

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
SERVICIO DE CIRUGIA DE COLON Y RECTO

CURSO UNIVERSITARIO DE COLOPROCTOLOGÍA

**TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON
INFLIXIMAB. EXPERIENCIA INICIAL EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
COLOPROCTOLOGÍA PRESENTA:
IVÁN MANUEL DE LA SERNA ORTIZ
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE COLOPROCTOLOGIA

ASESOR DE TESIS
DR. JOSÉ LUIS ROCHA RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE COLOPROCTOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE CONFIRMACIÓN

DRA. LEONOR BARILLE FABRIS
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ LUIS ROCHA RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE COLOPROCTOLOGIA

DR JOSÉ LUIS ROCHA RAMÍREZ
ASESOR DE TESIS

DR IVÁN MANUEL DE LA SERNA ORTIZ
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
COLOPROCTOLOGÍA
GENERACIÓN 2005-2007

A mis padres:

Por ser el ejemplo de vida, el respaldo y el apoyo incondicional todos los días.

A Claudia:

*Compañera desde que naci que me enseñó que
una hermana puede ser mas que una gran
amiga.*

Al Dr. José Luis Rocha:

*Por ser la guía, la autoridad, la experiencia y
la amistad en este camino llamado Medicina.*

Al Dr. Moisés Rojas y al Dr Walter Parrado

*Por formar parte de la enseñanza y la
formación así como la amistad y
compañerismo en esta etapa de la vida.*

A Verónica:

Para ti amor de mi vida, por enseñarme que siempre hay algo más. Por ser el motor y la razón de ser de todo.

ÍNDICE GENERAL

Tema:	Página
Título	1
Firmas de confirmación	2
Agradecimientos	3
Índice	8
Resumen	9
Abstract	10
Introducción	11
Objetivos	18
Material y Métodos	19
Resultados	21
Discusión	35
Conclusiones	38
Referencias	

RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una variedad de la enfermedad inflamatoria intestinal con baja incidencia en México. El curso clínico de la enfermedad es insidioso con períodos de exacerbaciones a nivel intestinal, y extraintestinal. El uso de terapia biológica con infliximab significa un adelanto en el tratamiento al corroborarse su efectividad. Objetivo: describir y conocer la experiencia inicial del tratamiento médico con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn en el Servicio de Colon y Recto del Hospital de Especialidades. Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo que describe características de los pacientes, tiempo de evolución, tratamiento médico, uso y dependencia de esteroides, parámetros de laboratorio, evolución y complicaciones. Resultados: Cinco pacientes con enfermedad de Crohn y por lo menos 3 aplicaciones de infliximab fueron incluidos. Todos presentaron afección ileocólica y anorrectal y 60% fueron dependientes de esteroides. Posterior a la aplicación 80 y 100% presentaron mejoría en las manifestaciones intestinales y anorrectales y sólo uno se mantuvo dependiente a la prednisona. 4 de 5 pacientes tuvo aumento en los parámetros de laboratorio e índice de masa corporal. Conclusión: La experiencia inicial es promisoriosa e invita a realizar estudios metodológicamente mejor diseñados para documentar la experiencia mexicana.

Palabras Clave: Enfermedad de Crohn, infliximab, tratamiento.

ABSTRACT

Crohn's disease is a variety of inflammatory bowel disease with low incidence in Mexico. The clinical course of the disease is insidious, presenting reactivation events at intestinal or extraintestinal tissues. Objective: Describe the initial experience in the use of infliximab in patients with Crohn's disease at the Colon and Rectal Surgery department of our hospital Methods: This is a retrospective, descriptive study that highlights patient records, time of disease, prior medical treatment, steroids use and dependence, laboratory parameters, outcome and complications. Results: Five patients with at least 3 applications were included. All patients presented ileocolic and anorectal disease. 60% were steroid dependent. After 3 doses of infliximab, 100% showed improvement in anorectal and 80% intestinal disease. Only one patient is prednisone dependent. 4 of 5 patients increased laboratory parameters and body mass index. Conclusion: The initial experience is promissory and invites us to design new studies to report Mexican experience

Keywords: Crohn's disease, infliximab, medical treatment,

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn es una variante de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que junto con la colitis ulcerativa crónica inespecífica y la colitis indeterminada son encontradas en forma relativamente infrecuente en México con una gran variedad de manifestaciones sistémicas y asociaciones con diferentes enfermedades. La incidencia en los Estados Unidos es de 400 000 casos por año, con un aumento progresivo al mejorar los tratamientos actuales(1). Dada la baja incidencia en nuestro país, el profesional de la salud no esta familiarizado con ninguno de estas entidades, haciéndose el diagnostico difícil y convirtiéndose en un reto para su tratamiento.

La enfermedad de Crohn es un padecimiento de etiología poco clara caracterizado por inflamación crónica recurrente, focal y transmural de cualquier segmento del tubo digestivo. Las primeras descripciones datan de 1761 cuando Morgagni reporta lesiones características (2). En 1932 Crohn, Ginzburg y Oppenheimer en un trabajo original describen la “ileitis terminal” posteriormente adjudicándole el nombre que actualmente ostenta (3). La enfermedad presenta un curso insidioso con periodos de activación y remisión que puede llevar a complicaciones serias como estenosis perforación y fistulas. Es mas frecuente en países desarrollados, con un alto incremento en la prevalencia durante el siglo XX, la cual se estima en 40 por 100 000. No existe un factor ambiental específico pero se han identificado el tabaquismo y el uso de anticonceptivos como propensores.

Existe una tendencia familiar definida y mayor prevalencia en algunos grupos étnicos como los judíos Ashkenazi (4). Las teorías de la patogénesis de la enfermedad incluyen los genes de susceptibilidad del huésped, el sistema inmune mucoso y la relación del epitelio con el ambiente, particularmente con ciertos microorganismos. Algunas infecciones parasitarias pueden disminuir la respuesta inflamatoria, hecho que apoya la tesis del aumento de la prevalencia de la enfermedad es secundario a la alta sanitización con la resultante disminución de las infecciones gastrointestinales. Las lesiones gastrointestinales tempranas incluyen úlceras aftosas, focales y profundas alternantes con mucosa sana, vistas en la endoscopia e infiltrados linfocitarios transmurales y segmentarias y granulomas no caseosos comúnmente vistos en las biopsias de la mucosa. Los pacientes presentan títulos elevados de anticuerpos antimicrobianos de la flora intestinal particularmente *Saccharomyces cerevisiae* y *Mycobacterium avium*; esta evidencia es controversial. Las investigaciones a nivel genético han demostrado una relación con el gen *Nod2/Card15* ubicado en el cromosoma 16 (5) en el que los pacientes con desordenes inmunitarios presentan mutaciones hasta en un 50%.

Los síntomas incluyen un amplio espectro de manifestaciones tanto intestinales como a otros niveles. Los síntomas gastrointestinales son diarrea mucosanguinolenta, náusea, vómito, pérdida ponderal y anemia. Las manifestaciones sistémicas incluyen escleritis, uveítis, cálculos biliares, colangitis esclerosante primaria, pancreatitis, poliartritis y algunas otras poco frecuentes (6, 7). La localización más común es en el ileon terminal, colon proximal y región perianal aunque puede presentarse desde la boca hasta el ano. La evolución natural es la de una enfermedad crónica con períodos de actividad y remisión que trae como complicaciones inflamación, estenosis, perforación y formación de fistulas gastrointestinales. Las manifestaciones anorrectales evolucionan a la formación de fistulas, abscesos y sepsis perianal, que requieren drenajes repetidos, colocación de sedales y fistulotomías que dejan como secuelas la estenosis y la incontinencia anal.

No existen pruebas específicas para el diagnóstico. Este se hace con base en la evaluación completa de la historia clínica y pruebas diagnosticas en conjunto. Los más importantes son los estudios contrastados, la tomografía axial computarizada, la colonoscopia, la imagen de resonancia magnética y el ultrasonido. El diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico de biopsias y piezas quirúrgicas. Existen diferentes clasificaciones para comprender la localización como la de Viena que es una de las más importantes y utilizadas (8).

Al no tener opciones curativas, el manejo tiene como objetivos mantener la enfermedad en periodo de remisión sostenida. Los agentes utilizados incluyen aminosalicilatos, antibióticos, esteroides, antimetabolitos e inmunomoduladores. La indicación de cirugía se reserva para los pacientes con fracaso al tratamiento medico y complicaciones agudas como perforación, estenosis y fistulas teniendo resultados variables (9).

Gracias a investigaciones inmunogenéticas surge el infliximab, anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de esta enfermedad (10, 11, 12, 13, 14, 15).

Para entender las interacciones del infliximab es esencial conocer la actividad biológica del TNF- α y su relación con la enfermedad. El TNF- α es una citocina proinflamatoria presente en distintos estados de inflamación incluyendo la sepsis inducida por endotoxinas (16), artritis reumatoide, esclerosis múltiple y especialmente en la enfermedad de Crohn al encontrar concentraciones elevadas en materia fecal y secreción mucosa que se correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad (17). Esta proteína de 157 aminoácidos es producida por células T, monocitos y macrófagos. Al ser secretada como un monómero inactivo, es

proteolizada para activarse en forma de trímero y unirse en los receptores TNF – R p55 y TNF – R p75 que se encuentran en diferentes tipos celulares. Esta interacción provoca una cascada inflamatoria que trae como consecuencia un aumento en las moléculas de adhesión del endotelio, inducción de apoptosis celular, producción de interferón γ , factor activador de plaquetas, óxido nítrico sintetasa, ciclooxigenasa, activa la cascada de coagulación, forma granulomas y teniendo como consecuencia un aumento en la permeabilidad intestinal (18,19).

La tecnología recombinante permitió la creación de anticuerpos monoclonales que actuarán como agentes anti-TNF- α . Estudios preliminares dieron grandes esperanzas al medicamento denominado cA2, bautizado posteriormente como infliximab, teniendo como nomenclatura básica para obtener su nombre “mab” como iniciales de anticuerpo monoclonal, “xi” de quimérico e “infi” por la vía sobre la que actúa (20). El infliximab fue configurado al unir las regiones constantes de la IgG1k humana a las regiones antigénicas del anticuerpo de ratón anti-TNF- α humano, resultando en una proteína 75% humana y 25% murina. El mecanismo de acción es unirse a las formas soluble y transmembrana del TNF- α , impidiendo la unión a los receptores y bloqueando su efecto (21). Como acción secundaria disminuye la expresión de interleucina 1 y 6, interferón γ y otras citocinas, además de realizar una retroalimentación negativa en la producción de proteínas de fase aguda, de adhesión y óxido nítrico sintetasa (22).

El infliximab es administrado por vía intravenosa a una dosis usual de 5 a 10 miligramos por kilo de peso en infusión continua de por lo menos 2 horas. Su vida media es de 8 a 12 días y se pueden encontrar niveles séricos entre las 8 y 12 semanas posterior a una infusión repetida. La dosis de inducción requiere infusiones a las semanas 0, 2 y 6. La remisión sostenida se logra con aplicaciones cada 8 semanas. Se desconoce el mecanismo de eliminación, cómo la edad o la falla renal o hepática afecta la actividad biológica, la depuración y el volumen de distribución (23).

En base a las evidencias disponibles hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autoriza el uso de infliximab para distintas indicaciones siendo las principales la reducción de signos y síntomas, la inducción de la remisión clínica de la Enfermedad de Crohn activa moderada a severa con falla al tratamiento convencional y disminución del número de fistulas enterocutáneas en pacientes con Enfermedad de Crohn fistulizante. Otras indicaciones aceptadas son el evitar el inicio de esteroides como terapia de inducción, mejora del estado nutricional en pacientes con desnutrición moderada a severa (24) y recientemente como terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes dependientes, resistentes o intolerantes a los esteroides (25).

La eficacia del infliximab ha sido puesta a prueba a través de una gran cantidad de series y ensayos clínicos. A continuación se hará mención de los más representativos. Los primeros protocolos con resultados positivos realizados por Derkx (26) y Dullemen (12) impulsaron el primer estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado por placebo doble ciego, con 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa, donde se reporta un 81% de pacientes con respuesta y disminución de por lo menos 70 puntos del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) Vs. 17% ($p < .001$) (27). La eficacia del infliximab en pacientes con fistulas se protocolizó en un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego y controlado por placebo enroló 94 pacientes con fistulas perianales o abdominales a los que se les aplicó infliximab a dosis de 5 y 10 miligramos por kilo de peso a las semanas 0, 2 y 6 contra placebo. 55% de los que recibieron 5 mg/Kg. y 38% de los que recibieron 10 mg/Kg. tuvieron cierre de las fistulas contra 13% del grupo placebo ($p = .001$ y $p = .04$) (28).

El estudio ACCENT I fue conducido para determinar si la terapia con infliximab provee una respuesta a largo plazo a aquellos pacientes que respondieron con una sola dosis (29). Se enrolan 573 pacientes en un protocolo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego recibiendo una dosis de 5 miligramos por kilo de peso en la semana 0. Los que respondieron (59%) fueron aleatorizados en 3 grupos: el grupo 1 recibe placebo a las semanas 2, 6 y cada 8 semanas hasta la semana 46, el grupo 2 recibe infliximab a 5 miligramos por kilo en el mismo intervalo y el grupo 3 recibe 10 miligramos por kilo bajo el mismo régimen. Se realiza un corte a la semana 30 donde se reporta una respuesta del 21% para el grupo I, 39% del grupo II ($p = .003$) y 45% del grupo III ($p = .0002$). Los resultados demuestran que se obtiene una mejor remisión con tres dosis que con sólo una (40% vs. 28%).

El protocolo ACCENT II tuvo como objetivo evaluar el uso de infliximab como terapia de mantenimiento. 282 pacientes que completaron el protocolo de 3 dosis de inducción y dosis de mantenimiento hasta la semana 14. Del 69% que respondió a la terapia se conformaron dos grupos a los que se le aplicó placebo o infliximab. 47% mantuvo la remisión a las 30 semanas Vs. 27% y a la semana 54 36% Vs. 19%. El tiempo promedio de pérdida de la remisión fue de 40 semanas vs. 14 semanas en el grupo placebo (30).

El uso de infliximab juega un papel importante en el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn como el pioderma gangrenoso, la espondilitis anquilosante, artritis periférica y eritema nodoso, el cual llega a ser difícil y en algunas ocasiones poco efectivo (31, 32, 33, 34).

No obstante los grandes beneficios que se obtienen, la terapia con infliximab no está exento de complicaciones.

Las reacciones agudas a la infusión se presentan en un 3.8% a 22% de los casos durante las 2 primeras horas posteriores a la infusión (35, 24). Los síntomas incluyen cefalea, opresión torácica, náusea, vómito y urticaria. Generalmente las manifestaciones ceden al detener la infusión. En casos más severos se recomienda la administración de acetaminofén, difenhidramina, hidrocortisona o famotidina. Las reacciones están mediadas por reacciones de hipersensibilidad tipo I. Los anticuerpos contra infliximab (ATI) son tema de investigación ya que el 14.5% de los pacientes que los presentan desarrollan estas reacciones pero el 46% tuvieron resultados no concluyentes (37).

Los pacientes con antecedentes de reacciones previas son candidatos de premedicación con esteroides 30 minutos previos y reducción en la velocidad de infusión. La hipersensibilidad retardada se presenta varios días después de la aplicación en un 2 a 2.8% de los casos (36). Los síntomas incluyen prurito severo, cefalea, edema facial, de labios y manos, mialgias, dolor faríngeo y disfagia. Regularmente los pacientes no requieren hospitalización y los signos y síntomas ceden con la medicación convencional.

La incidencia de infecciones relacionadas con el uso de infliximab llega a un 36%(24). Se han observado una gran cantidad de procesos infecciosos, siendo los sistemas más afectados el respiratorio y urinario. Las infecciones serias reportadas incluyen sepsis, neumonía, celulitis, tuberculosis miliar, coccidioidomicosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis, listeriosis y aspergilosis. Dado que la mayor parte de los pacientes toman medicamentos inmunosupresores en forma secundaria no es posible tener una incidencia confiable ya que los estudios realizados a la fecha no han contado con grupo control. Es indicativo de tratamiento todas las infecciones previo a la infusión de infliximab. La reactivación de la tuberculosis (TB) observada posterior a la infusión de infliximab exige una detección previa. Mas de la mitad de los casos se han presentado después de 3 o menos infusiones (37) y dos meses posteriores al inicio del tratamiento, hecho que hace sospechar de una enfermedad latente no detectada mas que una nueva infección. La aplicación del derivado purificado de proteína (PPD) es necesaria a fin de descartar la presencia de TB. En caso de resultados positivos se recomienda tomar una radiografía torácica y en caso de confirmación de infección, se debe de dar tratamiento antituberculoso convencional. Hay que tomar especial atención en los pacientes con consumo crónico de esteroides ya que la anergia inducida puede dar resultados falsos negativos.

Durante los primeros estudios surgió la preocupación de una relación entre la aplicación de infliximab y el desarrollo de neoplasias como el linfoma. Los pacientes con enfermedad de Crohn son más propensos a desarrollar neoplasias como cáncer de mama, adenocarcinoma rectal, melanoma y cáncer de piel. Al momento los datos disponibles son insuficientes para descartar o confirmar dicha relación (24).

La formación de autoanticuerpos es común posterior al tratamiento con infliximab. Se han encontrado anticuerpos anti-nucleares y anti-DNA doble cadena en el 44 y 22 % de los pacientes respectivamente(24). La mayoría permanecen asintomáticos y la presencia de estos no contraindica continuar con el tratamiento(25). Otra de las reacciones reportadas es el lupus inducido por infliximab, cuyos signos y síntomas desaparecen completamente una vez suspendido el medicamento.

El Infliximab está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa. Dados los datos recopilados hasta la fecha, el infliximab puede empeorar el cuadro cardiaco pero no hay evidencia consistente de que la pueda causar(24).

El costo por infusión de infliximab alcanza los 2000 dólares en promedio. Los altos costos manejados en torno a este tratamiento hacen preguntar si es viable y con adecuada relación costo - beneficio. El paciente con Enfermedad de Crohn gasta durante toda su vida entre \$18,000 a \$178,000 dólares por concepto de gastos relacionados con su enfermedad, de los cuales el 80% corresponde a hospitalización y cirugías. Uno de cada seis pacientes afectados en edad económicamente activa se encuentran incapacitados o pierden un promedio de 3.3 días de trabajo por semana debido a las manifestaciones de la enfermedad (38). Rubenstein reportó una disminución en el costo de ingreso al servicio de urgencias en 66%, hospitalización en 59%, endoscopias en 43% y procedimientos quirúrgicos en 59% al comparar un grupo de pacientes manejado con infliximab contra el grupo control(39). Estos resultados reflejan un ahorro significativo en recursos económicos y hospitalarios, aunque aún son necesarios estudios con series más grandes, un mejor diseño metodológico y con un tiempo de estudio más largo.

OBJETIVOS

1. Describir y conocer la experiencia con la que cuenta el Servicio de Cirugía de Colon y Recto del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en el uso de terapia biológica con infliximab en pacientes con Enfermedad de Crohn.
2. Evaluar los resultados posteriores al tratamiento médico con infliximab en la población analizada.
3. Identificar morbilidad y complicaciones tempranas y tardías asociadas al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, analítico, transversal y descriptivo. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años y de ambos sexos con el diagnóstico de Enfermedad de Crohn con afectación, ileocólica, anorrectal y/o fistulizante, con fracaso a la terapia convencional y con protocolo completo de elegibilidad, tratados por lo menos con dosis de inducción que comprende 3 aplicaciones de infliximab en las semanas 0,2 y 6 a una dosis de 5 miligramos por kilo de peso en el Servicio de Cirugía de Colon y Recto de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en el período de Enero 1 de 2003 a Agosto 31 de 2006. Se excluyeron a los pacientes en los que se ha descartado en forma definitiva el diagnóstico de Enfermedad de Crohn, pacientes tratados con 2 o menos aplicaciones de infliximab, que hayan recibido terapia con infliximab en otra unidad hospitalaria, que no cuenten con expediente clínico completo o que se hayan perdido en el seguimiento y a todos aquellos con un proceso infeccioso documentado, tuberculosis pulmonar o miliar no tratada ni curada, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o infección aguda o crónica por alguno de los virus de la hepatitis.

Se analizaron como variables del estudio la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el tiempo de evolución de la enfermedad, las manifestaciones intestinales y extraintestinales, la afectación ileocólica y anorrectal previo al tratamiento, el manejo médico previo (uso de aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores), las cirugías previas relacionadas con la enfermedad, los valores de hemoglobina previos y posteriores a la terapia biológica, así como hematocrito, albúmina y linfocitos totales, el número de aplicaciones por paciente, la afectación abdominal y anorrectal posterior al tratamiento así como las complicaciones tempranas y tardías.

La información clínica se recopiló del expediente clínico físico y de los datos de consulta externa asentados en el expediente clínico electrónico. Al ser un estudio descriptivo se analizaron los resultados mediante números crudos, porcentajes y

medidas de tendencia central. Este trabajo correspondió a una categoría I de los procesos de investigación, por lo que pasó a dictamen del Comité de investigación del Hospital siendo aprobado con número de registro PTR – 62/2006.

RESULTADOS

En el período de Enero 1 de 2003 a Agosto 31 de 2006 se trataron 8 pacientes con terapia biológica con infliximab por enfermedad de Crohn, de los cuales 5 cumplieron los criterios de inclusión.

SEXO, EDAD Y CURSO DE LA ENFERMEDAD

Se incluyeron 5 pacientes, 3 hombres y 2 mujeres, con edad promedio de 41.8 años (rango de 25 a 55) y un tiempo de evolución de la enfermedad de 5.8 años (rango de 2 a 8) (Tabla 1). El 100% de los pacientes presentaron afectación ileocólica y anorrectal. Uno de cinco (20%) presentaron manifestaciones a nivel de intestino delgado demostrado por tránsito intestinal. Cuatro de cinco pacientes tuvieron manifestaciones extraintestinales; se encontraron la artropatía enteropática el eritema nodoso y la espondilitis anquilosante.

Tres (60%) pacientes tienen antecedentes quirúrgicos abdominales: uno con resección intestinal por fístula enterocutánea y debridación por fascitis de pared abdominal lumbar y perineal, otro con colostomía en asa por incontinencia secundaria a lesión esfinteriana por doble fistulotomía y esfinteroplastia y uno al que se le realizó apendicectomía. 4 (80%) pacientes presentan un promedio de 2.75 cirugías anorrectales (rango de 0 a 3) siendo la principal el drenaje de abscesos anales.

Tabla 1: Sexo, edad, tiempo de evolución, afectación y cirugías previas

No. Caso	Edad	Sexo	Años de evolución de la EC	Afectación anorrectal	Afectación ileocólica	Afectación extraintestinal	Cirugías previas abdominales / anorrectales
1	55	M	12	Si	Si	Si	2 / 3
2	25	M	3	Si	Si	No	1 / 3
3	47	M	4	Si	Si	Si	0 / 0
4	50	F	2	Si	Si	Si	1 / 2
5	32	F	8	Si	Si	Si	0 / 3

TRATAMIENTO MÉDICO PREVIAMENTE INSTAURADO

Todos los pacientes fueron manejados con derivados del ácido 5 – aminosalicílico, siendo los más utilizados la mesalazina y la sulfasalazina (Tabla 2). El 100% de los pacientes utilizó esteroides como prednisona e hidrocortisona a dosis de hasta 50 miligramos y el 60% fueron dependientes de ellos al no poder disminuir la dosis por reactivación de la enfermedad. Sólo uno de cinco (20%) pacientes utilizó metrotexate para el manejo alterno de la espondilitis anquilosante indicado por parte del servicio de reumatología de la unidad.

Tabla 2: Tratamiento médico previo y dependencia a esteroides

No. Caso	Uso de 5 - ASA	Uso de Esteroides /Dependencia	Uso de inmunomoduladores
1	Si	Si / Si	No
2	Si	Si / No	No
3	Si	Si / No	Si
4	Si	Si / Si	No
5	Si	Si / Si	No

PROTOCOLO DE ESTUDIO, NUMERO DE APLICACIONES Y RESULTADOS

Todos los pacientes que fueron sometidos a protocolo de estudio previo a la aplicación de infliximab tuvieron resultados negativos en el 100%. (Tabla 3). Al momento del corte del estudio en aplicaron en promedio 8 dosis por paciente (rango de 3 a 18 dosis). Dos pacientes presentaron rash cutáneo posterior a la aplicación del medicamento en una ocasión las cuales se resolvieron con 50 miligramos de difenhidramina y 100 miligramos de hidrocortisona. Un paciente presentó cefalea y disfonía posterior a la tercera aplicación, misma que sigue presentando con cada aplicación a pesar de la premedicación.

Posterior a la aplicación del infliximab las manifestaciones anorrectales desaparecieron en el 100% de los pacientes. Sólo 1 de los 5 pacientes presentó reactivación de la enfermedad intestinal caracterizado por dolor abdominal, evacuaciones diarreicas y datos de actividad demostrados por la colonoscopia (ver caso 5). El resto de los pacientes no presentan síntomas intestinales.

Tabla 3: Protocolo de aplicación, número de dosis y resultados de la misma.

No. Caso	Protocolo de aplicación completo	No. Aplicaciones	Afectación anorrectal / ileocólica	Complicaciones tempranas / tardías
1	Si	10	No/Si	Si/Si
2	Si	4	No/No	No/No
3	Si	18	No/No	No/No
4	Si	3	No/No	No/No
5	Si	5	No/No	Si/No

ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y PARÁMETROS DE LABORATORIO

Previo a la aplicación del infliximab (Tabla 4), los pacientes tuvieron en promedio un índice de masa corporal de 22.2 kg. /m². (Rango: 21 – 25 kg. /m²), hemoglobina de 12.32 g/dl. (Rango: 9.9 – 14.5 g/dl.), hematocrito de 37.84% (rango: 32.1 – 44%), albúmina de 3.14 g/dl. (rango: 2.4 – 3.8 g/dl.), y linfocitos totales de 2700 x µl (rango: 1600 – 3300 x µl.).

Posterior a la aplicación del medicamento los pacientes tienen en promedio un índice de masa corporal de 24.8 Kg. /cm². (Rango: 20 - 29 kg/m²), hemoglobina de 12.6 g/dl. (Rango: 9.4 – 14.4 g/dl.), hematocrito de 38.26% (rango: 29.3 – 42.1%), albúmina de 3.78 g/dl., (Rango: 3.1 – 4.2 g/dl.) y linfocitos totales de 2160 x µl (rango: 700 – 2900 x µl.).

Tabla 4: índice de masa corporal y parámetros de laboratorio previos y posteriores a la aplicación de infliximab.

No. Caso	Laboratorio preaplicación				Laboratorio postaplicación				IMC (Kg./m ²)	
	Hb (g/dl.)	Hto. (%)	Alb. (g/dl.)	Linf. (x 10 ³ /µl)	Hb (g/dl)	Hto. (%)	Alb. (g/dl)	Linf. (x 10 ³ /µl)	Pre	Post
1	12.6	38.1	2.4	1.6	9.4	29.3	3.6	0.7	21	20
2	9.9	32.1	3	2.8	13.4	40.5	3.1	2.9	23	25
3	14.5	42.5	3.8	1.6	14.4	41.1	4.2	2.3	21	25
4	14.1	44	3.7	3.3	14.1	42.1	4	2.4	25	29
5	10.5	32.5	2.8	2.7	11.7	38.3	4	2.5	21	25
Promedio	12.32	37.84	3.14	2.4	12.6	38.26	3.78	2.16	22.2	24.8

TRATAMIENTO MÉDICO POSTERIOR AL INFLIXIMAB

Posterior a la terapia biológica con infliximab el 100% de los pacientes continúan con tratamiento a base de 5 – aminosalicilatos. Sólo 1 de 5 (20%) pacientes continúa con uso de prednisona y dependencia a la misma por falta de control de la actividad a pesar de la terapia biológica y un paciente continúa con tratamiento con metrotexate por indicación del servicio de reumatología para el tratamiento de la espondilitis anquilosante (Tabla 5).

Tabla 5: Tratamiento médico posterior a la aplicación de infliximab

No. Caso	Uso de 5 – ASA	Uso de Esteroides /Dependencia	Uso de inmunomoduladores
1	Si	Si / Si	No
2	Si	No / No	No
3	Si	No/ No	Si
4	Si	No/ No	No
5	Si	No/ No	No

A continuación se describen en extenso los casos de cada uno de los pacientes.

CASO 1:

Masculino de 55 años, portador de Enfermedad de Crohn de 12 años de evolución con afectación intestinal caracterizada por cuadros recurrentes de síndrome diarréico con evacuaciones mucosanguinolentas. La colonoscopia demostró úlceras profundas y aftosas alternantes con mucosa sana en ciego y colon ascendente. Presentó múltiples fistulas y fisuras anales atípicas. Cursó con fascitis necrotizante en la región de muslo derecho, región lumbar y perianal que ameritó debridación amplia de tejidos blandos con adecuada evolución. Cursó con dos fistulas enterocutáneas de gasto bajo que ameritó laparotomía exploradora, realizando resección de íleon y anastomosis termino-terminal. Fue sometido en 3 ocasiones a drenaje de absceso y fistulotomía por sepsis perianal. El paciente presentó artropatía enteropática y eritema nodoso como manifestaciones extraintestinales. El tratamiento médico instaurado fue a base de mesalazina por vía oral a dosis de 6 gramos y por vía rectal 1 gramo diario, y prednisona con dosis máximas de 50 miligramos al día, sin posibilidad de reducción de la dosis por reactivación de la enfermedad. No se instauró ningún tratamiento con inmunomoduladores.

Previo a la administración de la terapia biológica, el paciente tuvo un índice de masa corporal de 21 Kg. /m², hemoglobina de 12.6 g, hematocrito de 38.1%, albúmina de 2.4 g/dl y linfocitos totales de 1600 x µl. Se realizó protocolo para la aplicación de infliximab consistente en PPD, BAAR en orina, perfil viral para hepatitis y ELISA para VIH con resultados negativos. La radiografía de tórax presentó datos de neumopatía crónica por tabaquismo intenso. Se aplicaron hasta el corte del estudio 10 dosis incluyendo 3 dosis de inducción a las semanas 0, 2 y 6 y 7 dosis cada 8 semanas a razón de 5 miligramos por kilo de peso, teniendo remisión de las manifestaciones extraintestinales, presentando evacuaciones formadas sin moco ni sangre y curación completa de las lesiones anales y retiro de la terapia con esteroides.

Por falta de disponibilidad, se suspendió la aplicación de infliximab por 6 meses. Se reinició la aplicación del mismo hasta la fecha llegando hasta 5 aplicaciones. Durante las dos primeras aplicaciones presentó rash cutáneo generalizado que remitió con la

aplicación de difenhidramina y se previno en las siguientes con premedicación. Posteriormente el paciente refiere cefalea y disfonía posterior a cada aplicación. A la fecha de corte, el paciente se encuentra con tratamiento a base de mesalazina 6 gramos al día vía oral, sin datos de manifestaciones anorrectales. Se realizó colonoscopia de control encontrando pseudopólipos y puentes mucosos en ciego, sin evidencia de lesiones ni úlceras. Presentó reactivación de la artropatía enteropática, que mejoró con la aplicación de hidrocortisona 400 miligramos al día y continuando con dosis de 30 miligramos de prednisona por día. Sus últimos valores de hemoglobina fueron de 9.4 g/dl, hematocrito de 29.3%, alúmina de 3.6 g/dl y linfocitos totales de 700 x mcl, con un índice de masa corporal de 20 Kg. /m².

CASO 2:

Masculino de 25 años de edad con enfermedad de Crohn que inicia en 2003 con presencia de absceso isquiorrectal que fue drenado en dos ocasiones, comprometiendo la integridad esfinteriana en la última y realizando esfinteroplastia anal y colostomía en asa. A la exploración anorrectal se encontraron dos úlceras con abundante tejido de granulación y con escasa secreción purulenta en el sector de las 7 y 11 horas. Se realizó colonoscopia encontrando colon ascendente y ciego con eritema y edema de la mucosa, úlceras profundas y aftosas así como múltiples pseudopólipos y orificios fistulosos a intestino delgado (Foto 1). Las biopsias confirmaron el diagnóstico. No presentó manifestaciones extraintestinales. Se controló con mesalazina tabletas 6 gramos al día. Se aplicó terapia con prednisona iniciando con 50 miligramos al día con reducción progresiva hasta suspenderlo. No se aplicó ningún inmunomodulador. Presentó un índice de masa corporal de 23 Kg. /m². El laboratorio reportó hemoglobina de 9.9 g/dl, hematocrito de 32.1%, albúmina de 3 g/dl, y linfocitos totales de 2840 mcl.

Se realiza protocolo previo a la aplicación de infliximab consistente en PPD, BAAR en orina en serie de 3, panel viral de hepatitis y ELISA para VIH con resultados negativos. La radiografía de tórax fue normal. Se aplicaron hasta el momento del corte 4 dosis de infliximab en las semanas 0,2 y 6 y una de mantenimiento a la semana 8, a razón de 5 miligramos por kilo de peso. El paciente se mantiene sin evacuaciones diarreicas, las lesiones anales han cicatrizado en un 100 por ciento. Se realizó colonoscopia de control encontrando sólo pseudopólipos y puentes mucosos en ciego y colon ascendente sin evidencia de úlceras profundas (Foto 2). Se mantiene con tratamiento a base de mesalazina 6 gramos al día vía oral. Su índice de masa corporal al corte es de 25 Kg. /m², hemoglobina de 13.4 g/dl, hematocrito de 40.5%, albúmina de 3.1 g/dl, y linfocitos totales de 2950 x mcl. No ha presentado complicaciones tempranas ni tardías.

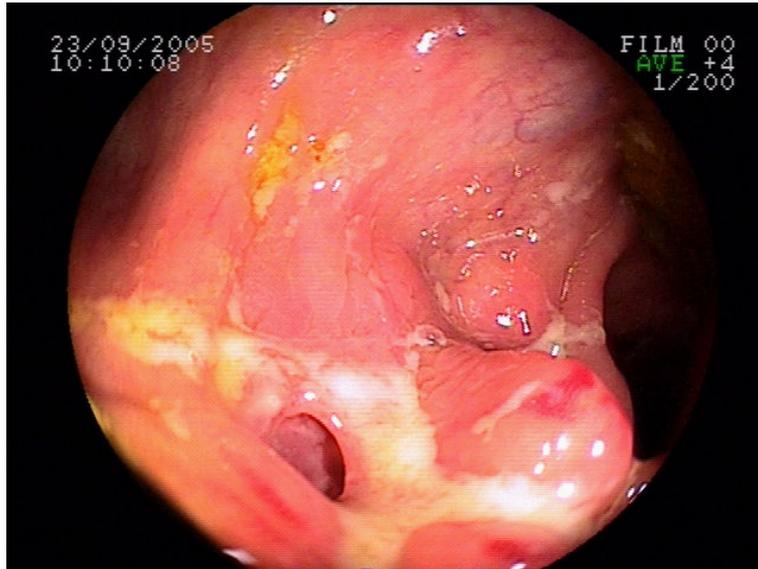


Foto 1: Fotografía del ciego donde se aprecia úlcera profunda y pseudopólipos con orificio fistuloso a intestino delgado previo a la aplicación de infliximab.

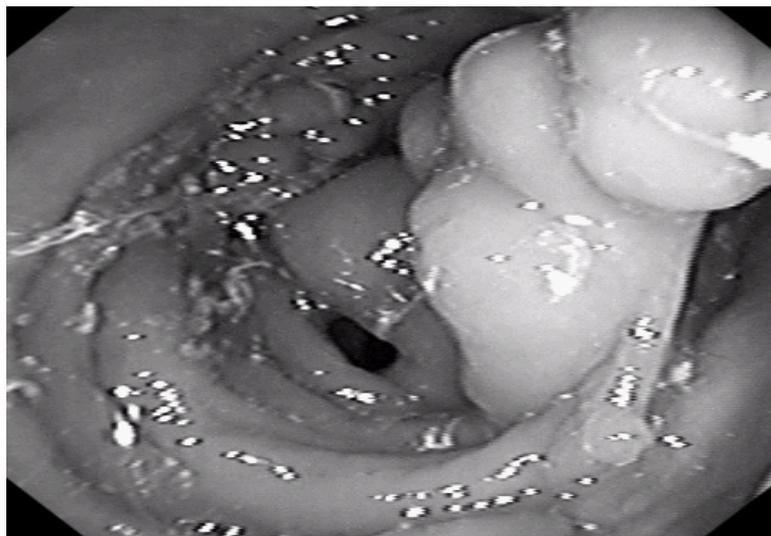


Foto 2: Fotografía del mismo sitio donde se aprecia la presencia de pseudopólipos y mucosa sin datos de inflamación posterior a la terapia con infliximab.

CASO 3:

Masculino de 47 años de edad el cual es portador de enfermedad de Crohn de 4 años de evolución. Presentó evacuaciones disminuidas de consistencia con sangre escasa. La colonoscopia demostró inflamación de la mucosa y pseudopólipos en ileon terminal. Presentó fisura anal anterior como manifestación anorrectal. Debutó con cuadro de espondilitis anquilosante manejado en el servicio de reumatología. El tratamiento instaurado fue a base de sulfasalazina y posteriormente mesalazina 6 gramos al día, prednisona 50 miligramos al día sin posibilidad de retiro por actividad articular así como metrotexate 10 miligramos por semana. Presenta índice de masa corporal de 21 Kg. / m², hemoglobina de 14.5 g/dl, hematocrito de 42.5%, albúmina de 3.8 g/dl, y linfocitos totales de 1600 x mcl.

Se le realiza protocolo previo a la aplicación de infliximab consistente en PPD y ELISA Para VIH con resultados negativos. La placa de tórax fue normal. No se realizó panel viral para hepatitis. Al corte del estudio el paciente se le colocaron 18 dosis de infliximab, 3 dosis de inducción y 15 de mantenimiento a razón de 5 miligramos por kilogramo de peso. El paciente se encuentra sin datos de actividad intestinal, presentando evacuaciones de características normales. Se realizó colonoscopia sin demostrar alteraciones. La exploración anorrectal fue normal. Se mantiene con tratamiento a base de mesalazina 6 gramos al día y metrotexate 10 miligramos diarios. Su índice de masa corporal actual es de 25, hemoglobina de 14.4 g/dl, hematocrito de 41.1%, albúmina de 4.2 g/dl y linfocitos totales de 2340 x mcl. No ha presentado complicaciones tempranas ni tardías.

CASO 4:

Femenino de 50 años la cual es portadora de enfermedad de Crohn desde hace 2 años con afección bucal, intestinal, colónica, rectal y anal así como fístula rectovaginal. Inició su padecimiento con dolor anal y descarga de material purulento. A la inspección presentó fisura anal atípica en el sector de las 3. Al tacto rectal se encontró una úlcera pétreo y sangrante en el margen anal. El tacto vaginal identificó lesión excavada en la pared posterior. La colonoscopia evidenció una úlcera rectal en la válvula de Houston inferior que ocupa tres cuartas partes de la circunferencia de bordes hiperémicos y centro blanquecino con salida de aire a través de la vagina y lesiones aftosas salteadas en colon descendentes y ciego, rodeando el orificio apendicular. El tránsito intestinal demostró engrosamiento de los pliegues de yeyuno e ileon. Presentó absceso interesfintérico que requirió drenaje y fistulotomía en dos ocasiones. Dos meses después acudió a urgencias con cuadro de dolor abdominal agudo en fosa iliaca derecha por lo que se realizó laparoscopia diagnóstica, encontrando apendicitis. Se realizó apendicectomía sin complicaciones. Cursó con espondilitis anquilosante y sacroileitis como manifestación extraintestinal. El manejo fue a base de mesalazina 6 gramos al día vía oral, alternando con sulfasalazina, mesalazina supositorios 1 gramo al día, y prednisona hasta 50 miligramos por día sin posibilidad de retiro del mismo. No se utilizó ningún inmunomodulador. Presentó un índice de masa corporal de 25 Kg. /m², hemoglobina de 14.1 g/dl, hematocrito de 44%, albúmina 3.7 g/dl, y linfocitos totales de 3300 x mcl.

Se realiza protocolo previo a la aplicación de infliximab consistente en PPD, panel viral para hepatitis y ELISA para VIH con resultado negativo. La radiografía de tórax fue normal. Al corte del estudio se le aplicaron 3 dosis (semanas 0,2 y 6) siendo suspendida por falta de disponibilidad del medicamento. La paciente presenta 2 evacuaciones formadas sin moco ni sangre. Las lesiones anales desaparecieron. Se realizó colonoscopia de control reporto ausencia de lesiones previamente descritas. La fístula rectovaginal tuvo cicatrización y cierre. La espondilitis anquilosante se mantiene inactiva y controlándose en forma sintomática. Actualmente se encuentra manejada a base de mesalazina tabletas 6 gramos al día. No presentó complicaciones tempranas o tardías derivadas de la aplicación del medicamento. Su índice de masa corporal es de

29 Kg. /m², hemoglobina 14 g/dl, hematocrito 42.1%, albúmina 4 g/dl y linfocitos totales de 2400 x mcl.

CASO 5:

Paciente femenino de 33 años la cual es portadora de enfermedad de Crohn de 8 años de evolución que debutó con manifestaciones intestinales caracterizadas por aparente trombosis hemorroidal y fisura anal que ameritó trombectomía. Persistió con fisura anal atípica que requirió fisurectomía y esfínterotomía lateral interna. Posteriormente cursó con absceso perianal, el cual fue drenado en forma quirúrgica. La paciente presentó retraso en la cicatrización, formando ulcera sangrante y doloroso, acompañado de cuadro de evacuaciones disminuidas de consistencia con moco y sangre asociado a artropatía enteropática caracterizada por dolor incapacitante en articulaciones mayores. La colonoscopia demostró úlceras aftosas y profundas en colon sigmoideas, descendente y ciego alternantes con mucosa sana y presencia de pseudopólipos. Presentó cinco hospitalizaciones por actividad de la enfermedad mejorando en forma importante con la administración de hidrocortisona. Fue manejada a base de mesalazina 6 gramos al día vía oral, alternando con sulfasalazina, mesalazina supositorios 1 gramo vía oral, prednisona hasta 50 miligramos al día sin posibilidad de retiro. No se utilizó ningún inmunomodulador. La paciente presentaba un índice de masa corporal de 21 Kg. /cm², hemoglobina de 10.5 g/dl, hematocrito de 32.5%, albúmina de 2.8 g/dl y linfocitos totales de 2700 x mcl.

Previo a la aplicación de la terapia biológica se solicitó PPD, panel viral para hepatitis y ELISA para VIH con resultados negativos. La radiografía de tórax fue normal. Al momento del corte del estudio se han aplicado 5 dosis de infliximab (3 dosis de inducción y 2 de mantenimiento a razón de 5 miligramos por kilo de peso). La paciente se encuentra actualmente con 1 a 2 evacuaciones de consistencia pastosa sin moco ni sangre. La úlcera anal cicatrizó al 100% sin presentar mayor sintomatología. Actualmente no presenta síntomas extraintestinales. Se encuentra manejada con mesalazina 6 gramos al día vía oral. Se ha suspendido la prednisona. Tiene un índice de masa corporal de 25 kg. /m², hemoglobina de 11.7 g/dl, hematocrito de 38.3%, albúmina de 4 g/dl y linfocitos totales de 2500 x mcl. Ha presentado rash en las últimas dos aplicaciones siendo controlada con difenhidramina e hidrocortisona. No ha presentado complicaciones tardías.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Crohn es una entidad de baja incidencia en nuestro país. El servicio de Cirugía de Colon y Recto del Hospital de Especialidades tiene gran experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y se dedica a captar y controlar a una población de pacientes portadores de la enfermedad de Crohn los cuales no pudieron continuar su manejo en el segundo nivel de atención ya sea por la complejidad del caso, múltiples complicaciones o por las limitaciones en cuanto a recursos diagnósticos, terapéuticos y económicos en sus lugares de origen. Esto hace de nuestro servicio uno de los centros de concentración mas importantes del país.

La historia natural de la enfermedad incluye manifestaciones intestinales como extraintestinales. El 100% de los pacientes presentan compromiso a nivel ileocólico como anorrectal y 4 de ellos manifestaciones extraintestinales como artropatía enteropática, espondilitis anquilosante y eritema nodoso.

Este tipo de pacientes representan un gran problema ya que las posibilidades de manejo pueden llegar a ser limitadas y con resultados poco satisfactorios. Los pacientes analizados en este estudio se mantuvieron con dosis máximas de 5 aminosalicilatos y esteroides con una dependencia a estos últimos en un 80%. Una de las características observadas con cierta regularidad es la incontinencia, resultado de traumatismo al complejo esfinteriano por múltiples procedimientos quirúrgicos realizados a pacientes con afectación anorrectal cuyo diagnóstico en muchas ocasiones no había sido establecido o presentan sepsis perianal de difícil control, siendo necesario realizar múltiples maniobras invasivas como fistulotomías drenajes, colocación de sedales y sondas. Cuatro de los cinco pacientes presentados tienen un promedio de 3 cirugías anorrectales y sólo uno de ellos presentó incontinencia, por lo que se decidió en su momento la realización de colostomía. Los pacientes con fístulas enterocutáneas derivadas por la actividad de la enfermedad representan un reto para el especialista ya que se requiere un plan de manejo multidisciplinario, estancia hospitalaria prolongada y procedimientos quirúrgicos, complicaciones de todo tipo, alto consumo de material de curación así como la atención de personal paramédico especializado en heridas, terapia enterostomal, apoyo nutricional, etc. Uno de los pacientes presentó fístula enterocutánea

misma que fue manejada en forma quirúrgica, teniendo un impacto directo en su calidad de vida.

El uso de la terapia biológica con infliximab representa un gran adelanto en el manejo de la Enfermedad de Crohn. Los reportes de la literatura internacional documentan en forma fehaciente la efectividad del infliximab en diferentes series. La experiencia en nuestro país es limitada ya que la incidencia de la enfermedad es baja, el diagnóstico no es realizado frecuentemente e incluso ni siquiera es sospechado, existen pocos centros de concentración con personal altamente especializado y capacitado y los recursos económicos suelen ser insuficientes para mantener un abasto suficiente y constante de medicamentos.

El uso inicial de la terapia biológica con infliximab en este hospital es de gran importancia ya que mejora la calidad de vida del al mantener una remisión sostenida. Todos los pacientes sometidos al tratamiento tuvieron remisión de las manifestaciones anorrectales y 4 de 5 (80%) se mantuvieron sin actividad intestinal. Los parámetros de hemoglobina, hematocrito, albúmina, linfocitos totales e índice de masa corporal aumentaron en 4 de 5 pacientes suspendiendo el consumo y la dependencia a los esteroides. Las complicaciones agudas se presentan del 14 al 22% de los casos. En esta serie se documentaron reacciones agudas en dos de los pacientes, presentando cefalea y rash cutáneo que cedieron con la aplicación de difenhidramina e hidrocortisona. Uno de los pacientes presenta disfonía y reactivación de la enfermedad a pesar del tratamiento. La suspensión del tratamiento por falta de abasto por seis meses pudo provocar la formación de anticuerpos, y la resistencia al tratamiento, lo que podría explicar la mala respuesta (disminución de parámetros de laboratorio e índice de masa corporal, consumo y dependencia de esteroides). Es necesario realizar las pruebas correspondientes para confirmar o descartar esta posibilidad.

Una de las indicaciones autorizadas recientemente por la FDA es el evitar el uso y la dependencia a los esteroides al instaurarlo como terapia de inducción. En esta experiencia inicial todos los pacientes continuaron con la administración de derivados del ácido 5 – aminosalicílico y 4 de ellos suspendieron el uso de esteroides, lo que disminuye en forma importante la morbilidad dada por estos medicamentos.

CONCLUSIONES

1. La experiencia inicial del uso de infliximab para el tratamiento médico de la enfermedad de Crohn en el Hospital de Especialidades aunque pequeña, es similar a la reportada en la literatura internacional.
2. Los resultados posteriores a la terapia biológica con infliximab son alentadores al mantener una remisión sostenida y evitar la dependencia de esteroides en la población estudiada
3. La tasa de complicaciones agudas es baja y aún no hemos tenido ningún caso de complicaciones tardías
4. Es necesario continuar evaluando la experiencia en el uso de infliximab como tratamiento de la enfermedad de Crohn con estudios mejor diseñados a fin de evaluar el resultado con esta terapia.

- ¹ Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of Inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:1-20.
- ² Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:286
- ³ Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis, a pathological and clinical entity. *JAMA* 1932;99:1923
- ⁴ James SP, Immunologic, gastroenterologic and hepatobiliary disorders. *J Allergy Clin* 2003;111:S645-S658.
- ⁵ Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8
- ⁶ Hawkins C. rheumatic Diseases and the alimentary tract. *Practitioner* 1978;220:59-65.
- ⁷ Danzi T. Extraintestinal manifestations of indipatic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988;148:297-302.
- ⁸ Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflam Bowel Dis* 2000;6:8.
- ⁹ Schraut WH, the surgical management of Crohn's disease *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:255-63.
- ¹⁰ Derkx B, Taminiu J, Radema S, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease [letter]. *Lancet* 1993;342:173.
- ¹¹ van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129.
- ¹² Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999;116:22.
- ¹³ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029.
- ¹⁴ Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398.
- ¹⁵ Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761.
- ¹⁶ Valle E, Gross M, Brickston SJ. Infliximab. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1015-25.
- ¹⁷ Van Deventer SJ. Review article: targetins TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory process of Crhon's disease – the mechanism of action of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 4):3-8.
- ¹⁸ Beutler BA. The role of Tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol.* 1999;26 (Suppl 57):16-21
- ¹⁹ Mouser JF, Hyams JS. Infliximab. A novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease. *Clin Ther* 1999;21:932-42.
- ²⁰ Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S, Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *Immunol Today* 1997;18:487-92.
- ²¹ Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol immunol* 1993;30:1443-53.

- ²² Sands BE. Crohn's disease In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th edition. Philadelphia. WB Saunders; 2002. p. 2028-9.
- ²³ Remicade (infliximab) for IV injection. Package insert. Malverine PA: Centocor; 2002.
- ²⁴ Sandborn WJ, Hanauer SB, infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-72.
- ²⁵ Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:S23-9.
- ²⁶ Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat C, et al. Tumour necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
- ²⁷ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- ²⁸ Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand LA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- ²⁹ Mayer L, Han C, Bala M, Keenan G, Olson A, Hanauer SB et al. Three dose induction of infliximab (Remicade) is superior to a single dose in patients with Crohn's disease (CD). *Am J Gastroenterol* 2001;96:S303.
- ³⁰ Sands B, van Deventer S, Bernstein C, Kamm M, Rachmilewitz D, Chey W, et al long term treatment of fistulizing Crohn's disease
- ³¹ Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet*
- ³² Parsi MA, Achkar JP, Brzezinski A, Shen B, Lashner B. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease respond to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002;97:S265.
- ³³ Tan MH, Cordón M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137:930-3.
- ³⁴ Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307-27.
- ³⁵ Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab for Crohn's disease in clinical practice: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2003;124:A7.
- ³⁶ Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- ³⁷ Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schweiterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- ³⁸ The TREAT Registry Report, September 2000.
- ³⁹ Rubenstein JH, Chong RY, Cohén RD. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:151-6.

- ¹ Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of Inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:1-20.
- ² Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:286
- ³ Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis, a pathological and clinical entity. *JAMA* 1932;99:1923
- ⁴ James SP, Immunologic, gastroenterologic and hepatobiliary disorders. *J Allergy Clin* 2003;111:S645-S658.
- ⁵ Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8
- ⁶ Hawkins C. rheumatic Diseases and the alimentary tract. *Practitioner* 1978;220:59-65.
- ⁷ Danzi T. Extraintestinal manifestations of indipatic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988;148:297-302.
- ⁸ Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflam Bowel Dis* 2000;6:8.
- ⁹ Schraut WH, the surgical management of Crohn's disease *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:255-63.
- ¹⁰ Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease [letter]. *Lancet* 1993;342:173.
- ¹¹ van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129.
- ¹² Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999;116:22.
- ¹³ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029.
- ¹⁴ Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398.
- ¹⁵ Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761.
- ¹⁶ Valle E, Gross M, Brickston SJ. Infliximab. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1015-25.
- ¹⁷ Van Deventer SJ. Review article: targetins TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory process of Crhon's disease – the mechanism of action of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 4):3-8.
- ¹⁸ Beutler BA. The role of Tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol.* 1999;26 (Suppl 57):16-21
- ¹⁹ Mouser JF, Hyams JS. Infliximab. A novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease. *Clin Ther* 1999;21:932-42.
- ²⁰ Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S, Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *Inmunol Today* 1997;18:487-92.
- ²¹ Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol immunol* 1993;30:1443-53.

- ²² Sands BE. Crohn's disease In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th edition. Philadelphia. WB Saunders; 2002. p. 2028-9.
- ²³ Remicade (infliximab) for IV injection. Package insert. Malverine PA: Centocor; 2002.
- ²⁴ Sandborn WJ, Hanauer SB, infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-72.
- ²⁵ Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:S23-9.
- ²⁶ Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat C, et al. Tumour necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
- ²⁷ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor a for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- ²⁸ Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand LA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- ²⁹ Mayer L, Han C, Bala M, Keenan G, Olson A, Hanauer SB et al. Three dose induction of infliximab (Remicade) is superior to a single dose in patients with Crohn's disease (CD). *Am J Gastroenterol* 2001;96:S303.
- ³⁰ Sands B, van Deventer S, Bernstein C, Kamm M, Rachmilewitz D, Chey W, et al long term treatment of fistulizing Crohn's disease
- ³¹ Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet*
- ³² Parsi MA, Achkar JP, Brzezinski A, Shen B, Lashner B. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease respond to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002;97:S265.
- ³³ Tan MH, Cordón M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137:930-3.
- ³⁴ Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307-27.
- ³⁵ Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab for Crohn's disease in clinical practice: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2003;124:A7.
- ³⁶ Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- ³⁷ Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schweiterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- ³⁸ The TREAT Registry Report, September 2000.
- ³⁹ Rubenstein JH, Chong RY, Cohén RD. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:151-6.