



## OBSERVACIÓN CLÍNICA

# Utilidad del tratamiento con infliximab en la enterorragia severa asociada a la enfermedad de Crohn. Experiencia de tres casos

Alfonso Alcalde Vargas\*, José Manuel Herrera Justiniano, Eduardo Leo Carnerero, Claudio Trigo Salado, Ignacio Gutiérrez Domingo y José Luis Márquez Galán

Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 11 de junio de 2010; aceptado el 8 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;  
Hemorragia digestiva baja;  
Fármacos biológicos

### KEYWORDS

Crohn's disease;  
Lower gastrointestinal hemorrhage;  
Biological agents

**Resumen** La hemorragia digestiva baja severa es una complicación poco frecuente en la enfermedad de Crohn.

Presentamos 3 pacientes con enfermedad de Crohn, de diferente localización que desarrollaron una enterorragia severa, con necesidad transfusional múltiple y que respondieron favorablemente a la administración de infliximab, consiguiendo el cese de la hemorragia que comprometía la vida del paciente y evitando una resección quirúrgica de urgencia que parecía inevitable para la resolución del episodio hemorrágico.

Sobre la base de esta experiencia clínica y tras revisar la literatura comparando infliximab con otras opciones farmacológicas, consideramos este fármaco, como primera opción terapéutica a emplear en pacientes con enfermedad de Crohn, que presenten una hemorragia digestiva severa, evitando la cirugía en algunos casos, si conseguimos que la hemorragia ceda por rápida cicatrización de las profundas ulceraciones mucosas, responsables del cuadro hemorrágico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Utility of infliximab therapy in severe enterorrhagia associated with Crohn's disease. Report of three cases

**Abstract** Severe lower gastrointestinal (GI) bleeding is an infrequent complication in Crohn's disease.

We report the cases of three patients with Crohn's disease, localized in distinct areas, who developed severe enterorrhagia requiring multiple transfusions. All three patients responded favorably to infliximab administration, which resolved the life-threatening hemorrhages and avoided emergency surgical resection, which had seemed inevitable.

Based on this clinical experience and a review of the literature comparing infliximab with other pharmacological options, we believe that this drug should be the treatment of choice in

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alfonavsc@hotmail.com](mailto:alfonavsc@hotmail.com) (A. Alcalde Vargas).

patients with Crohn's disease who develop severe lower gastrointestinal bleeding. This strategy can, in some cases, avoid surgery if the bleeding stops due to rapid healing of the deep mucosal lesions causing the hemorrhagic episode.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En la enfermedad de Crohn (EC), la hemorragia digestiva baja severa es una complicación poco frecuente, pero cuando ocurre, puede poner en peligro la vida del paciente. Este tipo de hemorragia está en relación con profundas úlceras, que erosionan vasos de grueso calibre, y en menor medida con el déficit de factor XIII, secundario a la depleción proteica que presentan estos pacientes.

Presentamos 3 casos de hemorragia digestiva baja severa en pacientes con enfermedad de Crohn, de diferente localización que evolucionaron favorablemente tras la administración de infliximab evitando una resección quirúrgica de urgencia y previniendo un nuevo episodio de sangrado.

## Observación clínica

### Caso 1

Paciente varón de 27 años, diagnosticado de EC de localización ileocólica de tipo inflamatorio dos años antes tras la realización de colonoscopia con toma de biopsias, en tratamiento de mantenimiento con mesalazina y que hasta entonces no había presentado ningún brote de actividad de la enfermedad. No fumador. Su madre presenta enfermedad de Crohn colónica. Acude en diciembre de 2001 por un cuadro de un mes de evolución de 6 deposiciones líquidas diarias mezcladas con sangre, fiebre, dolor abdominal, pérdida de 5 kg. de peso (previo al ingreso pesaba 66 kg), astenia y anorexia, e ingresa debido a la ausencia de respuesta a corticoides a dosis altas durante 15 días (deflazacort 75 mg/día) y aminosalicilatos (mesalazina 1 g/8 h). En la analítica inicial solo destaca una hipoalbuminemia (3,8 g/dl), una hemoglobina (Hb) de 14 mg/dl. Los reactantes de fase aguda muestran una velocidad de sedimentación globular (VSG): 17 mm/h, proteína C reactiva (PCR): 56,9 mg/dl y alfa-1-glucoproteína ácida: 273. Se inicia tratamiento con metilprednisolona 60 mg/día iv y se le realizan diferentes pruebas como TAC abdominal, tránsito intestinal y ecografía abdominal donde se objetiva afectación inflamatoria a nivel de ileon distal.

En el séptimo día del ingreso, presenta cinco deposiciones con abundante contenido hemático, con repercusión hemodinámica, detectándose Hb de 6,6 mg/dl, por lo que se transfundió 3 concentrados de hemáties (CH). Se realiza colonoscopia total hallando lesiones aftosas aisladas desde recto y a lo largo de todo el colon, que son biopsiadas, con abundantes restos de sangre roja oscura cuyo aspecto sugiere origen proximal a la válvula ileocecal siendo imposible la ileoscopia. Se inicia tratamiento con nutrición parenteral y en el noveno día, tras realizar el estudio previo para la introducción de un fármaco biológico, se realiza perfusión de infliximab (5 mg/kg.) al no estar contraindicado.

Al día siguiente presenta importante rectorragia con anemia (Hb de 7,2 mg/dl) por lo que se vuelven a transfundir 3 CH y se contacta con el servicio de cirugía por si fuera necesaria la intervención quirúrgica. Durante tres días mantiene dos deposiciones con menor cantidad de sangre, pero la Hb vuelve a caer a 7,9 mg/dl transfundiéndose de nuevo dos CH. Al cuarto día de la administración de infliximab ya no aparece sangre en las deposiciones. Se realiza la reintroducción progresiva de la dieta oral continuando la corticoterapia por vía oral. Posteriormente el paciente ha seguido un comportamiento corticodependiente iniciando tratamiento con azatioprina que ha conseguido el control de los síntomas, no habiéndose producido recidiva hemorrágica, ni se le ha administrado ninguna dosis posterior de infliximab.

### Caso 2

Mujer de 36 años, sin antecedentes familiares de EC. No fumadora. Acude al servicio de urgencias en junio de 2002 por presentar dolor a nivel perianal con drenaje de contenido purulento. La semana previa se había realizado dilatación anal por fisura. Es valorada bajo anestesia general observando gran absceso perianal y una mucosa anal tosca con apéndices edematosos que impresionan de enfermedad de Crohn. Además refiere presentar desde hace mes y medio una deposición diaria líquida, sin productos patológicos ni dolor abdominal ni síndrome constitucional. Se lleva a cabo el drenaje del absceso, se inicia tratamiento con amoxicilina-clavulánico y metronidazol, y se ingresa para estudio. Presenta en la analítica: leucocitosis de 12.300/mm<sup>3</sup>, Hb 10,3 mg/dl, plaquetas 548.000/mm<sup>3</sup> y coagulación normal con fibrinógeno de 5,7 g/l. Albúmina: 3,2 g/dl; GGT: 194 U/l; FA: 473 U/l y PCR: 182 mg/l. Dos días más tarde sufre rectorragia de sangre oscura con coágulos acompañado de descenso de la Hb hasta 8,7 mg/dl. Se decide la transfusión de dos CH y la realización de una colonoscopia limitada. En esta se observa una fisura anal profunda y otras dos más pequeñas sin signos de sangrado ni hemostasia reciente. Los primeros 10 cm de recto tienen un aspecto endoscópico normal. Desde aquí y hasta los 60 cm existen lesiones aftosas aisladas que van haciéndose úlceras profundas en sentido proximal con mucosa adyacente normal, hallazgos sugestivos de EC. Se inicia tratamiento con metilprednisolona 60 mg/iv/24 h y se realiza serología para VIH, VHC, VHB y ANA que resultan negativos, así como la prueba de Mantoux, también negativa. El TAC abdominal descartó una posible complicación infecciosa intrabdominal. Para descartar que el origen del sangrado fuese el absceso perianal, se explora bajo anestesia observando que éste drena pus achocolatado y que la sangre procede de tramos altos.

Durante los días siguientes sigue presentando de dos a tres deposiciones diarias, con sangre y sin repercusión hemodinámica, pero con anemia (Hb de 6,9 mg/dl) que

requiere transfusión de hasta 5 CH. Al quinto día sufre un episodio hemorrágico importante con repercusión hemodinámica que requirió sueroterapia, coloides y la transfusión de 7 CH y 600 cc de plasma para la estabilización de la paciente. Se contacta con cirugía para posible intervención, al mismo tiempo que se inicia tratamiento con infliximab (5 mg/kg) y se deja a dieta absoluta con nutrición parenteral. Se realiza colonoscopia observándose coágulos en todo el colon, con ulceraciones irregulares en sigma rodeadas de mucosa normal. En ciego aparece mucosa muy edematosa con pseudonódulos, se pasa íleon terminal y se sigue observándose sangre proximal. En días sucesivos presenta de una a dos deposiciones diarias con escaso contenido de sangre oscura cuya presencia en las heces va disminuyendo hasta desaparecer a los 6 días tras la administración del fármaco, permaneciendo estables los niveles de Hb en torno a 10,5 mg/dl. Se realizan nuevas exploraciones diagnósticas, endoscopia oral y gammagrafía con pertecnecato, que son negativas. La gammagrafía de leucocitos marcados muestra captación a nivel de colon ascendente. Las biopsias de las úlceras colónicas fueron informadas como compatibles con EC. Progresivamente se inicia dieta oral, corticoides por vía oral (deflazacort 90 mg/día) retirándose la nutrición parenteral. Se da de alta a la paciente que se encuentra asintomática y se revisa al mes presentando una sola deposición diaria sin productos patológicos. Se realiza colonoscopia limitada de control que detecta fibromas anales y orificio fistuloso en pared posterior del canal anal y pseudo-pólipos aislados en colon descendente con mucosa con signos regenerativos.

Posteriormente la paciente no ha recibido ninguna dosis adicional de Infliximab, siendo tratada exclusivamente con mesalazina y metronidazol, con un curso fluctuante de la fístula, drenándose otro absceso perianal al año siguiente. Desde entonces la paciente ha permanecido asintomática y con tratamiento ambulatorio con mesalazina (1 g cada 8 horas).

### Caso 3

Paciente varón de 24 años que ingresa en nuestro servicio en 2009 por presentar durante un mes diarrea, con 7-8 defecaciones líquidas diarias, sin presencia de sangre, asociado a dolor abdominal, fiebre y pérdida de 15 kg. de peso. Como antecedentes destaca que es fumador de 10 cigarrillos/ día, intervenido de sinus pilonidal, hirsutismo generalizado desde nacimiento y atrofia de pabellones auriculares congénita. No tiene antecedentes familiares de EC. En la analítica presenta una Hb de 10 mg/dl con resto de hemograma normal, bioquímica normal salvo hipoalbuminemia 2,3 g/dl y GGT 196 U/l. PCR: 281 mg/l. Coprocultivos y toxina de *Clostridium difficile*: negativos. Serología a *Yersinia*: +1/64. En el TAC abdominal se halla una hipercaptación difusa de la mucosa de íleon terminal y del colon; pequeña cantidad de líquido libre a nivel de pelvis; dudosa colección en FID adyacente al ciego. Gammagrafía con leucocitos marcados que detecta inflamación moderada en todo el colon e íleon terminal con severa inflamación de colon sigmoide y ascendente.

Se le realiza colonoscopia en la que se observan pequeñas aftas en sigma separadas por mucosa normal; más proximal-

mente existen úlceras profundas de distribución asimétrica, con mucosa edematosa y friable y sangrado espontáneo. No se progresa del ángulo esplénico. Todo ello sugestivo de enfermedad de Crohn. Tras conocer el resultado de la prueba se inicia tratamiento con prednisona iv 60 mg/día.

Tres días más tarde, el paciente mejora algo pero persiste la diarrea defecando unas 5 veces día y noche y persiste el dolor abdominal. En esta situación se suspende la ingesta oral y se instaura nutrición parenteral; pero comienza a aparecer sangre en las deposiciones, inicialmente en forma de pequeñas trazas y algún coágulo. Se realiza prueba de Mantoux que resulta negativa, así como la serología para VIH, VHC, VHB y ANA también negativa. Analíticamente se observa anemización progresiva con cifras de Hb inferiores a 8 mg/dl (la mínima de 6,9 mg/dl), siendo preciso transfundir hasta 5 CH en la semana siguiente, donde presenta episodios de rectorragia franca.

Al décimo día de la evolución y ante la persistencia del cuadro con escasa mejoría a pesar de haber sido tratado con corticoides iv se pone la primera dosis de Infliximab a 5 mg/kg de peso (300 mg iv) y se comenta el caso con cirugía para planificar la laparotomía en las siguientes 24-48 horas, pero en los dos días siguientes disminuye el número de deposiciones y de restos hemáticos en ellas. Al cuarto día de la administración del fármaco, las deposiciones ya no presentan sangre y van disminuyendo en número de forma progresiva hasta normalizarse en una deposición diaria. Antes del alta el paciente recibió la segunda y tercera dosis de infliximab y se encuentra asintomático habiendo recuperado el peso perdido.

### Discusión

La definición de hemorragia digestiva baja severa difiere según los autores. Algunos la consideran como aquella que requiere al menos, transfusión de 4 concentrados de hematies en un período inferior a dos semanas o que requiere soporte transfusional para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente. La severidad del sangrado, por tanto, está en relación con la necesidad de transfusiones sanguíneas que requiera el paciente y con la inestabilidad hemodinámica que condicione el sangrado<sup>1</sup>. En nuestros pacientes, las necesidades transfusionales fueron altas, 8, 12 y 5 CH, respectivamente y con importante repercusión hemodinámica sobre todo en el segundo caso.

La frecuencia de esta complicación en la EC está entre un 0,9 y un 6% de los casos<sup>2-4</sup>. No hay mayor incidencia en relación con la edad<sup>2</sup>, y con respecto al sexo es más frecuente en varones, aunque este dato no se confirma en todos los estudios. Parece ser más frecuente en aquellos con patrón inflamatorio. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad de Crohn en entre un 23- 50% de los casos<sup>2,4</sup>. Destacar que en el 65% de los casos esta complicación aparece sin tener relación clínica ni analítica con episodio de actividad de la enfermedad<sup>5</sup>. En nuestro caso son dos varones y una mujer, y en ninguno el síntoma de presentación fue la enterorragia, aunque en dos de nuestros pacientes apareció en el inicio de la enfermedad; además los tres presentaban síntomas típicos de reagudización de la enfermedad y parámetros analíticos de actividad elevados. Todos tienen un patrón inflamatorio y uno de ellos una enfermedad

perianal asociada. La fuente del sangrado suele ser úlceras profunda que erosionan vasos sanguíneos de grueso calibre<sup>6</sup>. En cuanto a la localización de las úlceras, que condicionan este tipo de enterorragias, no hay consenso en la literatura; para algunos autores dichas úlceras se encuentran fundamentalmente a nivel colónico, mientras que otros autores refieren que son más frecuentes en intestino delgado<sup>5</sup>. En nuestra opinión, creemos que lo más importante es el tiempo que las úlceras o la enfermedad presentan actividad y no sólo la localización de la misma, ya que pueden progresar en profundidad atravesando la mucosa y llegando a erosionar el vaso subyacente más que la propia localización de la enfermedad; de hecho, en nuestros casos, los tres llevaban más de 4 semanas con sintomatología típica de enfermedad activa.

El abordaje terapéutico inicial consiste en medidas de estabilización hemodinámica y transfusiones sanguíneas. El objetivo consiste en promover la cicatrización de las lesiones y alcanzar la curación de la mucosa dañada y de esta forma conseguir el cese de la hemorragia y prevenir la recurrencia<sup>3</sup>. El sangrado tiende a disminuir espontáneamente en el 50% de los casos, pero la recurrencia es alta, en torno al 35%<sup>3</sup>. Además se realiza tratamiento dirigido a controlar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante corticoterapia, aminosalicilatos y en ocasiones ciclosporina o azatioprina<sup>2</sup>. Dicho tratamiento tiene como objetivo reparar y cicatrizar las lesiones responsables del el sangrado, evitando la recidiva del mismo<sup>3</sup>. Sin embargo, los corticoides sólo producen mejoría endoscópica de las lesiones en un 29%<sup>7</sup>, mientras que infliximab tiene un poder de curación de la mucosa cercano al 50%<sup>6,8</sup>. Nuestros tres pacientes estaban con dosis altas de corticoides sistémicos y a pesar de esto se produjo una enterorragia severa que sí cedió tras administrar infliximab.

Con inmunomoduladores como la azatioprina y el metotrexato sí se ha determinado curación endoscópica<sup>3</sup>, pero ambos, precisan varias semanas de tratamiento para ser efectivos, por lo que su uso en enterorragias no parece lógico. También la talidomida, por su acción antiinflamatoria e inhibitoria de la angiogénesis, ha demostrado efectividad en el tratamiento de la hemorragia de la EC<sup>3,9</sup>, sin embargo hay que destacar los efectos secundarios que se pueden derivar del uso de este fármaco, pues tienen efecto protrombótico, y como es conocido un paciente con enfermedad de Crohn activa tiene tendencia protrombótica. Todo esto, unido a los buenos resultados de infliximab, lo relegarían a un segundo puesto como opción terapéutica no quirúrgica en la enterorragia severa asociada a la EC. El factor VIIa recombinante también se ha usado en determinados casos con buenos resultados<sup>10</sup>, pero al igual que la talidomida, también tiene efecto protrombótico con lo que no debería usarse como primera opción farmacológica.

Antes de que aparecieran los fármacos anti-TNF, las medidas de actuación eran o cirugía o tratamiento conservador; en diferentes estudios se apreció que el riesgo de resangrado en pacientes tratados quirúrgicamente era muy inferior a aquellos que recibían tratamiento conservador con 5,7% resangrado en el primer grupo y 38,5% en el segundo<sup>3</sup>. Mientras que otro estudio no mostró recidiva en el primer grupo y un 36% en el segundo<sup>2</sup>, por lo que la cirugía tampoco excluye totalmente la posibilidad de resangrado.

Hoy día con la aparición de la terapia biológica y debido a la buena respuesta que se obtiene en los casos de hemorragia digestiva baja, debe considerarse en estos casos como recurso a emplear, previo a la cirugía. Este tratamiento promueve una curación de la mucosa relativamente rápida y además ha demostrado mantener esa mucosa sana durante largos periodos de tiempo con lo que también previene la recurrencia del sangrado<sup>1,5</sup>. En nuestros dos primeros pacientes, únicamente se empleó una dosis de Infliximab, dado que entonces se empleaba el fármaco a demanda; posteriormente en el tercer paciente hemos empleado tres dosis y continuaremos con tratamiento de mantenimiento, como se efectúa en la actualidad. Incluso aunque el paciente abandone el infliximab, no se han descrito recurrencias hemorrágicas en el año siguiente a la administración del mismo<sup>11</sup>. En los tres casos que hemos presentado, desde que se administra infliximab hasta que desaparece la sangre en las deposiciones transcurren 4,6 y 4 días respectivamente. Además, salvo en el primer caso que el día después de la administración sufrió una enterorragia severa que requirió transfusión, la presencia de sangre fue disminuyendo progresivamente y se evitó una resección quirúrgica urgente que parecía inevitable en los tres casos. Ninguno de los tres pacientes ha vuelto a presentar episodio de sangrado digestivo desde entonces. Se ha sugerido que al alcanzar la curación endoscópica tras la administración de Infliximab, puede modificar el curso de la enfermedad<sup>12</sup>, prolongando el tiempo libre de síntomas y la necesidad de hospitalización<sup>13</sup>, por lo que esto puede ser muy interesante en aquellos casos de lesiones endoscópicas severas como úlceras profundas y extensas que aparecen en la enfermedad agresiva, la cual tiene mayor índice de complicaciones penetrantes y de cirugía<sup>14</sup>. Por ello, en nuestra opinión y de acorde con lo comentado, a todo paciente que acude con un episodio agudo agresivo y evolucionado (ya sea por criterios clínicos y/o endoscópicos) se le debería de solicitar el protocolo previo de terapia biológica por si aparece el sangrado, poder administrarlo de forma precoz como primera opción de tratamiento.

En la actualidad no hemos encontrado artículos que hablen del uso de adalimumab o certolizumab en los casos de hemorragia digestiva severa asociada a la EC, aunque es previsible que aparezcan en los próximos años, debido a la similitud de la tasa de respuestas de dichos fármacos al infliximab.

En conclusión, podemos decir que desde la aplicación de la terapia biológica anti-TNF, los pacientes con EC, que presentan esta complicación infrecuente manifestada como hemorragia digestiva baja severa, han respondido favorablemente a la administración de infliximab, consiguiendo, en primer lugar el cese de la hemorragia que comprometía la vida del paciente, y en segundo lugar, evitando una resección quirúrgica de urgencia que parecía necesaria para la resolución del episodio hemorrágico.

Son necesarios estudios futuros para la confirmación de dichos indicios, pero en la práctica clínica, creemos que en todo paciente con EC, que presente manifestaciones hemorrágicas a pesar de estar con corticoides sistémicos a dosis altas, debería valorarse el tratamiento con infliximab dado los buenos resultados descritos hasta el momento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Belaiche J, Louis E. Severe lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: successful control with infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3210–1.
2. Belaiche J, Louis E, D'Haens G, Cabooter M, Naegels S, De Vos M, et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients. Belgian IBD Research Group. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2177–81.
3. Papi C, Gili L, Tarquini M, Antonelli G, Capurso L. Infliximab for severe recurrent Crohn's disease presenting with massive gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:238–41.
4. Cirocco WC, Reilly JC, Rusin LC. Life-threatening hemorrhage and exanguination from Crohn's disease. Report of four cases. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:85–95.
5. Meyer MM, Levine EJ. Acute hemorrhagic Crohn's disease controlled with infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1456–7.
6. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002;184:45–51.
7. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology.* 1990;98:811–8.
8. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:402–13.
9. Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, Lochs H. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut.* 2004;53:609–12.
10. Girona E, Borrás-Blaco J, Conesa-García V, Navarro-Ruiz A, Solís J, García-Sepulcre MF, et al. Successful treatment of severe gastrointestinal bleeding secondary Crohn disease with recombinant factor VIIa. *South Med J.* 2007;100:601–4.
11. Yugo Ando, Mitsunobu Matsushita, Seiji Kawamata, Masaaki Shimatani, Toshihito Fujii, Kazuichi Okazaki. Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:483–4.
12. D'Haens G, Noman M, Baert F, Hiele M. Endoscopic healing after infliximab treatment following Crohn's disease provides a longer time to relapse. *Gastroenterology.* 2002;122:A100.
13. Colombel JF, Rutgeerts P, Yan S, Bala M, Bao W, Olson A, et al. Infliximab maintenance treatment results in lower hospitalization rate in Crohn's disease patients. *Gastroenterology.* 2002;122:A613.
14. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattani P, Jian R, Modigliani. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:947–53.