

TEMA 10. MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL (EPA)

José María Gallardo Valverde*, Antonio Cerezo Ruiz**

*Unidad de EII. Servicio de Cirugía Digestiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

La enfermedad perianal (EPA) incluye diferentes anomalías ano-rectales (erosiones superficiales, colgajos cutáneos, hemorroides, fisuras, fístulas perianales, abscesos, úlceras, maceración perianal y estenosis) que se manifiestan en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) conocida o no y que comportan una disminución notable de la calidad de vida de los pacientes ¹. Estas lesiones se clasifican en: lesiones primarias (fisuras, úlceras cavitadas y colgajos cutáneos edematosos) derivadas del proceso patológico primario (EC) y reflejo de la actividad general de esta enfermedad; secundarias (fístulas subcutáneas, anovaginales y rectovaginales, abscesos perianales y colgajos cutáneos o skin tags) que son complicaciones mecánicas o infecciosas de las primarias; y lesiones concomitantes, que incluyen cualquiera de las lesiones anteriores, que pueden preceder a la EC y son independientes de la misma ².

La incidencia comunicada de la EPA es muy variable (del 3,8 al 80%) lo que se debe a distintos criterios diagnósticos, a que muchos estudios son retrospectivos y a que las lesiones de la EPA pueden cursar asintomáticas ³⁻⁵. Su frecuencia está relacionada con la distribución topográfica de la enfermedad intestinal, apareciendo, aproximadamente, en el 12% de los pacientes con EC ileal, en el 15% de los que tienen afectación ileocólica, en el 41% de los que padecen EC cólica sin afectación rectal y en el 92% de los pacientes con enfermedad rectal. Hasta en el 36% de los casos la EPA puede ser la primera manifestación de la enfermedad, predominando en los hombres y con una mayor incidencia en la 2ª y 3ª décadas de la vida. Se ha identificado un gen en el cromosoma 5 que parece condicionar la susceptibilidad a la EPA en la EC ⁶.

Tabla 1. Lesiones perianales que aparecen en la enfermedad de Crohn

Lesiones	Frecuencia (%)
Colgajos cutáneos	30-40
Fisura anal	21-35
Úlceras cavitadas	2-12
Hemorroides	2-7
Abscesos perianales	23-62
Fístula perianal	6-34
Fístula anovaginal	5-10
Estenosis anorrectal	5-10
Carcinoma anal	0-1

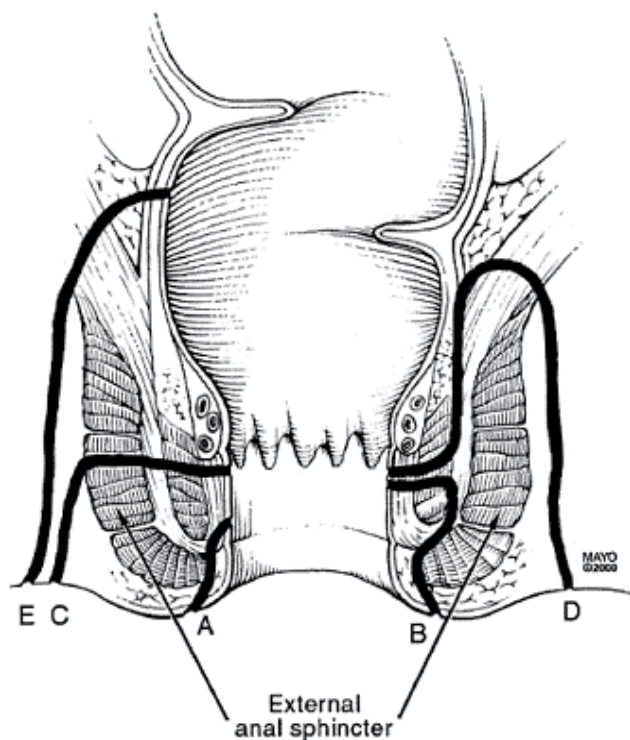
Lesiones perianales en la enfermedad de crohn (tabla 1):

La fístula perianal constituye la lesión más importante y la segunda en frecuencia de la EPA (14-38%) y consiste en un trayecto de granulación crónico que conecta 2 líneas epiteliales, mientras que un sinus es un tejido de granulación abierto sólo en uno de sus extremos. La clasificación más aceptada es la de Parks, basada en su relación con el esfínter anal externo, y comprende (Figura 1) ⁷:

- Fístulas Bajas: subcutánea o superficial, interesfinteriana o transesfinteriana baja, de origen criptoglandular o por penetración de una ulceración rectal o anal.
- Fístulas Altas: interesfinteriana o transesfinteriana, supraelevadora o extraesfinteriana, generalmente secundarias a penetración de ulceración rectal o anal.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) propuso clasificar las fístulas perianales como simples o complejas teniendo en cuenta aspectos recogidos de una simple exploración física y en función de la actividad rectal ⁸:

Figura 1. Clasificación de Parks de las fístulas perianales (Parks A. BMJ 1976)



- A: superficial
 B: Interesfinteriana
 C: Transesfinteriana
 D: Supraesfinteriana
 E: Extraesfinteriana

a) Fístula perianal simple: superficial, inter o transesfinteriana baja, con un solo orificio fistuloso externo y sin evidencia de dolor, fluctuación, fístula rectovaginal ni estenosis anorrectal, así como sin actividad inflamatoria rectal.

b) Fístula perianal compleja: cumple alguno de los siguientes requisitos: situación interesfinteriana o transesfinteriana alta, supraelevadora o extraesfinteriana, con más de un orificio externo, con dolor o fluctuación que sugiera absceso, con evidencia de fístula rectovaginal, o con estenosis anorrectal asociada y con actividad inflamatoria rectal.

El tratamiento de las fístulas perianales se detalla más adelante.

Los colgajos cutáneos (tags cutáneos). Son las lesiones más frecuentes en la EPA y se producen por linfedema secundario a obstrucción linfática. Se distinguen el típico, grande, edematoso, cianótico, generalmente alrededor de una fisura o úlcera, y cuya extirpación debe evitarse por provocar alteración de la cicatrización, y los colgajos indolores (pólipo fibroepitelial) que sólo crean problemas de higiene y pueden extirparse sin problemas ⁸.

Hemorroides. No son lesiones específicas de la EC. La cirugía sólo debe realizarse en casos sintomáticos y

tras el fracaso del tratamiento conservador, ya que la cicatrización está dificultada.

La fisura anal típica de la EC es indolora y no se asocia a hipertonía del esfínter anal interno. Si existe dolor, hay que pensar en un absceso o una fisura. Suelen ser de base amplia, de localización atípica, a veces concomitante con un colgajo cutáneo y, hasta en un tercio de los casos, múltiple. En caso de fisura anal asociada a dolor e hipertonía en un paciente con EC en el que pueda descartarse un absceso perianal, y en ausencia de actividad rectal, puede realizarse una esfinterotomía lateral interna con relativa seguridad ^{9, 10}. La eficacia del tratamiento con nitritos, antagonistas del calcio, toxina botulínica u otros relajantes del esfínter anal interno, no se ha probado.

Úlcera anal. Se asocia a afectación rectal por la EC. Destruye el anorrecto y ocasiona estenosis anal, abscesos perianales y fístulas perianales. Suele ser dolorosa y su tratamiento es el de la enfermedad intestinal.

Absceso perianal. Todos los espacios anorrectales pueden llegar a ser infectados con un absceso. Constituyen la principal causa de dolor perianal en la EPA y pueden tener un origen criptoglandular o derivar de complicaciones de fisuras o úlceras preexistentes. Se deben considerar los abscesos superficiales (perianales, interesfinteriano o isquirrectal superficial) y los abscesos profundos (isquirrectal profundo o absceso postanal, incluyendo el absceso en herradura, supraelevador y extraesfinteriano). Deben ser drenados, con catéteres tipo mushroom (Pezzer, etc), dejando un setón sólo si se identifica un trayecto fistuloso ^{11, 12}. De acuerdo con la Sociedad América de Cirujanos de Colon y Recto el tratamiento más adecuado para los abscesos y fístulas perianales consiste en la incisión y drenaje del espacio afecto con colocación de un catéter o la colocación de un setón (grado de recomendación B y nivel de evidencia IV) ¹². La adición de antibióticos al drenaje sólo está indicado en abscesos complicados o en pacientes de riesgo por su inmunosupresión, diabetes o celulitis extensa (grado de recomendación A, nivel de evidencia II) ¹².

La fístula rectovaginal (anovaginal) se produce por penetración de una ulceración rectal o del canal anal. No deben tratarse en presencia de actividad rectal. La fistulotomía está contraindicada y el setón laxo, en ausencia de supuración asociada (circunstancia en la que éste controla la sepsis), no contribuye al cierre de la misma, haciéndola más sintomática. En ausencia de actividad rectal, puede realizarse cierre primario, colgajo de avance por vía rectal o vaginal e incluso avance rectal completo ^{13, 14}.

La estenosis anorrectal es debida a la fibrosis extramucosa producida por abscesos de repetición, fístulas o úlceras cavitadas. Pueden ser corta y anular, de menos de 2 cm (diafragma-like) o larga y tubular. Producen dificultad para la defecación, urgencia, tenesmo e incluso incontinencia. Su tratamiento consiste en la dilatación bajo anestesia, bien mediante dilatación digital, con tallos de Hegar o con balón neumático.

El cáncer de ano no tiene una relación directa con la EC. Los tipos más frecuente son el carcinoma escamoso, el basocelular y el adenocarcinoma. Se tratarán siguiendo los principios oncológicos según el tipo histológico.

En un intento de agrupar estas lesiones desde el punto de vista anatómico y clínico, se propuso la clasificación de Cardiff, en la que cada una de las lesiones mayores (ulcera, estenosis y fístula) se gradúan de 0 a 2 puntos, completándose con posterioridad al añadirle información sobre 3 aspectos: la patología anal asociada, la actividad de la EC luminal y el estado de inflamación de la mucosa anorrectal³ (tablas 2 y 3). Existen varios índices de actividad de la EPA, pero ninguno ha sido suficientemente validado, siendo el PDAI el más utilizado en trabajos de investigación (tabla 4)¹⁵.

Diagnóstico de la enfermedad de crohn perianal

El diagnóstico de la EPA en el contexto de una EC debe sospecharse incluso en los casos de ser la primera ma-

nifestación de esta enfermedad. La coexistencia de varias lesiones perianales como los colgajos cutáneos, las fisuras asintomáticas múltiples, de localización atípica o de marcada profundidad, las fístulas con varios orificios, algunos de ellos muy alejados del ano, deben orientar hacia una EPA¹¹. La exploración física del área perianal permitirá identificar las lesiones típicas. Es muy importante conocer la actividad inflamatoria rectal, ya que puede dificultar el manejo de la enfermedad perianal.

Las técnicas diagnósticas de mayor utilidad en el estudio de las fístulas en la EPA incluyen la resonancia magnética nuclear pelviana (RMN), la ecografía endoanal o perineal y la exploración bajo anestesia. La fistulografía y la tomografía computerizada, poseen baja rentabilidad diagnóstica.

La RMN tiene una seguridad diagnóstica del 76 al 100% en la clasificación de las fístulas, valorando el aparato esfinteriano y siendo superior a la ECO endoanal en la identificación de los trayectos fistulosos complejos y en los abscesos profundos^{16, 17}. La ecografía endoanal aporta una información valiosa en cuanto a la presencia de abscesos, fístulas, localización del orificio fistuloso interno y valoración

Tabla II. Clasificación de Hughes-Cardiff de la EPA

U: Ulceración	F: Fístula/Absceso	E: Estenosis
0: Ausente	0: Ausente	0: Ausente
1: Fisura superficial a) anterior y/o posterior b) lateral c) con colgajos cutáneos edematosos	1: Baja/superficial a) perianal b) anovulvar/escrotal c) interesfinteriana d) anovaginal	1: Estenosis reversible a) espasmo canal anal b) membranosa/recto distal c) espasmo/dolor, sin sepsis
2: Ulcera cavitada a) canal anal b) recto inferior c) extensión a piel perineal	2: Alta/compleja a) supraelevador b) alta directa (anorrectal) c) alta compleja d) rectovaginal e) ileoperineal	2: Estenosis irreversible a) estenosis anal b) estenosis extrarrectal

Tabla III. Modificación APD de la clasificación de Hughes-Cardiff

A: Patología anal asociada	P: Enf. intestinal proximal	D: Actividad de lesiones anales
0: Ninguna 1: Hemorroides 2: Neoplasia 3: Otras	0: Ausente 1: Enfermedad rectal contigua. 2: Colon (excepto recto) 3: Intestino delgado 4: Estudio incompleto	0: Activa 1: Inactiva 2: No concluyente

Tabla IV. Índice de actividad de la enfermedad de perianal (PDAI)

Categoría afectada en la fístula	Puntuación
Escape por fístula	
No pérdida	0
Mínimo de moco	1
Moderado de moco o purulenta	2
Escape sustancial	3
Escape importante de heces	4
Dolor/restricción actividad	
No restricción	0
Leve disconfor sin restricción	1
Moderado disconfor alguna limitación actividad	2
Marcada limitación y restricción actividad	3
Severo dolor y restricción actividad	4
Restricción actividad sexual	
No restricción	0
Leve restricción	1
Moderada limitación en actividad sexual	2
Marcada limitación actividad sexual	3
Imposibilidad de actividad sexual	4
Grado de induración	
Sin induración	0
Mínima induración	1
Moderada induración	2
Importante induración	3
Gran fluctuación /absceso	4
Tipo de EPA	
No/Skin tag	0
Fisura anal/lesión de rasgado	1
< 3 fístula perianal	2
> 3 fístula perianal	3
Ulceración del esfínter anal	4

de la integridad del aparato esfinteriano. Tiene una seguridad diagnóstica similar a la RMN, es más accesible al gastroenterólogo o cirujano y además permite a este último incorporarla al quirófano e incluso, con la ayuda del agua oxigenada, detectar trayectos no identificados previamente^{18, 19}. La exploración bajo anestesia, realizada por cirujanos con experiencia en coloproctología, se ha considerado la modalidad diagnóstica estándar hasta la llegada de la RMN y la eco endoanal. Su rentabilidad diagnóstica, cuando se compara con estas técnicas, es del 90%, permitiendo también completar el diagnóstico con el drenaje de abscesos y la colocación de sedales^{18, 20, 21}. Resulta interesante conocer que la respuesta clínica se acompaña en muchas ocasiones de la persistencia de los trayectos fistulosos en las técnicas de imágenes, lo que se relaciona con una mayor probabilidad de recidiva²².

En general la secuencia diagnóstica lógica en los pacientes con EPA debe incluir una exploración física dirigida, una rectosigmoidoscopia, una técnica de imagen (RMN y/o eco endoanal) y una exploración bajo anestesia ante la presencia de dolor o fluctuación que impida una correcta exploración o ante el diagnóstico clínico de fístula compleja. La exploración bajo anestesia, junto a una técnica de imagen, deben alcanzar una precisión diagnóstica próxima al 100%^{16, 20}.

Tratamiento de las fístulas perianales

En todo momento debemos considerar globalmente al paciente, conociendo el segmento intestinal afecto, la sintomatología actual, el grado de actividad de la enfermedad y la situación de la EPA. Como normal general, y huyendo del abstencionismo de otras épocas, se debe ser muy conservador, ya que la historia natural de esta enfermedad conduce muchas veces a la curación espontánea de la lesión perianal. Dado que ya se ha especificado el tratamiento de las demás lesiones de la EPA, el resto de la exposición se referirá al tratamiento de las fístulas.

Tratamiento Médico:

Los fármacos eficaces en el tratamiento de la EPA son los antibióticos, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimus y el infliximab. Los salicilatos y los corticoides no tienen utilidad en el control de la EPA. Además, los corticoides alteran la curación de las fístulas y favorecen la formación de abscesos.

- **Antibióticos:** Su uso se basa en el control de la flora bacteriana, especialmente la anaeróbica, con un papel importante en la sepsis perianal. El Metronidazol (10-20 mg/kg/día) o el Ciprofloxacino (1000 mg/día) o ambos en combinación, durante 6-8 semanas, han conseguido tasas de curación alrededor del 50% en estudios no controlados, si bien la reducción de la dosis o el cese de tratamiento se asocian a recurrencia, no estando exentos de efectos secundarios como el sabor metálico, efecto antabus, glositis o polineuropatía periférica con el metronidazol, o cefaleas y diarrea con el ciprofloxacino²³.

- **Azatioprina/6-Mercaptopurina:** No existen estudios controlados que valoren la eficacia de la azatioprina y de su metabolito, la 6-mercaptopurina, en el tratamiento de la EPA. Un metaanálisis²⁴ aportó como dato secundario un 54% de respuestas (cierre de las fístulas) en los pacientes tratados frente al 21% en los que recibieron placebo, pero ninguno de los estudios analizados se diseñó para valorar la respuesta específica de la EPA a estos fármacos. Probablemente su principal utilidad consista en el mantenimiento de la curación inducida por otros métodos y, como veremos con posterioridad, evitar las reacciones adversas e inmunogenicidad del infliximab.

- **Ciclosporina A (CyA):** Aunque no existen ensayos controlados que evalúen la eficacia de la CyA en la EPA fistulizante, estudios no controlados encuentran una tasa de respuesta

inicial en torno al 80% y una respuesta mantenida del 45-55%, si bien las recidivas son frecuentes al interrumpir el tratamiento ²⁵.

- **Tacrolimus (FK506):** Sólo un estudio controlado ²⁶ ha demostrado el cierre de las fistulas perianales hasta en un 50% de los casos. No está exento de efectos secundarios, especialmente la nefrotoxicidad.

- **Infliximab (IFX):** Anticuerpo monoclonal frente al TNF- α que actúa inhibiendo la respuesta inflamatoria. A dosis de 5 mg/kg intravenosos, repetida a las 2 y 6 semanas, se ha mostrado superior a placebo, tanto en la curación de todas las fistulas (55% frente al 13%) como en la disminución del 50% o más del número de fistulas activas (68% frente al 26%) ²⁷. ²⁸. Otros estudios no controlados aportan cifras de respuestas completas del 25-69% y parciales del 20-50% ²⁸. Es menos efectivo en las fistulas rectovaginales. La tasa de recidivas aumenta hasta alcanzar el 90% al cabo de un año, lo que ha motivado un ensayo (ACCENT II) en el que las respuestas al año, recibiendo dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas, alcanzan el 36%, frente al 19% en el grupo placebo, sin aumento de las complicaciones o reacciones adversas ²⁹.

Se sabe que, en un elevado porcentaje de pacientes con respuesta completa, persiste la enfermedad fistulosa cuando se examinan con técnicas de imagen (ecografía o resonancia magnética) ^{22, 30} lo que indica que el IFX puede controlar la respuesta inflamatoria y el drenaje de las fistulas, pero no es capaz de cerrar los trayectos epitelizados.

Otros tratamientos

Estudios no controlados han comunicado resultados dispares con otros fármacos como metotrexate, micofenolato mofetil, talidomida, el CDP571, oxígeno hiperbárico, dietas elementales, nutrición parenteral, etc. no pudiéndose avalar su uso clínico rutinario en el manejo de la EPA.

Tratamiento quirúrgico:

Debe ser individualizado en cada paciente. Sólo un bajo porcentaje de pacientes (10-18%) precisarán una proctectomía para el control de la EPA ³¹. La cirugía debe contemplarse en los pacientes con fistulas simples, bajas interesfinterianas, o en aquellos con fistulas refractarias al tratamiento médico y que resultan muy sintomáticas y limitantes para el enfermo. La cirugía urgente debe reservarse para el control de la sepsis perianal, realizándose una incisión y drenaje del absceso, junto a la colocación de sedal laxo (sólo si se evidencian ambos orificios fistulosos). La presencia de abscesos múltiples o profundos asociados a proctitis severa, condiciona una evolución tórpida que puede obligar a una derivación fecal (ileostomía) para el control de la sepsis perianal ³². Por otra parte, la denominada cirugía puente o para delimitar daños, considerada por algunos autores como paso previo a la cirugía definitiva y consistente en la colocación de sedales laxos para delimitar la fistula, hoy debe ser considerada sólo en casos muy puntuales.

En caso de fistulas perianales bajas (superficial, interesfinteriana o transesfinteriana bajas) la fistulotomía se ha considerado la técnica de elección, pero con tasas de curación variables que oscilan del 8 al 100%, y recidivas entre el 5 y el 89% ^{1, 4}, y con problemas de incontinencia de hasta 21%. La afectación rectal empeora los resultados de la fistulotomía con tasas de éxito inferior al 30% y retrasos en la curación con necesidad de proctectomía del 9 al 29%, por lo que, en estos casos, el sedal laxo es la técnica de elección ^{33, 34}. En las fístulas altas (interesfinteriana o transesfinteriana altas, supraelevadora o extraesfinteriana) la fistulectomía parcial con seton cortante o con colgajo de avance han sido las técnicas más utilizadas si no existe afectación rectal, reservándose la colocación de sedales laxos para los casos con afectación rectal ³⁵⁻³⁷.

Otros tratamientos como la ablación con láser, la inyección de adhesivos de fibrina o de infliximab en los trayectos fistulosos, el factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso el trasplante autólogo de células madre, no poseen ensayos clínicos controlados que avalen su uso rutinario.

Tratamiento combinado médico-quirúrgico:

Recientemente Hyder ³⁸ propone un protocolo de actuación basado en la realización de una RMP y una exploración bajo anestesia con la colocación de sedales de drenaje previos al inicio de tratamiento con infliximab. Con este tratamiento consigue buenos resultados y una tasa de infección del 0% pero, a largo plazo, sólo el 18% mantiene la curación por lo que este autor plantea combinar los beneficios del setón en la prevención de la infección, con la terapia de mantenimiento con infliximab.

La Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de nuestro hospital sigue desde finales de 2005 un protocolo similar al de Hyder y, tras las 3 dosis de inducción con IFX, se completan las 54 semanas de tratamiento con este fármaco. El sedal laxo se mantiene de forma prolongada hasta que, en revisiones periódicas, se confirma el cese del drenaje y el inicio de la cicatrización. Este protocolo se ha llevado a cabo en 23 pacientes (resultados no publicados) evaluados por EPA entre Enero de 2006 y Febrero de 2007. Las fistulas se definieron según los criterios de la AGA en simples y complejas. Se reservó el uso de terapias biológicas, junto con la exploración bajo anestesia, para los casos de fistulas complejas. Se definió como remisión y respuesta al cierre total de todas las fistulas o, del 50% de ellas, respectivamente, en dos revisiones separadas entre sí 4 semanas. El número medio de fistulas fue de 1.94 ± 1 , siendo el 77.8% fistulas complejas y la más frecuente la transesfinteriana alta (50%). La colocación de sedales laxos fue el procedimiento más aplicado (72.2%) con una permanencia media de 18.09 ± 5.0 semanas (Figura 2). Se administraron biológicos en un 84.3%. Tras la aplicación de este protocolo el porcentaje de remisión a los 2 meses fue del 94.2% y a los 6 meses del 81.8% y la media del PDAI pasó a los 6 meses de 10.25 ± 2.5 a 3.92 ± 1.7 ($P=0.002$).

Aunque estos resultados son preliminares, sugieren que el manejo combinado médico-quirúrgico probablemente

sea la forma más eficiente de abordar las lesiones perianales de la enfermedad de Crohn.

Figura II. Tratamiento combinado médico-quirúrgico en paciente con fístula compleja en el momento de la intervención y en el primer mes tras la intervención.



Bibliografía

- McKee RF, Keenan RE: Perianal Crohn's disease-is it all bad news. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 136-141
- Hughes LE: Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978; 71: 644-651
- Hughes LE: Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-932
- Michelassi F, Melis M, Rubin M, Hurst RD. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery* 2000; 128: 597-603
- McClane SJ, Rombeau JL: Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 169-183
- Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, De Silva A, Cullen S, Van Heel D and cols. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52: 1133-1139
- Parks AJ, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB: AGA Technical Review on Perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-1530
- Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 56-57
- Allan A, Keighley MRB. Management of perianal Crohn's disease. *World J Surg* 1988; 12: 198-202
- 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
- Whiterford MH, Kilkenny JII, Buie WD, Cohen J, Orsay C, Dumm G, Perry WB, et al. Practice Parametres for the Treatment of Perianal Abscess and Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 117-42
- 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
- Hull TL, Fazio VW. Surgical approaches to low anovaginal fistula in Crohn's disease. *Am J Surg* 1997; 173: 95-98
- 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
- Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 231-233
- Horsthuis K, Lavini Mphil C, Stoker J. MRI in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22: 1-12
- Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, DesjeuxA, 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.
- 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
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072
- Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, Kessels AG, Vliegen RF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Preoperative MR imaging of anal fistulas: does it really help the surgeon? *Radiology* 2001; 218: 75-84
- Loftus EV. Imaging and therapy for perianal Crohn's disease: On the right track? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 89-90
- Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH, Greenberg GR, Cohen Z. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-573
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142
- Cat H, Sophani I, Lemann M, Modigliani R, Solue JC: Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 121-127
- 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.
27. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405
 28. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722-729
 29. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
 30. de la Portilla F, León-Jiménez E, Cisneros N, Rada R, Flikier B, Vega J y Hugo Maldonado V: Utilidad de la ecografía anorrectal en el Crohn perianal y su concordancia con la clínica. *Rev Esp Enf Dig* 2006; 98: 747-754
 31. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241: 796-801
 32. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24: 1258-1262
 33. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1039-1043
 34. Fuhrman GM, Larach SW. Experience with perirectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 847-848
 35. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorrectal and rectovaginal fistulas using the endorrectal advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1622-1628
 36. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG y col. Endorrectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1616-162
 37. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 906-918
 38. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1837-41