

Enfermedad de Crohn

ENFERMEDAD PERIANAL

FISIOPATOLOGÍA pág. 319

AVANCES DIAGNÓSTICO pág. 324

TRATAMIENTO pág. 331

JOAQUÍN HINOJOSA^a
Y RAFAEL ALÓS^b^aServicio de Medicina Interna.
Unidad de Digestivo.^bUnidad de Coloproctología.
Servicio de Cirugía. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

Puntos clave

La exploración bajo anestesia de la región perianal, la RM de la pelvis menor y región perianal, y la ecografía endoanal tienen la misma sensibilidad y seguridad diagnóstica para determinar la localización y el tipo de las fistulas.

El tratamiento de la EPA debe individualizarse para cada paciente y la mejor aproximación a su manejo es una combinación del tratamiento médico y de la cirugía.

Aunque los antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino) siguen siendo el tratamiento inicial para el manejo de los pacientes con EPA, no hay ningún estudio controlado que haya evaluado su eficacia en el tratamiento de la misma.

Solamente la azatioprina/6-mercaptopurina, y más recientemente el infliximab, poseen un nivel de evidencia y de eficacia correcto basado en resultados de ensayos clínicos controlados en el tratamiento de la EC fistulizante.

Hay que tratar sólo los síntomas y las complicaciones, evitar la cirugía en presencia de proctitis y/o enfermedad intestinal activa, evitar grandes heridas quirúrgicas y preservar la función esfinteriana.

Enfermedad perianal

Bajo la denominación de enfermedad perianal (EPA) se incluyen las anomalías anorrectales (fisura, fistula o absceso, los repliegues cutáneos y la maceración perianal) presentes en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de cualquier otra localización o en quienes los hallazgos anorrectales son compatibles con esta enfermedad pero sin evidencia objetiva de la misma¹. Aproximadamente un 5-9% de pacientes con EC debutan con patología anal o perianal e incluso ésta puede preceder al inicio de los síntomas intestinales en varios años¹. La mayoría de los enfermos con EC presenta alguna anomalía perianal que suele ser asintomática hasta en el 70% de los casos. La incidencia de los problemas anales en la EC varía enormemente según las series publicadas oscilando entre el 20 y el 80%^{2,3}. La EPA es más frecuente cuando la EC afecta más al colon (47-92%) que al intestino delgado (22-71%)⁴. La EPA incluye tres tipos de lesiones: *a) primarias*, que derivan del proceso patológico primario intestinal reflejando la actividad general de la propia EC (fisuras anales, úlceras cavitadas, colgajos cutáneos edematosos); *b) secundarias*, que son complicaciones mecánicas o infecciosas de las lesiones primarias (fistulas, estenosis anal, absceso perianal), y *c)偶然的 (casuales)*, todas las anteriores con independencia de la propia enfermedad no relacionadas directamente con la EC⁵.

Se conoce poco la historia natural de las fistulas en la EC. En un estudio recientemente publicado, que recoge la totalidad de pacientes diagnosticados de EC entre 1970 y 1993 en el estado de Olmsted (Minnesota), el 20% desarrolla fistulas perianales y el riesgo acumulativo a los 10 y 20 años es respectivamente del 21 y 26%, el 34% de los pacientes desarrolla fistulas recurrentes, el 83% requiere tratamiento quirúrgico, la mayor parte de las ocasiones cirugía menor y hasta un 23% requiere resección intestinal⁶.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de EPA es fácil si se conoce la historia previa de EC del paciente. Sin embargo, si las manifestaciones anales son los primeros síntomas de la enfermedad, el diagnóstico puede ser difícil o pasar desapercibido. La EPA se manifiesta como erosiones superficiales, repliegues cutáneos, fisura, fistula, absceso o estenosis anal⁷. La multiplicidad de las lesiones, su localización atípica y el ser poco sintomáticas en relación con la importancia del proceso macroscópico pueden sugerir el diagnóstico de EPA.

Las *fistulas*, la segunda manifestación en orden de frecuencia después de los pliegues cutáneos, son crónicas e indoloras, salvo que exista pus a tensión, y la mayoría suelen ser bajas y simples aunque hay una proporción relativamente alta de fistulas complejas siendo frecuente que existan varios orificios fistulosos externos no sólo en la región perianal, sino también en zonas más alejadas como los glúteos, muslos o genitales⁸. En las mujeres son también frecuentes las fistulas anovaginales o rectovaginales, sobre todo si hay afectación rectal.

Es muy importante realizar una clasificación adecuada de las fistulas perianales porque ayuda a determinar cuál puede ser la aproximación al tratamiento quirúrgico más adecuado. De los diferentes sistemas de clasificación utilizados (básicamente el de Hughes-Cardiff)^{9,10}, el más preciso anatómicamente, y por tanto más útil clínicamente, es la *clasificación de Parks*¹¹ (fig. 1). Este sistema utiliza el esfínter anal interno y externo como referencia para la clasificación de las fistulas y considera cinco tipos diferentes de fistulas: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana. De una forma más esquemática, estos diferentes tipos de fistulas pueden

ser englobados en dos grandes grupos: fistulas simples (superficiales, interesfinterianas y transesfinterianas bajas) y fistulas complejas (transesfinterianas altas, supraesfinterianas, extraesfinterianas, o con múltiples orificios externos). El *absceso anorrectal* es la principal causa de dolor en el paciente con EPA. Alrededor del 78% suelen ser abscesos simples mientras que el 22% son complejos y en hendidura¹². Otras causas de dolor anal y que pueden coexistir con la EC son las *hemorroides* que cursan con la sintomatología característica de las mismas, la *hidrosadenitis supurativa* y el *carcioroma de ano*.

Diagnóstico y valoración de la actividad

En la evaluación inicial de la EPA es fundamental realizar una correcta exploración de la región anal y perianal, así como del periné, siendo aconsejable realizar esta exploración conjuntamente con un cirujano. La *exploración*

bajo anestesia puede proporcionar tanta información como una técnica de imagen (seguridad diagnóstica en dos estudios controlados similar a la de la resonancia magnética [RM] y a la ecografía endoanal) considerándose como el patrón “oro” de referencia para la valoración de las fistulas perianales¹³. En todos estos pacientes debe realizarse un *examen endoscópico* del recto, si es posible, para valorar la existencia de actividad inflamatoria rectal. La *ecografía endoanal/endorrectal* es quizás el método de elección para la valoración de los pacientes con EPA, no sólo por ser una técnica diagnóstica (abscesos, trayectos fistulosos, integridad esfinteriana, detección de carcinoma), sino también por ser en ocasiones terapéutica (drenajes de colecciones purulentas, colocación de sedales)^{13,14}. La *RM de la pelvis* es especialmente útil para valorar las colecciones purulentas de la pelvis, en la demostración de fistulas ocultas, de la extensión de la enfermedad proximal y/o nivel de la fistula especialmente en los pacientes con sepsis perianal y con síntomas recurrentes refractarios al tratamiento. La seguridad diagnóstica de la RM oscila entre el 69 y el 96% inferior a la de la ecografía endoanal (75-98%)^{13,14}. La sensi-

Lectura rápida



La frecuencia de la EPA es variable (17-43%) siendo mayor en la EC del colon que en la de intestino delgado. Hasta un 10% de los pacientes con EC debutan con EPA.

Las lesiones se caracterizan por ser poco sintomáticas, múltiples y con una localización atípica. Las fistulas (6-34%) son crónicas e indoloras (salvo si asocian a un absceso) presentando varios orificios externos (región perianal y a distancia).

La clasificación de Parks de las fistulas es la más precisa anatómica y clínicamente.

Debe realizarse una exploración conjunta con el cirujano. La exploración bajo anestesia es el patrón “oro” de referencia para la valoración de las fistulas complejas.

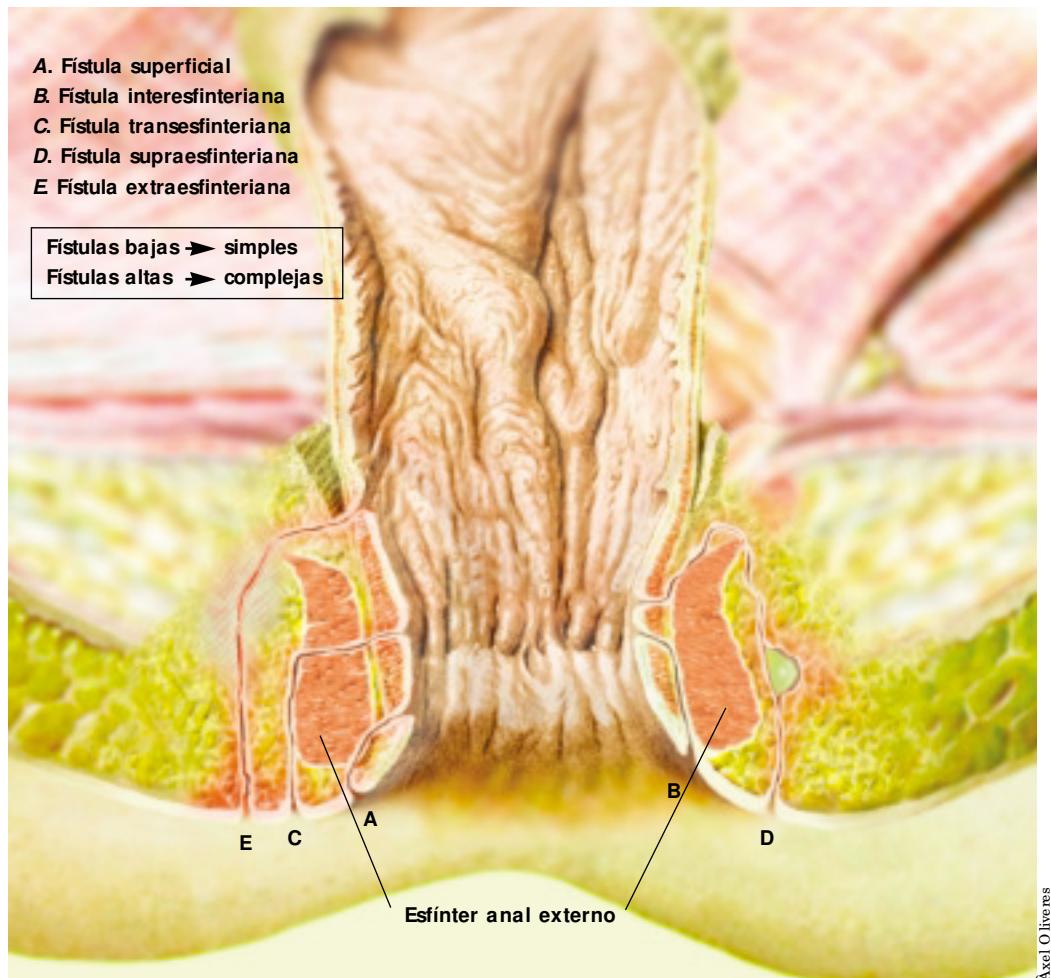


Figura 1. Clasificación de Parks de las fistulas. Parks AG, et al. Br J Surg 1976;63:1-12.

Lectura rápida

La ecografía endoanal es el método de elección para evaluar a los pacientes con EPA y sospecha de absceso. La RM es especialmente útil para valorar las colecciones purulentes de la pelvis y descartar fistulas ocultas en los pacientes con sepsis perianal.

No hay ningún índice de actividad validado en la EPA. El índice que mejor valora la función o calidad de vida de los pacientes con EPA es el PDAI (Perianal Disease Activity Index).

El tratamiento de la EPA debe ser individualizado y lo más conservador posible. Siempre se debe conocer la extensión y actividad de la enfermedad intestinal, establecer si el recto está afectado, identificar la presencia de abscesos y clasificar anatómicamente las fistulas.

El metronidazol (10-20 mg/kg) y el ciprofloxacino (500 mg/12 h) siguen siendo el tratamiento inicial de los pacientes con EPA.

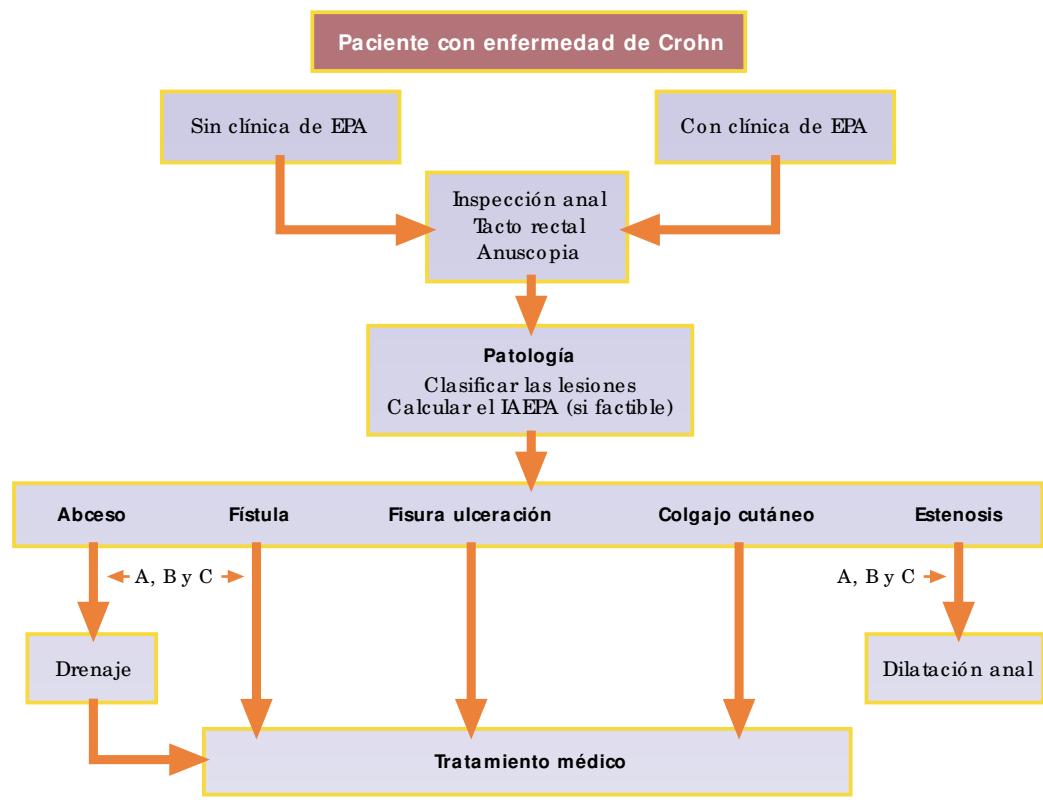


Figura 2. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de las lesiones perianales.

bilidad de la *tomografía computarizada* (TC) en la valoración de la EPA, especialmente en los trayectos fistulosos a la altura de pelvis menor y canal anal (24-60%), es inferior a la de la ecografía endoanal y a la de la RM¹⁵.

La combinación de dos técnicas (la exploración bajo anestesia, la ecografía endoanal y la RM) clasifica de forma adecuada el 95-100% de las lesiones¹³. En los pacientes con EPA complicada debería realizarse una exploración bajo anestesia junto con alguna técnica de imagen para poder establecer el tratamiento médico/quirúrgico más adecuado. En la fig. 2 se representa la aproximación al diagnóstico de la EPA.

Actualmente no existe ningún índice de actividad de EPA que haya sido validado científicamente¹⁶. El índice que mejor valora la función o calidad de vida de los pacientes con EPA es el PDAI (Perianal Disease Activity Index) de la Universidad de McMaster¹⁷.

Estudios recientes han demostrado que hay una mala correlación entre la respuesta clínica definida por el cierre de los orificios externos y los hallazgos de la ecografía endoanal y la RM^{18,19}, lo cual sugiere que las técnicas de imagen pueden tener un papel importante no sólo a la hora del diagnóstico, sino, lo que parece más importante, también como marcadores predictivos de respuesta al tratamiento médico y de la recidiva.

Tratamiento médico

El tratamiento de la EPA debe ser siempre individualizado y en general lo más conservador posible, siendo fundamental la colaboración entre el gastroenterólogo y el cirujano. En todos los casos se debe conocer la extensión y la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), valorar la participación del recto, identificar la presencia de abscesos y clasificar anatómicamente las fistulas (fig. 2).

Los *aminosalicilatos* y los *corticoides sistémicos o de acción tópica* son eficaces para controlar la actividad inflamatoria intestinal (ileal, cólica o rectal), pero no la EPA en sí misma²⁰. Aunque no hay ensayos clínicos controlados, el *metronidazol* (10-20 mg/kg) y el *iprofloxacino* (500 mg/12 h) solos o en combinación han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EPA²¹⁻²⁴.

Los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico combinado, que presentan recidivas frecuentes o precoces, o con fistulas complejas, son subsidiarios de tratamiento inmunosupresor. El resultado de un metaanálisis de 5 estudios controlados frente a placebo que analiza la eficacia de la *azatioprina* (2,5 mg/kg) y *6-mercaptopurina* (1,5 mg/kg) en el tratamiento de la EC confirma la eficacia de estos fármacos en la inducción de la remisión en los pacientes con EPA (OR: 4,44, IC del 95%: 1,50-13,20)²⁵.

Sin embargo, no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado de azatioprina/6-mercaptopurina cuyo objetivo primario sea el cierre de las fistulas en la EC perianal.

La experiencia con *cidosporina* se basa en los resultados de estudios no controlados que confirman que la vía intravenosa (i.v.) es la más adecuada, la dosis óptima de 5 mg/kg/día, y debe utilizarse como tratamiento inicial para obtener una rápida remisión de la EPA y siempre como tratamiento puente hacia la utilización de azatioprina o 6-mercaptopurina²⁶⁻²⁸. Es discutible la transición de ciclosporina i.v. a ciclosporina oral para mantener la respuesta clínica, al menos en la actualidad.

El *infliximab*, un anticuerpo químérico monoclonal que bloquea el TNF- α , está indicado en el tratamiento de los pacientes con EC con fistulas enterocutáneas (pared abdominal y región perianal) refractarias a antibióticos e inmunosupresores^{29,30}. Ha demostrado ser significativamente superior al placebo en la obtención del cierre de las fistulas y en la reducción de los puntos de drenaje (55 y 68% frente a 13 y 26% del grupo placebo, respectivamente)³¹. La dosis recomendada es de 5 mg/kg (perfusión i.v.) administradas basalmente y a las 2 y 6 semanas. La mayoría de los pacientes responden después de la primera y segunda dosis, y los que no lo hacen es poco probable que lo consigan a la tercera; en estos casos podría ensayarse la administración de una dosis adicional de 10 mg/kg. Los resultados del estudio ACCENT-II confirman la eficacia de los retratamientos a intervalos de 8 semanas en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC fistulizante (48% en el grupo de anti-TNF- α frente

a 27% en el de placebo)³². Sin embargo, a pesar de que alrededor del 60% de los pacientes tiene una respuesta parcial o completa, el tratamiento con infliximab no ha eliminado la necesidad de la cirugía en gran parte de los pacientes con EC fistulizante³³. Es importante intentar encontrar factores predictivos de respuesta al tratamiento médico con infliximab que ayuden a seleccionar a los pacientes que mayor beneficio puedan obtener con el mismo^{34,35}.

La escasa experiencia disponible sobre la eficacia del *metotrexato*, el *tacrolimus*, el *O₂ hiperbárico*, el *miacafenolato mofetil*, la *talidomida*, la *nutrición enteral y parenteral* y el *CDP571* no aconseja su uso sistemático en el tratamiento de la EPA³⁶.

Lectura rápida



Los pacientes con EPA no respondedores al tratamiento antibiótico combinado, que presentan recidivas precoces o tengan fistulas complejas, son subsidiarios de tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento quirúrgico

Cualquier tipo de tratamiento quirúrgico deberá seguir unos principios básicos: *a*) tratar los síntomas y las complicaciones; *b*) intentar clasificar las lesiones; *c*) tratar médica mente la EC intestinal subyacente; *d*) evitar grandes heridas quirúrgicas, y *e*) preservar la función esfinteriana anal^{10,37}. Desde un punto de vista práctico, se puede resumir que la cirugía en la EC perianal puede ser de dos tipos: *cirugía local*, más o menos compleja, para el tratamiento específico de las lesiones perianales, y *cirugía mayor o radical*, mucho menos frecuente y reservada para casos graves y complejos de EPA. En función del tipo de lesión anal variará la indicación y la técnica quirúrgica. En la ta-

En las fistulas transesfinterianas bajas o interesfinterianas con o sin actividad rectal, la azatioprina (2,5 mg/kg) o la 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg) puede ser la opción terapéutica inicial.

El infliximab, un anticuerpo químérico monoclonal frente al TNF- α , está indicado en el tratamiento de los pacientes con EC fistulizante refractaria a antibióticos e inmunosupresores. La pauta recomendada es de tres dosis de 5 mg/kg (perfusión i.v.) administradas basalmente y a las 2 y 6 semanas.

Tabla 1. Esquema terapéutico quirúrgico en las lesiones propias de la EPA sintomáticas en las que ha fracasado el tratamiento médico

| Tipo de lesión | Proctitis | Sin proctitis |
|-------------------------|-------------------------------|---|
| Repliegues cutáneos | No operar | Operar sólo si dificultan higiene |
| Fisura anal | No operar | Esfinterotomía en casos muy seleccionados |
| Abscesos | Drenaje | Drenaje |
| Estenosis | Dilatación digital | Dilatación digital |
| Fistula simple (baja) | Sedal | Fistulotomía |
| Fistula compleja (alta) | Sedal | Colgajo de avance endorrectal |
| Fistula rectovaginal | Sedal + ileostomía derivativa | Colgajo cutáneo, rectal o vaginal Asociar o no estoma derivativo |
| Sepsis perianal | Ileostomía o proctectomía | Estoma derivativo y tratar fistulas |



Lectura rápida

Los resultados del estudio ACCENT II confirman la seguridad y eficacia de las reinfusiones de infliximab tras la inducción de la remisión, cada 8 semanas durante 12 meses, en el mantenimiento de la misma en los pacientes con fistulas complejas.

Las fistulas simples no suelen tener proctitis activa y la fistulotomía es el tratamiento de elección.

El sedal laxo junto con el tratamiento antibiótico y el infliximab, como puente hacia azatioprina/6-mercaptopurina, es el tratamiento de elección en las fistulas complejas con o sin proctitis asociada.

La ileostomía derivativa puede estar indicada en los pacientes con sepsis perianal grave, úlceras profundas recurrentes, fistulas complejas o rectovaginales. Entre un 9 y un 18% de pacientes con EPA requerirán proctectomía con ileostomía definitiva.

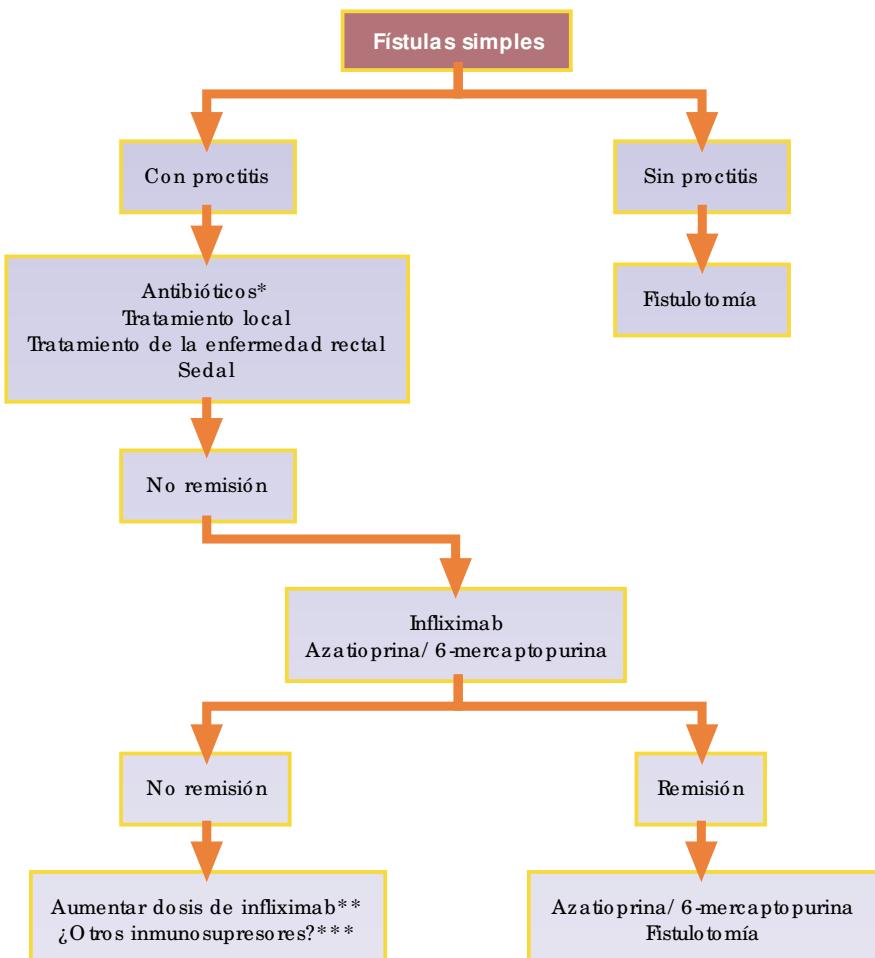


Figura 3. Algoritmo de tratamiento médicoquirúrgico de las fistulas simples.

*Metronidazol/ciprofloxacino.

**Infliximab 10 mg/kg, dosis única.

***Ciclosporina/tacrolimus.

El tratamiento antibiótico debe mantenerse al menos 4 semanas a dosis plenas. Las pautas de mantenimiento del tratamiento con azatioprina/6-mercaptopurina son similares a las de la enfermedad luminal.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Morson BK, Lockhart-Mummery HE. Anal lesions in Crohn's disease. Lancet 1959;ii:1122-3.
2. McKee RF, Keenan RE. Perianal Crohn's disease—is it all bad news? Dis Colon Rectum 1996;39:136-42.
3. Fielding JF. Perianal lesions in Crohn's disease. J R Coll Surg Edin 1972;17:31-7.
4. Rankin GB, Watts HD, Clifford S, Melnyk CS, Kellrey ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. Gastroenterology 1979;76:111-7.

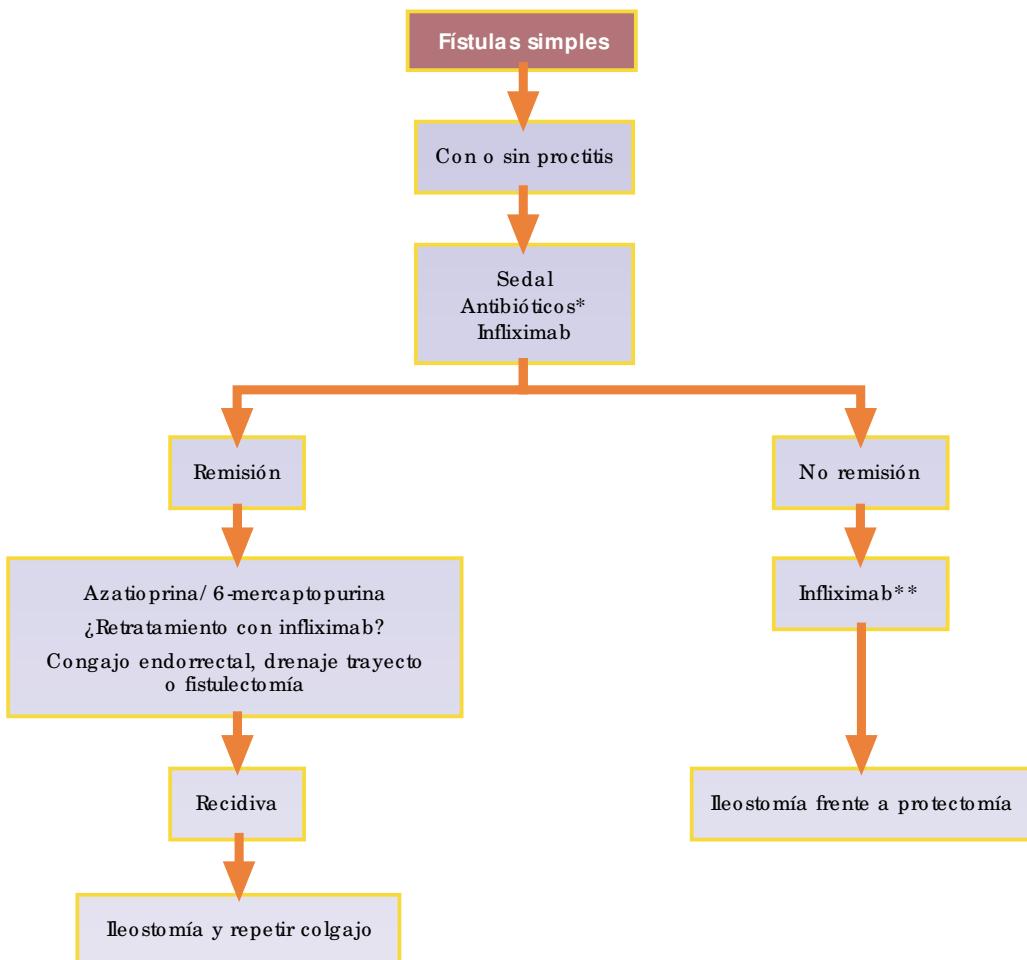


Figura 4. Algoritmo de tratamiento medicoquirúrgico de las fistulas complejas.

*Metronidazol + aprofloxacina.

**Infliximab 10 mg/kg, dosis única.

Bibliografía recomendada

Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-32.

Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978;71:644-51.

Enriquez Navascués JM, Leal J, Tobaruela E, Benita B, Camuñas J, Gila A, et al. Valor de la clasificación de Hughes-Cardiff en el manejo de la enfermedad anorrectal de Crohn. *Rev Esp Enf Digest* 1997;89:583-90.

Los dos primeros artículos exponen la clasificación de Hughes-Cardiff de la EC perianal y hacen referencia a su utilidad en la clínica. El artículo de Enriquez Navascués es una revisión crítica de esta clasificación haciendo especial hincapié en su valor en el control y seguimiento de la EC perianal.

Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula in ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12.

Artículo de obligada lectura para poder comprender de forma adecuada la clasificación anatómica de las fistulas perianales y su utilidad en la práctica clínica.

- nal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;4:914-20.
- Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-32.
 - Schwartz DA, Loftus EV, 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.
 - Alexander-Williams J, Speranza V, Hellers G, Hughes LE, Minervini S. Perianal lesions in Crohn's disease: a classification. Working Team Report 3, Roma 1991.
 - Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Twenty-years review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:389-92.
 - Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978;71:644-51.
 - Enriquez Navascués JM, Leal J, Tobaruela E, Benita B, Camuñas J, Gila A, et al. Valor de la clasificación de Hughes-Cardiff en el manejo de la enfermedad anorrectal de Crohn. *Rev Esp Enf Digest* 1997;89:583-90.
 - Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula in ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12.
 - Pritchard TJ, Schoetz DJ, Caushaj FP, Roberts PL, Murray JJ, Collet JA, et al. Perirectal abscess in Crohn's disease: drainage and outcome. *Dis Colon Rectum* 1990;33:933-7.
 - Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher GJ, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
 - Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux 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;86:1093-4.
 - Yousem DM, Fishman EK, Jones B. Crohn's disease: perirectal and perianal findings at TC. *Radiology* 1988;167:331-4.
 - Sandborn WJ, Feagan B, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy Endpoints for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.
 - 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.
 - Rasul I, Wilson S, Cohen Z, Greenberg G. Infliximab therapy for Crohn's disease fistulae: discordance between perineal ultrasounds findings and clinical response. *Gastroenterology* 2001;120:A632.
 - Van Asche G, Vanbeekeroort D, Bielen D, et al. MRI imaging of the effects of infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120:A73.
 - Present DH. Perianal fistula. En: Bayless TM, Hanauer SB, editors. *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. London: B.C. Decker Inc., 2001; p. 395-400.
 - Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease; a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-7.
 - Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole [letter]. *Gastroenterology* 1980;79:599.
 - Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79:533-40.
 - Turunen U, Farkkila M, Valtonen V. Long term outcome of ciprofloxacin treatment in severe perianal or fistulous Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104:A793.

Bibliografía recomendada

Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher GJ, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.

Este trabajo prospectivo sugiere que la seguridad diagnóstica de los tres métodos es similar en la evaluación de las fistulas perianales. La combinación de cualquiera de dos de estas técnicas permite realizar una correcta valoración de las fistulas en los pacientes con EC perianal (sensibilidad del 100%).

Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.

Metaanálisis de 5 estudios controlados de azatioprina/6-mercaptopurina frente a placebo en el tratamiento de la EC activa refractaria y corticodependiente. Se demuestra la eficacia de los mismos para inducir la remisión en pacientes con EC perianal; sin embargo, sin restar importancia a los resultados, hay que tener presente que es un análisis realizado *ad hoc* y solamente uno de los estudios incluidos en el metaanálisis contempla como objetivo primario de eficacia la inducción de la remisión en pacientes con fistulas perianales.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Anti-TNF for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.

Ensayo clínico controlado que demostró la eficacia de infliximab frente al placebo en el tratamiento de la EC fistulizante.

Sands B, Van Deventer S, Bernstein C, et al. Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: Response to infliximab in ACCENT II trial through 54 weeks [Abstract#671]. *Gastroenterology* 2002;122:A-81.

Ensayo clínico, multicéntrico, controlados frente a placebo en los que se confirma la eficacia del infliximab en la inducción de la remisión en la EC fistulizante. Asimismo, se demuestra la seguridad y eficacia de las reinfusiones de este fármaco cada 8 semanas durante 12 meses, en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con fistulas complejas.

Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-18.

Excelente artículo de revisión y de obligada lectura sobre el diagnóstico y tratamiento de las fistulas perianales en la EC.

25. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
26. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:374-80.
27. Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterology* 1993;88:646-9.
28. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995;1:48-6.
29. 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;5:119-33.
30. Hinojosa J. Anticuerpos anti-TNF- α en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:250-7.
31. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Anti-TNF for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
32. Sands B, Van Deventer S, Bernstein C, et al. Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: Response to infliximab in ACCENT II trial through 54 weeks [Abstract#671]. *Gastroenterology* 2002;122:A-81.
33. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45:771-5.
34. Fefferman D, Lodhavia P, Reinert S, et al. 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.
35. Louis E, Vermiere S, Rutgeerts P, et al. Are systemics inflammatory markers useful in the prediction of response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120:A622.
36. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-18.
37. Alexander-Williams J. Surgical treatment of perianal Crohn's disease: the case for conservative treatment. En: Lee ECG, Nolan DJ, editors. *Surgery of Inflammatory Bowel Disorders*. Churchill Livingstone, 1987; p. 180-3.
38. Keighley MRB, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:104-7.
39. Marchesa P, Hull TL, Fazio VW. Advancement sleeve flaps for treatment of severe perineal Crohn's disease. *Br J Surg* 1998;85:1695-8.
40. Crim RW, Fazio VW, Lavery IC. Rectal advancement flap repair in Crohn's patients-factors predictive of failure. *Dis Colon Rectum* 1990;33:P3.
41. Pearl RK, Andrews J, Orsay CP, Weisman IR, Prasad ML, Nelson RL, et al. Role of the seton in the management of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993;36:573-7.
42. Scott H, Northover J. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1039-43.
43. Radcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE, Northover JMA. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1988;31:94-9.
44. Makowiec F, Jehle E, Becker H, Starlinger M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1998;82:603-6.
45. MacRae H M, McLeod RS, Cohen Z, Stern H, Reznick R. Treatment of rectovaginal fistulas that has failed previous repair attempts. *Dis Colon Rectum* 1995;38:921-5.
46. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MRB. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000;24:1258-63.
47. Régimbeau JM, Panis Y, Marteau P, Benoit S, Valleur P. Surgical treatment of anoperineal Crohn's disease: can abdominoperineal resection be predicted? *J Am Coll Surg* 1999;189:171-6.