

Enfermedad de Crohn fistulizante perianal, manejo médico-quirúrgico

Gonzalo Pizarro J.^{1,2}, Udo Kronberg³ y Patricio Ibáñez L.³

¹Becario Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Universidad de Chile-Clinica Las Condes, Santiago, Chile.

²Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

³Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 11 de julio de 2016
Aceptado: 24 de agosto de 2016

Correspondencia a:

Dr. Patricio Ibáñez Lazo
Lo Fontecilla 441, Las Condes, Santiago, Chile.
Teléfono:
[+56 2] 26108000
pibanez@clinicalascondes.cl

Fistulizing perianal Crohn's Disease, medical and surgical management

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are immunologically mediated chronic digestive diseases, with a trend to progressive damage, which generally have an onset at young age and a course characterized by remission and relapse. Its incidence and prevalence present a steady upward trend globally. CD is characterized by transmural inflammation in the digestive tract and it is a complex disease. The perianal involvement –“p”, abscesses or perianal fistulas– is considered a condition that is different from penetrating phenotype, a condition that indicates an aggressive behavior of CD. Early identification and proper treatment of fistulas, including correct diagnosis and classification are essential elements to establish an appropriate treatment plan. A multidisciplinary approach is essential including medical and surgical approach.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's Disease, perianal, fistula.

Resumen

La Enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades digestivas crónicas, progresivas, mediadas inmunológicamente, que en general, tienen un inicio durante la edad adulta-joven y un curso que se caracteriza por remisión y recaída. Su incidencia y prevalencia ha presentado una tendencia constante de incremento a nivel global. La EC se caracteriza por compromiso transmural del tracto digestivo y por ser una patología compleja. El compromiso perianal –“p”, abscesos o fistulas perianales– se considera una condición diferente al fenotipo penetrante, señalándose en la actualidad como una variable modificadora del comportamiento de la patología y de gravedad. La identificación dirigida y precoz de trayectos fistulosos, su correcto diagnóstico y clasificación son elementos primordiales para poder establecer un plan terapéutico apropiado. Es imprescindible un abordaje multidisciplinario, en el cual exista integración médico-quirúrgica.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, perianal, fistula.

Introducción

La Enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades crónicas, progresivas, mediadas inmunológicamente, que en general, tienen un inicio durante las segunda y tercera década de la vida y un curso caracterizado por remisión y recaída¹. La incidencia, y prevalencia, de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha presentado una tendencia marcada de incremento en diferentes regiones alrededor del mundo, fundamentalmente en países desarrollados²; existiendo fuertes indicios de que ocurre lo mismo en Chile³.

La EC se caracteriza por compromiso transmural del tracto digestivo y por ser una patología compleja, con manifestaciones fenotípicas variadas. La

clasificación de Montreal considera el compromiso perianal –“p”, abscesos o fistulas perianales– como una entidad diferente al fenotipo penetrante (fistulas internas), sugiriendo incorporarlo como una variable de un comportamiento más agresivo⁴. El desarrollo de fistulas en este tipo de pacientes es un hito significativo en la evolución de la enfermedad, dado que determina un deterioro significativo de la calidad de vida⁵, representa un factor de riesgo para el desarrollo de EC incapacitante⁶ y por otro lado, las opciones terapéuticas actuales muestran eficacia limitada⁷.

La prevalencia del compromiso fistuloso perianal, según estudios poblacionales, varía entre 14 a 38%⁸⁻¹⁰; el compromiso aislado perianal se ha descrito en sólo 5%¹¹, mientras que se presenta en hasta 92% de los pacientes con compromiso colorrectal¹².

Clasificación y actividad

Una clasificación precisa del compromiso perianal (ECp) es crucial para permitir un tratamiento adecuado. La clasificación anatómica propuesta por Parks y cols., reconoce 5 diferentes tipos de fistulas perianales, dependiendo de su relación con el aparato esfinteriano como referencia¹³ (Figura 1). La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) propone una clasificación más simple: fistula simple: baja (surge de las glándulas anales o la penetración de una úlcera del canal anal o recto), superficial, inter o transesfintérica, tiene sólo un orificio externo, sin evidencia de absceso, fistula rectovaginal o estenosis anorrectal; fistula compleja: alta (inter, transesfintérica, supra o extraesfintérica), y puede acompañarse de aquellas características que son excluyentes en una fistula simple. La actividad inflamatoria rectal puede estar asociada a una fistula simple o compleja⁹ siendo la fistula simple muy poco frecuente en ECp.

Diferentes índices se han desarrollado con la intención de objetivar la actividad clínica en ECp, destacando, entre ellos, el índice de actividad en enfermedad perianal (PDAI, por su sigla en inglés), el que incluye ítems relacionados con detrimento de calidad de vida y otros relacionados con la gravedad de la enfermedad perianal¹⁴. En 2003 Van Assche y cols., publican un índice basado en los hallazgos en la resonancia magnética (RM), que mostró tener una mala correlación con la evaluación clínica en pacientes tratados con infliximab¹⁵. Para establecer una estrategia de tratamiento óptima, además de la actividad de la enfermedad perianal, es fundamental evaluar en grado de inflamación luminal, especialmente proctitis y estenosis anal, el número de fistulas (único o múltiple) y el curso de los tractos fistulosos (altos o bajos), extensiones secundarias y la presencia de abscesos⁷.

Diagnóstico

La RM es el método de elección diagnóstica, con una sensibilidad de 95,5-100% y especificidad 80-86% para caracterizar el trayecto fistuloso, su longitud, número y dominancia, como también la presencia de abscesos¹⁶. La ecografía endoanal y el examen bajo anestesia tienen un rol en el diagnóstico, como métodos complementarios, pudiendo entregar información valiosa en la evaluación. Sin embargo, tanto la endosonografía anal como un exhaustivo examen físico tienen la desventaja de causarle malestar y/o dolor al paciente, por lo que pueden requerir sedación o anestesia⁷. Para obtener un diagnóstico certero, se requiere al menos la combinación de dos métodos, preferentemente RM y examen bajo anestesia.

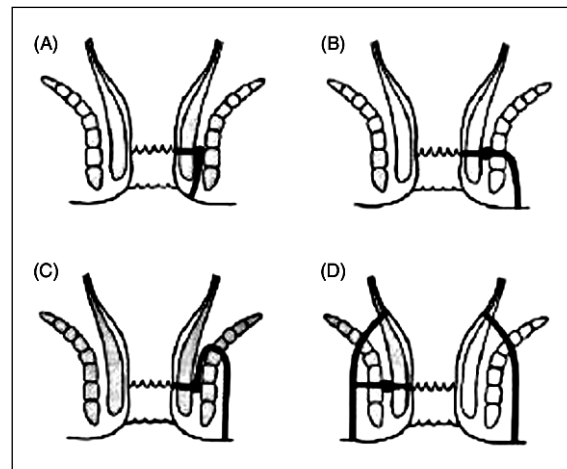


Figura 1. Clasificación de Parks¹³.
A: Interesfintérica;
B: Transesfintérica;
C: Supraesfintérica;
D: Extraesfintérica.

Tratamiento

Tratamiento médico

Existen escasos estudios controlados aleatorizados (ERC) en que el criterio principal de respuesta sea la cicatrización de la fistula; por lo tanto, el conocimiento actual, se basa en gran medida en series retrospectivas, opinión de expertos y el análisis posterior de ERC. El objetivo es detener la descarga y cierre del tracto fistuloso, preservación de la continencia y evitar la proctectomía y ostomías. Antes del inicio de la terapia médica se debe realizar el drenaje de eventuales colecciones y considerar la instalación de sedales.

Antibióticos

Los antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol han sido utilizados como terapia adyuvante al manejo inmunomodulador y/o biológicos. La adición de ciprofloxacino a la terapia combinada (azatioprina, infliximab (IFX) o adalimumab (ADA)) ha demostrado ser significativamente más efectiva que dichos agentes en monoterapia¹⁷⁻¹⁹. Los antibióticos en la actualidad, tienen un rol como tratamiento complementario y se usan fundamentalmente si existe evidencia de absceso perianal²⁰.

Inmunomoduladores

No existen estudios controlados prospectivos que evalúen la efectividad de tiopurínicos en ECp; en un metaanálisis de tres estudios que incorporaron el cierre de fistulas como objetivo secundario (18 pacientes) resultaron no ser más efectivos que el placebo²¹.

Mahadevan y cols., en una serie retrospectiva de 33 pacientes manejados con metotrexato, 16 de ellos con compromiso fistuloso perianal, reportó el cierre com-

Patología Intestinal

pleto en cuatro pacientes (25%) y respuesta parcial en cinco de ellos²². Un ERC con 48 pacientes evaluó el rol tacrólimus oral vs Placebo. Sólo 10% logró remisión de la fistula (por al menos 4 semanas) en el grupo de tratamiento y 8% con placebo; la tasa de respuesta parcial fue significativamente mayor con tacrólimus 2 g/día vía oral²³.

Tratamiento biológico

Dos estudios aleatorizados evaluaron y probaron la eficacia de IFX como tratamiento de inducción y mantención en EC fistulizante^{24,25}. En la inducción mostró tasas de respuesta de 68% (entendida como 50% de disminución del número de basal de fistulas con drenaje activo) con 5 mg/kg y 56% con 10 mg/kg, en comparación con 26% en el grupo placebo ($p = 0,002$ y $p = 0,02$, respectivamente). Por otro lado, 55% y 38% de los pacientes (5 y 10 mg/kg, respectivamente), logró cierre de todas las fistulas vs 13% en el grupo placebo ($p = 0,001$ y $p = 0,04$). La mediana de tiempo durante el cual los trayectos fistulosos permanecieron cerrados fue de 3 meses. En el estudio ACCENT II, aquellos pacientes que tuvieron una respuesta al tratamiento de inducción con IFX y lo continuaron como tratamiento de mantención, presentaron una mayor probabilidad de respuesta sostenida en 54 semanas de seguimiento; 36% de los pacientes en el grupo IFX mantuvo el cese de la descarga por la fistula, y sólo 19% en grupo placebo ($p = 0,009$). Un análisis *post hoc* del estudio ACCENT II demostró que la exposición a dosis acumuladas de IFX no se relaciona con el desarrollo de abscesos perianales²⁶. Un segundo análisis mostró que el uso de IFX se asoció con menores tasas de hospitalización, cirugías y procedimientos que aquellos manejados con placebo²⁷. Un estudio retrospectivo, de seguimiento en 5 años, en pacientes con ECp manejados con IFX, mostró una significativa mayor probabilidad de cierre en pacientes con enfermedad ileocolónica, tratamiento con IFX por más de 118 semanas (2,2 años), terapia combinada con inmunosupresores, y utilización de sedal(es) por menos de 34 semanas²⁸.

No existen estudios con ADA o certolizumab (CZP) que hayan evaluado como resultado primario la resolución de la enfermedad perianal. El análisis de subgrupos del estudio CHARM, con ADA, mostró que el número medio de cierre de fistulas fue significativamente mayor en los pacientes tratados en comparación con el grupo placebo (33% vs 13%, $p < 0,05$) (56 semanas de seguimiento)²⁹. De aquellos pacientes con remisión de las fistulas al año y que mantuvieron ADA por otro año (*open label*), 90% mantuvo este estatus³⁰; a cuatro años de tratamiento 24% de los pacientes inicialmente con fistulas mantienen remisión de las mismas³¹. En el estudio CHOICE,

ADA demostró efectividad en inducir curación de fistulas en 39% de los pacientes previamente tratados con IFX, con mejoría en calidad de vida y mejoría de productividad laboral³². Otro estudio con 17 pacientes, mostró que 50% de pacientes con falla a IFX presentó respuesta completa tras 4 semanas con ADA, y que 87,5% mantuvo esta respuesta tras 48 semanas de tratamiento de mantención³³.

Análisis *post hoc* del estudio PRECISE 2 con CZP, considera 58 de 108 pacientes con ECp, que mostraron respuesta clínica (caída de 100 puntos CDAI respecto del basal) posterior al tratamiento de inducción, y que posteriormente fueron aleatorizados a mantención con placebo o CZP. En 26 semanas de seguimiento el objetivo secundario (100% de cierre al final del seguimiento) fue significativamente mayor, 36 vs 17% ($p = 0,038$)³⁴.

No existen estudios que evalúen la eficacia del tratamiento combinado (inmunomoduladores+AntiTNF). En el estudio SONIC (IFX/AZA) el 12% de los pacientes tenía enfermedad perianal fistulizante, sin embargo, no se realizó un análisis separado de ellos³⁵; el análisis de subgrupo del estudio ACCENT II no mostró beneficio²⁵. Resultados diferentes reportó Bouguen y cols., en su estudio retrospectivo antes detallado²⁸. Recientemente en DDW 2016, se presentaron los resultados de un estudio multicéntrico donde se asoció niveles altos de IFX (18,5 vs 6,5 µg/mL, respectivamente [$p < 0,0001$]) con una mayor probabilidad de cierre de fistulas, existiendo pacientes que requerían dosis de infusión de IFX de hasta 15 mg/k, pero no hay claridad respecto de si estas altas dosis deben ser mantenidas en el tiempo una vez alcanzado el objetivo del cierre de las fistulas³⁶.

Cirugía

El manejo quirúrgico contempla el drenaje de abscesos perianales y la instalación de *setones* o sedales no cortantes en el trayecto fistuloso con la finalidad de evitar el desarrollo de colecciones y potencial sepsis pélvica. La fistulotomía, en ausencia de proctitis, en casos seleccionados más bien excepcionales (fistulas superficiales, inter-esfintéricas bajas), con falla a tratamiento médico y siempre teniendo en cuenta la preservación de la continencia, se puede considerar una alternativa segura, con altas tasas de curación (62-100%) y bajas de recurrencia (17-40%)^{20,37}.

En todas la otras fistulas se consideran métodos quirúrgicos de reparación definitiva los colgajos de avance mucoso, pegamentos bioprotésicos, y ligadura del tracto interesfintérico³⁸. La inyección de pegamento-fibrina ha mostrado resultados diversos y no concluyentes en el largo plazo³⁷. Por otro lado, existen trabajos con inyección de células madre, que

si bien han mostrado resultados promisorios³⁹, no han establecido aún un estándar⁷. Una experiencia preliminar local combina cirugía (drenaje e instalación de sedal (primer tiempo); retiro de sedal, cierre de orificio interno con colgajo de avance endorrectal (segundo tiempo a 4-6 semanas)) con inyección de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo más plasma rico en plaquetas en el segundo tiempo. Cinco de nueve pacientes enrolados, a 12²⁰⁻³² meses de seguimiento presentan curación completa, 10 de 11 fistulas cerradas completas y una con menos de 50% de secreción⁴⁰. En una cohorte retrospectiva con 218 pacientes, la combinación de cirugía y tratamiento biológico (IFX o ADA) mostró una respuesta clínica significativamente mayor (71,3 vs 35,9%, p = 0,001) comparada con cirugía como terapia única⁴¹. Otra experiencia retrospectiva con 68 pacientes con fracaso a tratamiento médico/quirúrgico estándar (AB+AZA combinado con drenaje de absceso e instalación de sedales), mostraron con IFX o ADA una respuesta completa en 33,8% de los casos. Uno de cada dos presentó recaída tras la suspensión del biológico, por lo que los autores sugieren mantener este tratamiento al menos un año⁴². En una revisión sistemática publicada en 2014, el tratamiento combinado fue más efectivo en lograr la remisión completa (52%) que cualquiera de los dos tratamientos por separado (43%)⁴³.

Conclusión

La EC es una patología compleja con diversas manifestaciones fenotípicas. El compromiso perianal se ha señalado como un factor de mal pronóstico, por lo que se debe considerar una entidad diferente. La identificación dirigida y precoz de trayectos fistulosos, su correcto diagnóstico y clasificación son elementos primordiales para poder establecer un plan terapéutico apropiado. Es imprescindible un abordaje multidisciplinario, en el cual exista integración médico-quirúrgica. Dada la evidencia actual, el tratamiento combinado presenta el mayor beneficio para los pacientes. Se propone un algoritmo de manejo, de acuerdo a la evidencia aquí revisada (Figuras 2 y 3).

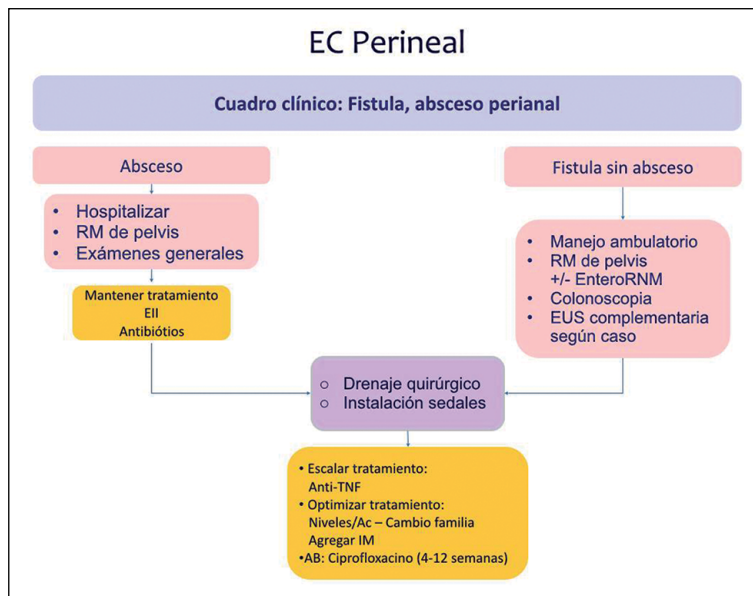


Figura 2. Algoritmo de tratamiento. RM: Resonancia magnética; EUS: Endo ultrasonografía; Ac: Anticuerpos, IM: Inmunomodulador; AB: Antibiótico.

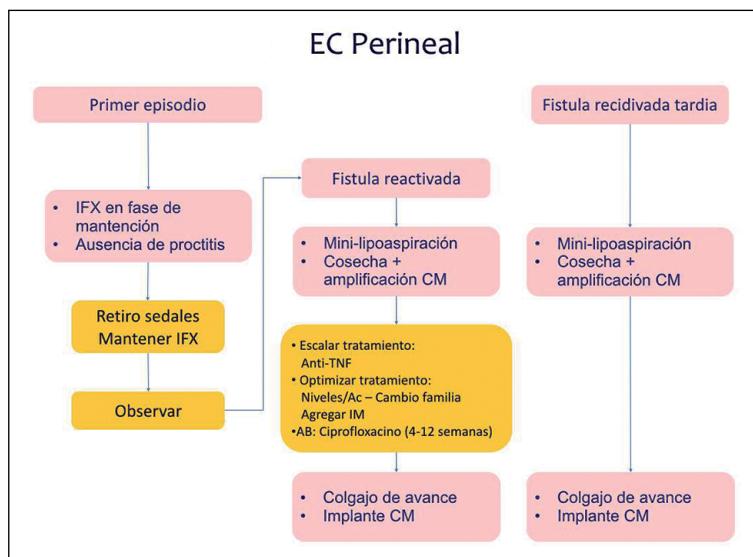


Figura 3. Algoritmo de manejo. CM: Células madre; Ac: Anticuerpos; IM: Inmunomodulador; AB: Antibiótico.

Referencias

- 1.- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-17.
- 2.- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
- 3.- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-75.
- 4.- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR,

Patología Intestinal

- et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5a-36a.
- 5.- van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 93-106.
 - 6.- Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3866-71.
 - 7.- Gecse KB, Sebastian S, Hertogh G, Yassin NA, Kotze PG, Reinisch W, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO [II]: Clinical Aspects of Perianal Fistulising Crohn's Disease-the Unmet Needs. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 758-65.
 - 8.- Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525-7.
 - 9.- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-30.
 - 10.- Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
 - 11.- Lockhart-Mummery HE. Symposium. Crohn's disease: anal lesions. *Dis Colon Rectum* 1975; 18: 200-2.
 - 12.- Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 22-4.
 - 13.- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
 - 14.- 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.
 - 15.- Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 332-9.
 - 16.- Chidi VN, Schwartz DA. Imaging of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 797-806.
 - 17.- Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
 - 18.- Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014; 63: 292-9.
 - 19.- West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329-36.
 - 20.- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1381-92.
 - 21.- Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 30: Cd000545.
 - 22.- Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1003-8.
 - 23.- Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-8.
 - 24.- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
 - 25.- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
 - 26.- Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-36.
 - 27.- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
 - 28.- Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 975-81.
 - 29.- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
 - 30.- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-8.
 - 31.- Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236-47.
 - 32.- Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1228-39.
 - 33.- Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of

- adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 654-60.
- 34.- Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease-subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 185-93.
- 35.- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
- 36.- Yarur A, Kanagala V, Stein D, Czul F, Agrawal D, Zadvornova Y, et al. Higher infliximab trough levels are associated with a higher rate of perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2016; 150: S105-S6.
- 37.- Fichera A, Zoccali M. Guidelines for the surgical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 753-8.
- 38.- Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocchi G, Armuzzi A, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1394-403.
- 39.- García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 79-86.
- 40.- Wainstein C, Quera R, Kronberg U, Conejero A, López-Kostner F, Jofre C, et al. Mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in the treatment of patients with perineal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 725-6.
- 41.- El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1217-23.
- 42.- Bor R, Farkas K, Balint A, Szucs M, Abraham S, Baradnay G, et al. Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease-clinical observations from a tertiary Eastern European center. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 182-7.
- 43.- Yassin NA, Askari A, Warusavitame J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RK, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 741-9.