

## **Protocolo de Investigación:**

Características clínicas, sociodemográficas y tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal en Colombia: resultados de un registro nacional

### **Investigadores:**

1. Se incluirán en orden de participación por número de pacientes adicionados en los diferentes centros del país.

## **1. Justificación y Marco Teórico**

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, poco común, que afecta primordialmente el colon e intestino delgado, y cuya etiología es multifactorial. Su curso clínico se caracteriza por presentar múltiples recaídas y durante los últimos años se ha detectado un aumento en la frecuencia de aparición a nivel mundial (1). La causa de la enfermedad no se conoce, pero resulta de una interacción compleja entre el genotipo del huésped, la microbiota intestinal y factores ambientales, que desencadenan una alteración en la respuesta inmunológica intestinal (2). Aproximadamente, 15-30% de pacientes con EC desarrollan EC perianal, la cual se puede presentar de diferentes formas clínicas que incluyen: colgajos de piel, fisuras, abscesos, formación de fístulas perianales y estenosis anal. La enfermedad de Crohn perianal fistulizante es una complicación de la EC, descrita por primera vez por Crohn y Penner en 1938, en tres pacientes con enteritis regional (3), y es asociada a complicaciones médicas, psicológicas, sociales y sexuales, que alteran la calidad de vida de los pacientes que la padecen (4).

Recientemente, han existido importantes cambios tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento de la EC perianal fistulizante. Datos del compromiso perianal de la enfermedad de Crohn en Latinoamérica son escasos y se hace necesario, realizar una caracterización epidemiológica de individuos con EC y compromiso perianal en Colombia, con parámetros clínicos actuales, e inferir de estos nuevos hallazgos, nuevos conceptos que nos ayuden a tomar conductas diagnósticas y terapéuticas adecuadas en nuestros pacientes.

Un estudio en la población de Olmsted en Minnesota (EU), encontró que el compromiso perianal fistulizante se presenta en 12% de los pacientes con EC al año, y alcanza a 26% a los 20 años después del diagnóstico, puede ser la única manifestación hasta en 5% de los pacientes (5). Una reciente actualización del mismo registro, encontró una incidencia acumulada de fístula perianal de 24%, después de 30-40 años del diagnóstico de EC (6). En 10% puede ser la presentación inicial de la EC y se asocia más a EC con compromiso colónico y rectal que a compromiso ileal (7). Una reciente revisión sistemática de la literatura, encontró una prevalencia de 52.900 casos de fístula perianal y 7.400 casos de fístula recto vaginal para el año de 2017 en Estados Unidos (8).

Un estudio francés demostró que el compromiso perianal en EC, se considera factor de riesgo independiente para EC discapacitante en 5 años de seguimiento (OR 1.8 [IC 95%: 1.2–2.8]) (9). Un estudio danés demostró que paciente con EC perianal, tienen mayor riesgo de cirugía abdominal mayor (HR: 1.51, IC 95%: 1.40-1.64,  $p < 0.001$ ) comparado con pacientes con EC sin compromiso perianal, y se asocian también a mayor incidencia de cáncer anal y rectal 11.45 [IC 95%: 4.70 - 27.91,  $p < 0.001$ ] y 2.29 [IC 95%: 1.25-4.20,  $p = 0.006$ ], respectivamente comparados con controles sin EC (10).

Una fístula es un tracto de pus y/o tejido de granulación entre dos superficies epiteliales, revestidas por una pared fibrosa, los tractos primarios son conexiones entre el orificio interno y externo, y existen tractos secundarios que son extensiones ciegas (4). Debido a un defecto en la barrera epitelial, péptidos asociados a bacterias patógenas, entran a la mucosa intestinal iniciando un proceso inflamatorio,

con incremento en la expresión de citoquinas e inducción de la transformación de células epiteliales intestinales a células invasivas mesenquimales (miofibroblastos), lo cual conduce a la formación de la fístula (11).

Existen varias clasificaciones anatómicas de la EC perianal fistulizante. La clasificación de Park, describe cinco tipos de fístulas de acuerdo a su anatomía quirúrgica: superficial, interesfintéricas, transesfintéricas, supraesfintéricas y extraesfintéricas (12). La asociación americana de gastroenterología (AGA), divide las fístulas en simples o complejas, las simples son superficiales, con un solo orificio externo, localizada bajo la línea dentada, y sin complicaciones como abscesos, compromiso rectal o vaginal y sin estenosis anal. Las complejas son interesfintéricas, transesfintéricas, supraesfintéricas y extraesfintéricas, se localizan arriba de la línea dentada, tienen múltiples orificios externos y presentan las complicaciones descritas. Las fístulas transesfintéricas se clasifican en altas o bajas, cuando su tracto se encuentre por encima o por debajo del tercio inferior del esfínter anal externo. También es importante definir si el trayecto fistuloso transcurre por encima o por debajo del músculo elevador del ano, y si hay presencia de abscesos y su localización (perianal, interesfintérico, isquio-rectal, supraesfintérico). (4,12). Se ha estimado que entre 52-88% de las fístulas perianales son complejas (13). Las fístulas simples usualmente son tratadas con fistulotomía, mientras que las fístulas complejas requieren tratamiento médico-quirúrgico individualizado para lograr la cicatrización de la fístula (7).

Un consenso sugiere que además de la clasificación descriptiva de la EC fistulizante perianal, se incluya un marcador de la actividad de la fístula que sea útil para evaluar la severidad y la respuesta al tratamiento (14). Dentro de estos tenemos marcadores clínicos, siendo el más utilizado el índice de actividad de Crohn perianal (PDAI), que está validado e incluye 5 ítems: el tipo de secreción, la presencia de dolor, la restricción en actividad sexual, el tipo de compromiso perianal y el grado de induración (15). Adicionalmente, existe un índice imagenológico validado, el índice de Van Assche que es basado en hallazgos de resonancia nuclear magnética

(RNM) pélvica, que tiene 6 ítems: número de tractos fistulosos, localización, extensión, captación en imágenes T2, presencia de colecciones y compromiso rectal (16). Una segunda opción para evaluar por imágenes una fístula perianal es por ultrasonido endoscópico (USE), un metaanálisis con 4 estudios comparó RNM pélvica con USE, encontrando una sensibilidad comparable para detectar fístula perianal (0.87, IC 95%: 0.63-0.96 y 0.87, IC 95%: 0.70-0.95, respectivamente), pero con una especificidad mayor para RNM pélvica comparada con USE (0.69, IC 95% 0.51-0.82 y 0.43, IC 95%: 0.21-0.69, respectivamente) (17). Adicionalmente, es muy importante evaluar si existe compromiso endoscópico rectal en todo paciente con EC perianal fistulizante y su extensión, para definir severidad, manejo y pronóstico. (14).

Las metas del tratamiento de la EC perianal fistulizante a corto plazo es el drenaje de abscesos y reducción de los síntomas. A largo plazo, los objetivos terapéuticos son eliminar el drenaje, mejorar la calidad de vida, cicatrizar el trayecto fistuloso, preservar la continencia del esfínter y evitar proctomía con ostomía (14).

En cuanto al tratamiento médico, no hay evidencia que los aminosalicilatos y los esteroides, tengan beneficio en EC perianal, estos últimos pueden precipitar la formación de abscesos (7). Los antibióticos como ciprofloxacina y metronidazol ayudan a mejorar los síntomas de la fístula, aunque los estudios son escasos. Un estudio aleatorizado, controlado, comparó adalimumab con ciprofloxacina versus adalimumab para tratamiento de fístula perianal, la combinación fue superior en reducción de al menos 50% en el drenaje a las 12 semanas (70.6% vs 47.2%,  $p=0.047$ ) (18). Un metaanálisis con tiopurinas en 70 pacientes con EC fistulizante perianal, demostró cicatrización en 54% vs 21% tratados con placebo (OR 4.44, IC 95%: 1.5-13.2) (19). Un estudio abierto prospectivo, demostró el beneficio de combinar azatioprina con antibióticos (ciprofloxacina o metronidazol por 8 semanas), logrando mayor respuesta (48% vs 15%,  $P: 0.03$ ) en pacientes que recibieron la terapia combinada con el inmunosupresor (20).

Un estudio aleatorizado y controlado con tacrólimus oral, en 46 pacientes con EC perianal fistulizante activa, demostró mayor eficacia en el cierre de al menos 50% de las fístulas (43% vs 8%, P: 0.004), comparado con placebo; sin embargo, no hubo diferencia significativa en cuanto al cierre completo de las fístulas (21).

La mejor evidencia clínica para el manejo de EC perianal fistulizante la han demostrado los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNFs), una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 27 estudios controlados, se encontró que los anti-TNFs (principalmente infliximab y adalimumab) son efectivos para inducción y mantenimiento de respuesta y remisión de fístula perianal (RR, 2.01; IC 95%: 1.36–2.97) (22). También se han descrito casos de inyección local de anti-TNFs en el trayecto fistuloso con resultados aceptables con infliximab y adalimumab (23). Adicionalmente, nuevas terapias biológicas como vedolizumab y ustekinumab, recientemente han demostrado eficacia en cierre de fístulas perianales en EC (24,25).

Recientemente, se ha comprobado la eficacia de terapia con inyección de células madres mesenquimales, extraídas casi siempre de tejido adiposo, en la cicatrización de fístulas perianales. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis con 11 estudios, demostró que la terapia con células madres mesenquimales se asociaron con mayor tasa de cicatrización de células perianales comparados con controles a corto plazo (6-24 semanas) (OR = 3.06, IC 95%, 1.05–8.90; p = 0.04) y a largo plazo (24-52 semanas) (OR = 2.37, IC 95%: 0.90–6.25); p = 0.08), sin incremento en eventos adversos, ni en eventos adversos serios (26).

Existen varias alternativas en el tratamiento quirúrgico en EC perianal fistulizante. Todo paciente con absceso asociado a fístula perianal debe drenarse antes de inicio del tratamiento médico y debe colocarse un seton no cortante para prevenir la recurrencia del absceso. Cualquier intento de manejo quirúrgico adicional en EC perianal fistulizante con compromiso rectal, debe de realizarse una vez controlada la inflamación en el recto (14). La proctitis se asocia a mayor frecuencia de

proctomía, por lo tanto, requiere un tratamiento médico agresivo (27). La fistulotomía es una opción de tratamiento para fístulas superficiales, el avance de colgajo mucoso se utiliza para el cierre del orificio fistulosos interno, en tractos maduros fibrosos se puede realizar la ligadura del tracto fistuloso interesfintérico con cierre del orificio interno (7).

En caso de EC perianal refractaria, un estoma temporal puede ser una opción. Una revisión sistemática con 16 estudios, encontró una tasa de respuesta temprana de 63.8% (IC 95%: 54.1–72.5); sin embargo, la tasa de éxito de restauración es muy baja (16.6%; IC 95%: 11.8–22.9) y 41.6% (IC 95%: 32.6–51.2) requieren proctomía y ostomía definitiva (28).

Un reciente registro colombiano de EII recientemente publicado encontró una prevalencia de 9.8% de compromiso fistulizante perianal en 456 pacientes con EC. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia, el comportamiento clínico y el tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes con EC en nuestro país (29).

## **2. Objetivos**

### **Objetivo general:**

Describir las características clínicas, sociodemográficas y tratamiento de EC fistulizante perianal en Colombia.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes que presentan o han padecido EC fistulizante perianal en el país.
2. Determinar los tratamientos médicos y quirúrgicos que reciben los pacientes con EC fistulizante perianal en Colombia.

### **3. Metodología**

#### Diseño del estudio:

Estudio multicéntrico, observacional, analítico, de corte transversal.

#### Área de estudio:

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico confirmado previo o actual de EC fistulizante perianal, en los diferentes centros hospitalarios o ambulatorios de todo el país, suministrados por gastroenterólogos, cirujanos gastrointestinales o coloproctólogos que quieran participar en el estudio a través de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y el grupo de estudio de enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa (GECCOL).

#### Población de Referencia:

Pacientes con diagnóstico de EC fistulizante perianal.

#### Población del Estudio:

Todos los pacientes con diagnóstico de fistula perianal secundario a EC que asistieron por urgencias, hospitalizados o por la consulta externa de EII, en los diferentes centros del país. Los autores se comprometen a revisar y confirmar el diagnóstico de EC en las historias clínicas, y se obtendrán datos de todos los pacientes que tengan fístula perianal. El diagnóstico de EC final se confirmará basado en los criterios diagnósticos aceptados internacionalmente. Todos los datos de incluirán en una base de datos con formato SPSS.



### Diagnóstico:

Los criterios diagnósticos definitivos de EC, se basan en la presencia de 2 o más de los siguientes criterios (30): 1. Síntomas típicos que incluyan dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso por más de seis semanas. 2. Apariencia macroscópica en endoscopia o cirugía de lesiones segmentarias, discontinuas o en parches, con o sin compromiso rectal, tipo ulceraciones aftosas, fisuras o lesiones penetrantes o estenosantes. 3. Evidencia radiológica de estenosis en intestino delgado, colitis segmentaria o presencia de fístulas. 4. Evidencia histológica de inflamación focal o transmural, o granulomas epiteliales con células gigantes. Se tendrá en cuenta la mayor extensión y el comportamiento más severo de la EC, según la clasificación de Montreal (30) (**Anexo 1**). La extensión de la enfermedad se definió por hallazgos endoscópicos y radiológicos.

### Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico previo o actual confirmado de EC fistulizante perianal.

### Variables:

Se tomarán variables sociodemográficas, clínicas, de tratamiento, hospitalización, cirugía y mortalidad.

### Perfil Demográfico.

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Procedencia

### Presentación clínica EC

- Edad del diagnóstico
- Fecha del diagnóstico
- Extensión de EC
- Localización de EC
- Hospitalizaciones
- Cirugía
- Muerte

### Médico tratante:

- Cirujano general.
- Gastroenterólogo.
- Cirujano gastroenterólogo
- Coloproctólogo

### Tiempo de Inicio de fístula perianal:

- Al diagnóstico de EC.
- Años después del diagnóstico de EC: \_\_\_\_

### Diagnóstico de fístula perianal:

- Examen clínico bajo anestesia general (No, Si).
- Resonancia nuclear magnética pélvica (No, Si).
- Endosonografía (No, Si).

### Características Fístula perianal.

- Clasificación anatómica: Simple (Superficial) o Compleja (interesfintérica, transesfintérica, supraesfintérica, extraesfintérica).
- Número de fístulas (única o múltiples)
- Proctitis (si o no).
- Abscesos (si o no).
- Restricción de actividad sexual (no, leve, severa).

### Tratamiento Acumulado

- 5-ASA
- Tipo de 5-ASA (Oral, tópico, combinado)
- Antibióticos
- Tipo antibiótico (Metronidazol, ciprofloxacina, rifaximina).
- Esteroides
- Tipo de esteroide (Prednisolona, budesonida, budesonida enemas)
- Azatioprina
- Terapia biológica
- Tipo terapia biológica (Infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab).
- Inyección Anti-TNFs tópico (No, infliximab, adalimumab).
- Inyección de células madres (No, Si).
- Colocación de seton (No, Si).
- Tratamiento Quirúrgico (No, Si).
- Tipo de tratamiento quirúrgico (Colgajo de mucosa rectal, ligadura del tracto fistuloso, Ileostomía, Colostomía temporal, colostomía definitiva + proctectomía).

### Desenlaces de fístula perianal:

- Persistencia.
- Cierre parcial.
- Cierre completo.
- Recurrencia.
- Colostomía definitiva.

### Recolección de datos:

Una vez obtenido el aval del Comité de Ética y la aprobación del proyecto de investigación por parte de cada institución, se procederá de la siguiente forma:

- Los investigadores del proyecto revisarán las historias clínicas de los pacientes atendidos en cada institución.
- Se generará una base de datos con las variables propuestas. El registro es administrado por los investigadores y su calidad será supervisada por el investigador de cada institución.
- El tiempo de recolección de los datos será de 3 meses.

### Plan de análisis:

Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas como mediana, rango y rango intercuartílico (P25-75). Se estimará el riesgo absoluto de complicaciones y el uso acumulativo de medicamentos. Se realizará curva de Kaplan Meier para graficar los efectos anteriores. Se empleará el paquete estadístico Epidat versión 4.2.

### Plan de divulgación:

Una vez se concluya la recolección de datos y se lleven los hallazgos a las tablas y gráficos, postularemos un resumen del escrito final para ser evaluado en una revista médica indexada de divulgación internacional.

## **4. Aspectos éticos**

Para el desarrollo de la investigación propuesta y de acuerdo con los principios establecidos tanto en la Declaración de Helsinki (28), adoptada por la 59a Asamblea General, Seúl, Corea, en octubre de 2008, como en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 (29) de nuestro país y debido a que esta investigación se considera de acuerdo con los Artículos 10 y 11 de la misma como *Investigación sin riesgo* y en cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 de la presente Resolución, los investigadores que participarán en el estudio cumplirán rigurosamente con los lineamientos descritos en este protocolo, desarrollando este estudio conforme a los siguientes criterios:

- Debido a la nueva información epidemiológica mundial disponible para la EII y la disponibilidad de nuevas terapias modificadoras de la morbilidad y de la mortalidad de la misma, se hace necesario reevaluar las características epidemiológicas nacionales, pues la misma es necesaria para evaluar a futuro las necesidades de nuestra población, por lo que es justificable llevar a cabo una investigación que determine las características de la misma y sea punto de partida para futuras investigaciones o modifique las políticas actuales de salud pública que influyan sobre esta situación en particular.
- La investigación a realizar es de tipo retrospectivo analítico, llevada a cabo por medio de la revisión historias clínicas, tomando únicamente información sobre las características particulares de los mismos con diagnóstico de EC

fistulizante perianal, sin modificación o intervención alguna sobre las variables biológicas, fisiológicas, físicas, ni sociales de los pacientes, por lo que no supone ningún riesgo a la integridad física de los pacientes.

- Se asegurará el anonimato y confidencialidad de los pacientes. De las historias clínicas sólo se tomará la información necesaria para los objetivos del estudio, respetando de esta manera la privacidad, dignidad y la protección de los derechos de cada uno de los pacientes incluidos, garantizando en todo momento la protección de la información, no se divulgará la identidad de los participantes, así como ningún dato que no corresponda con los fines pautados desde el inicio.
- La información obtenida estará registrada en una base de datos, a la que solo tendrán acceso los investigadores, con el fin de salvaguardar la información y solo será utilizada únicamente con fines investigativos.
- Se considera que la investigación a ser clasificada, de acuerdo a los artículos 10 y 11 de la Resolución 008430 de 1993, como *Investigación sin riesgo*, y de acuerdo al artículo 16 párrafo primero de la misma, esta investigación tiene las características para ser una excepción en la cual, no es necesario contar con el Consentimiento Informado por escrito del sujeto de investigación o su representante legal.
- Tanto los investigadores como las instituciones seremos responsables en todo momento por el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación realizada.
- La investigación sólo se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización del representante legal encargado de la investigación, así como la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de cada centro.

## Anexo 1: Clasificación de Montreal Enfermedad de Crohn

	<b>Clasificación de Montreal</b>
<b>Edad al diagnóstico (A)</b>	A1: menor de 16 años A2: entre 17 y 40 años A3: mayor de 40 años
<b>Localización (L)</b>	L1: ileal L2: colónico L3: ileocolónico L4: digestivo superior aislado
<b>Comportamiento (B)</b>	B1: no estenosante, ni penetrante B2: estenosante B3: penetrante P: enfermedad perianal

## Referencias

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
2. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
3. Penner A, Crohn BB. Perianal fistulae as a complication of regional ileitis. *Ann Surg* 1938; 108:867–73.
4. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125:1508–30.
5. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-880.
6. Park SH, Aniwan S, Scott Harmsen W, et al. Update on the Natural Course of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 4;25(6):1054-1060.
7. Kotze PG, Shen B, Lightner A, Yamamoto T, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut*. 2018 Jun;67(6):1181-1194.
8. Schwartz DA, Tagarro I, Carmen Díez M, Sandborn WJ. Prevalence of Fistulizing Crohn's Disease in the United States: Estimate from a Systematic



- Literature Review Attempt and Population-Based Database Analysis.  
Inflamm Bowel Dis. 2019 Oct 18;25(11):1773-1779.
9. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2006; 130:650–656.
  10. Wewer MD, Zhao M, Nordholm-Carstensen A, Weimers P, et al. The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997-2015. *J Crohns Colitis*. 2020 Jun 25; jjaa118. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa118. Online ahead of print.
  11. Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of Perianal Fistulizing Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):377-86.
  12. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63:1–12.
  13. Panes J, Reinisch W, Rupniewska E, et al. Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(42):4821-4834.
  14. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63:1381–1392.
  15. 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.

16. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:332–9.
17. Siddiqui MR, Ashrafian H, Tozer P, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:576–85.
18. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, 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. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:132–42.
20. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1113–20.
21. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125:380–8.
22. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;16(12):1879-1892.
23. Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, et al. Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulising Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2017;32.

24. Schwartz D, L. Peyrin-Biroulet L, K. Lasch K, et al. Efficacy and safety of 2 vedolizumab IV regimens in patients with perianal fistulising Crohn's disease: results of the ENTERPRISE study J Crohns Colitis 2020. Suppl P476.
25. Sands BE, Gasink C, Jacobestein D, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. Presented at DDW 2017. Gastroenterology 2017;152: S185.
26. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. Dis Colon Rectum. 2018 May;61(5):629-640.
27. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1145–51.
28. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Oct;42(7):783-92.
29. Juliao-Baños F, Puentes F, López R, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: Results of a national register. Rev Gastroenterol Mex. 2020 Jul 26: S0375-0906(20)30059-8. Epub ahead of print.
30. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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):5–36.

