON B. Anal lesions complicating Crohn disease. *Arch Surg* 1976; 111: 1333-1335.
128. CHURCH JM, FAZIO VW, LAVERY IC, OAKLEY JR, MILSOM JW. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurative and perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 117-119.
129. FRY RD, SHEMESH EI, KODNER IJ, TIMMCKE A. Techniques and results in the management of anal and perianal Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 42-48.
130. WHITE RA, EISENSTAT TE, RUBIN RJ, SALVATI EP. Seton management of complex anorectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1990; 3: 587-589.
131. KOGANEI K, SUGITA A, HARADA H, FUKUSHIMA T, SHIMADA H. Seton treatment for perianal Crohn's fistulas. *Surg Today* 1995; 25: 32-36.
132. SUGITA A, KOGANEI K, HARADA H, YAMAZAKI Y, FUKUSHIMA T, SHIMADA H. Surgery for Crohn's anal fistulas. *J Gastroenterol* 1995; 30 (suppl 8): 143-146.
133. WILLIAMS JG, MACLEOD CA, ROTHENBERGER DA, GOLDBER SM. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg* 1991; 78: 1159-1161.
134. FAUCHERON JL, SAINT-MARC O, GUIBERT L, PARC R. Long-term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease - a sphincter-saving operation? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 208-211.
135. PEARL RK, ANDREWS JR, ORSAY CP, WEISMAN RI, PRASAD ML, NELSON RL y col. Role of the seton in the management of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 573-577; discussion 577-579.
136. BUCHANAN GN, OWEN HA, TORKINGTON J, LUNNIS PJ, NICHOLLS RJ, COHEN CR. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004; 91: 476-480.
137. YAMAMOTO T, ALLAN RN, KEIGHLEY MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24: 1258-1262; discussion 1262-1263.
138. EDWARDS CM, GEORGE BD, JEWELL DP, WARREN BF, MORTENSEN NJ, KETTLEWELL MG. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1063-1066.

139. WINSLET MC, ANDREWS H, ALLAN RN, KEIGHLEY MRB. Fecal diversion in the management of Crohn's disease of the colon. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 757.
140. HARPER PH, KETTLEWELL MG, LEE EC. The effect of split ileostomy on perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 1982; 69: 608-610.
141. ZELAS P, JAGELMAN DG. Loop ileostomy in the management of Crohn's colitis in the debilitated patient. *Ann Surg* 1980; 191: 164-168.
142. GRANT DR, COHEN Z, MCLEOD RS. Loop ileostomy for anorectal Crohn's disease. *Can J Surg* 1986; 29: 32-35.
143. SHER ME, BAUER JJ, GORPHINE S, GELERNT I. Low Hartmann's procedure for severe anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 975-980.
144. ORKIN BA, TELANDER RL. The effect of intra-abdominal resection or fecal diversion on perianal disease in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 343-347.
145. YAMAMOTO T, BAIN IM, ALLAN RN, KEIGHLEY MR. Persistent perineal sinus after proctocolectomy for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 96-101.
146. HOBBISS JH, SCHOFIELD PF. Management of perianal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1982; 75: 414-417.
147. LEVIEN DH, SURRELL J, MAZIER WP. Surgical treatment of anorectal fistula in patients with Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 133-136.
148. FUHRMAN GM, LARACH SW. Experience with perirectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 847-848.
149. WINTER AM, BANKS PA, PETROS JG. Healing of transsphincteric perianal fistulas in Crohn's disease using a new technique. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2022-2025.
150. MCKEE RF, KEENAN RA. Perianal Crohn's disease - is it all bad news? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 136-142.
151. MICHELASSI F, MELIS M, RUBIN M, HURST RD. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery* 2000; 128: 597-603.
152. NORDGREN S, FASTH S, HULTEN L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7: 214-218.
153. SONODA T, HULL T, PIEDMONTE MR, FAZIO VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1622-1628.
154. MIZRAHI N, WEXNER SD, ZMORA O, DA SILVA G, EFRON J, WEISS EG. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1616-1621.
155. MAKOWIEC F, JEHLER EC, BECKER HD, STARLINGER M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995; 82: 603-606.
156. JOO JS, WEISS EG, NOGUERAS JJ, WEXNER SD. Endorectal advancement flap in perianal Crohn's disease. *Am Surg* 1998; 64: 147-150.
157. ROBERTSON WG, MANGIONE JS. Cutaneous advancement flap closure: alternative method for treatment of complicated anal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 884-886; discussion 886-887.
158. MARCHESA P, HULL TL, FAZIO VW. Advancement sleeve flaps for treatment of severe perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 1998; 85: 1695-1698.
159. FRANCOIS Y, VIGNAL J, DESCOS L. Outcome of perianal fistulae in Crohn's disease - value of Hughes' pathogenic classification. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 39-41.
160. HUDSON CN. Acquired fistulae between the intestine and the vagina. *Ann R Coll Surg Engl* 1970; 46: 20-40.
161. BANDY LC, ADDISON A, PARKER RT. Surgical management of rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 359-363.
162. COHEN JL, STRICKER JW, SCHOETZ DJ JR, COLLIER JA, VEIDENHEIMER MC. Rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 825-828.
163. JONES IT, FAZIO VW, JAGELMAN DG. The use of transanal rectal advancement flaps in the management of fistulas involving the anorectum. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 919-923.
164. HESTERBERG R, SCHMIDT WU, MULLER F, ROHER HD. Treatment of anovaginal fistulas with an anocutaneous flap in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 51-54.
165. OZUNER G, HULL TL, CARTMILL J, FAZIO VW. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal / vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 10-14.
166. SIMMANG CL, LACEY SW, HUBER PJ JR. Rectal sleeve advancement: repair of rectovaginal fistula associated with anorectal stricture in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 787-789.
167. SHER ME, BAUER JJ, GELERNT I. Surgical repair of rectovaginal fistulas in patients with

- Crohn's disease: transvaginal approach. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 641-648.
168. BAUER JJ, SHER ME, JAFFIN H, PRESENT D, GELERENT I. Transvaginal approach for repair of rectovaginal fistulae complicating Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213: 151-158.
169. MACRAE HM, MCLEOD RS, COHEN Z, STERN H, REZNICK R. Treatment of rectovaginal fistulas that has failed previous repair attempts. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 921-925.
170. BODZIN JH. Laser ablation of complex perianal fistulas preserves continence and is a rectum-sparing alternative in Crohn's disease patients. *Am Surg* 1998; 64: 627-631; discussion 632.
171. LINDSEY I, SMILGIN-HUMPHREYS MM, CUNNINGHAM C, MORTENSEN NJ, GEORGE BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. Conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1608-1615.
172. POGGIOLI G, LAURETI S, PIERANGELI F, RIZZELLO F, UGOLINI F, GIONCHETTI P y col. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 768-774.
173. VAUGHAN D, DRUMM B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 239-240.
174. GARCÍA-OLMO D, GARCÍA-ARRANZ M, GARCÍA LG, CUELLAR ES, BLANCO IF, PRIANES LA y col. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 451-454.
175. GUILLEM JG, ROBERTS PL, MURRAY JJ, COLLIER JA, VEIDENHEIMER MC, SCHOETZ DJ JR. Factors predictive of persistent or recurrent Crohn's disease in excluded rectal segments. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 768-772.