

Tratamiento con infliximab en la colitis ulcerosa: experiencia inicial en dos centros de referencia

Marcos Díez^a, Elena Sánchez^b, Santiago García López^b, María Teresa Arroyo^a y Fernando Gomollón^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Describir nuestra experiencia con infliximab en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional y retrospectivo de pacientes tratados con infliximab por CU, con criterios de corticorresistencia o corticodependencia en dos hospitales de referencia. Se revisan las historias clínicas de todos los pacientes tratados con infliximab, según la Guía de GETECCU, hasta diciembre de 2006, utilizando los criterios de Lennard-Jones, la clasificación de Montreal y los criterios de Truelove-Witts. Se evalúa la respuesta a las 8 semanas, aunque en la mayoría de los casos hay un seguimiento mayor de 30 semanas.

RESULTADOS: Se evalúan 19 pacientes (15 corticodependientes y 4 corticorresistentes). El fármaco obtuvo respuesta en 13 de 15 corticodependientes (87%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 56-98) y remisión en 9 de 15 (60%; IC del 95%, 32-83.7). En 2 pacientes no hubo respuesta con una colectomía. Se observó remisión en 2 (50%) de los 4 corticorresistentes, y los otros 2 pacientes fueron sometidos a colectomía. Se observó sólo un efecto adverso grave: una neumonía cavitada por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente tratado simultáneamente con azatioprina y prednisona.

DISCUSIÓN: Esta experiencia sugiere que infliximab es un fármaco activo en la CU refractaria, aunque su posición en el esquema terapéutico debe definirse con nuevos estudios.

INFLIXIMAB THERAPY IN ULCERATIVE COLITIS: INITIAL EXPERIENCE IN TWO REFERRAL CENTERS

OBJECTIVE: To perform a descriptive analysis of our experience with infliximab in the treatment of ulcerative colitis (UC).

MATERIAL AND METHODS: We performed a retrospective, observational study of all patients with UC treated with infliximab and with criteria of corticosteroid resistance or depen-

dence in two referral hospitals. The medical records of all patients treated with infliximab to December 2006 were reviewed, following the GETECCU Guidelines. Lennard-Jones and Montreal criteria were used for diagnosis and classification, respectively. Activity was defined according to Truelove-Witts criteria. Response was evaluated at 8 weeks, although most of the patients were followed-up for more than 30 weeks. **RESULTS:** Nineteen patients (15 steroid-dependent and four severe, steroid-resistant) were included. Of the 15 steroid-dependent patients, response to infliximab was observed in 13 (86%; 95% IC, 56-98) and complete remission was achieved in nine (60%; 32-83.7); colectomy was performed in one patient. Remission was achieved in two out of four severe, steroid-resistant patients and the remaining two patients were colectomized. Only one serious adverse event (*Pseudomonas aeruginosa* cavitary pneumonia) was observed in one patient, who was also receiving azathioprine and prednisone.

DISCUSSION: This short-term experience suggests that infliximab can be useful in some UC patients. However, the therapeutic role of this drug should be defined more precisely in further studies.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 40% de los brotes graves de colitis ulcerosa (CU) no responden al tratamiento clásico con corticoides intravenosos^{1,2}. La colectomía era la única alternativa hasta que se demostró que la ciclosporina era un tratamiento eficaz, capaz de evitar la cirugía en la fase aguda en la mayoría de los pacientes, si bien en algunos se producen a medio y largo plazo recaídas que finalmente requieren colectomía³. Por otro lado, aproximadamente el 25% de los pacientes que inicialmente responden a los corticoides recaen tras su retirada y precisarán otros inmunomoduladores para mantener la respuesta⁴. Ni la azatioprina ni la mercaptopurina, fármacos de elección en este escenario clínico, consiguen respuestas superiores al 70% a largo plazo⁵. Por tanto, un número significativo de

Correspondencia: Dr. F. Gomollón.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. 50009 Zaragoza. España.

Correo electrónico: fgomollon@gmail.com

Recibido el 27-2-2007; aceptado para su publicación el 11-4-2007.

pacientes con CU no pueden controlarse con el tratamiento médico estándar.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) ha mostrado ser una buena diana terapéutica en la enfermedad de Crohn (EC)⁶ y el infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico capaz de inhibir al mediador se ha consolidado en los últimos 8 años, como alternativa terapéutica en situaciones de refractariedad y/o dependencia a los esteroides en la EC^{6,7}. Inicialmente, se asumió que la CU respondía a un modelo de inflamación Th2, con una supuesta menor relevancia del TNF α , por lo que en un principio no se plantearon estudios en esta entidad. No obstante, la aparición de varios estudios observacionales con resultados prometedores^{8,9}, motivó la realización de 3 ensayos clínicos controlados en los se consiguió probar la eficacia del fármaco en la CU^{10,11}. Su publicación en el año 2005 dio lugar a la aprobación tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como por la Food and Drug Administration (FDA) del uso de infliximab en la CU. Ambas agencias reguladoras indican el uso de infliximab en situaciones de refractariedad a los tratamientos estándares, situaciones que a menudo están mal definidas incluso en los ensayos clínicos de referencia. Convencidos de que los buenos datos observacionales contribuyen a un mejor conocimiento de la realidad clínica, presentamos en este trabajo nuestra experiencia preliminar con el infliximab en la CU.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se lleva a cabo un análisis retrospectivo de todos los casos de CU tratados con infliximab entre junio de 2005 y diciembre de 2006 en las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal de 2 hospitales de referencia. Se utilizan el cumplimiento de los criterios de Lennard-Jones¹² como condición para el diagnóstico de CU, la clasificación de Montreal¹³ para definir la extensión de la enfermedad y el índice modificado de Truelove-Witts¹⁴ para clasificar la actividad de la colitis en leve, moderada o grave. Se recoge de cada paciente el tiempo de evolución de la enfermedad y el tratamiento previo a la primera infusión del infliximab; en caso de que éste incluya los corticoides, el tiempo de administración no debe interrumpirse hasta iniciar el infliximab, independientemente de la dosis y la vía de administración.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos según la indicación asumida para la administración del infliximab:

1. Dependencia a corticoides. Definida como una reactivación de la clínica tras la suspensión o el descenso de las dosis de corticoides, o bien como la constatación de 3 brotes en un año o 2 brotes en 6 meses que precisen corticoides sistémicos. Se incluyen también en este grupo los casos que, a pesar de recibir azatioprina o mercaptopurina como terapia de mantenimiento, no responden adecuadamente; es decir, no están en remisión a pesar de haber recibido durante > 6 meses las dosis completas de azatioprina (2 a 3 mg/kg de peso) o mercaptopurina (1 a 1,5 mg/kg de peso), limitadas básicamente por los leucocitos totales. En ambos centros todos los pacientes eran tratados con azatioprina (o mercaptopurina) antes de considerar el infliximab, y sólo ante la falta de respuesta o necesidad de respuesta rápida, o toxicidad grave de la azatioprina, se utilizaba infliximab.

2. Brote grave corticorresistente. Casos que, tras 7 días de tratamiento con corticoides intravenosos en dosis plenas, no presentan respuesta clínica y/o analítica. En ambos centros se utiliza ciclosporina o infliximab en los brotes graves según la decisión del clínico responsable.

En ambos grupos se descartó una posible sobreinfección bacteriana o por citomegalovirus (CMV) mediante coprocultivos, biopsias de colon teñidas con hemoxilina-eosina y evaluadas mediante inmunohistoquímica, y determinación en las heces de la toxina de *Clostridium difficile* (como mínimo en 2 ocasiones).

En todos los casos se administró infliximab (Remicade, Centocor) según las recomendaciones GETECCU¹⁵ para la enfermedad de Crohn: infu-

sión intravenosa de 5 mg/kg de peso con repeticiones de la dosis a las 2 y a las 6 semanas. En los casos en que se obtuvo respuesta se administraron dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Para valorar el efecto se determinó la actividad de la enfermedad y las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) previamente al tratamiento y a las 8 semanas de la primera infusión. Se definió la respuesta clínica como un descenso del índice de Truelove-Witts en al menos 3 puntos, y la remisión clínica cuando el índice fue inferior a 11 puntos.

En los pacientes dependientes a los corticoides, en quines el tiempo de seguimiento lo permitió, se estableció un segundo corte de evaluación en la semana 30. Si la indicación fue el brote grave refractario, se valoró la necesidad o no de realizar colectomía antes de 3 meses. Se recogieron también los efectos adversos que aparecieron durante la administración del tratamiento.

Dada la naturaleza del estudio, la estadística es meramente descriptiva, y se facilitan únicamente los intervalos de confianza (IC) del 95% en las cifras más relevantes.

No se ha requerido un consentimiento informado formal para el estudio, porque todos los pacientes han sido tratados dentro de la práctica clínica habitual; pero en todos los casos han sido informados exhaustivamente por sus médicos responsables (S.G., M.A. y/o F.G.), de acuerdo con la Ley de Autonomía del Paciente. Todo el estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con las normas contenidas en la última versión de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se recogieron datos de 19 pacientes, con una media de edad de 38,3 años (rango, 20-72), de los cuales 13 (68,4%) eran varones. En 13 (68,4%) la afección era extensa (E3), y en el resto (31,57%) estaba limitada al colon izquierdo (E2). La indicación para iniciar el tratamiento fue la dependencia a los corticoides en 15 casos (78,9%) y el brote grave corticorrefractario en 4 (21,1%). Todos ellos, en el momento de iniciar el infliximab, estaban en tratamiento con corticoides orales o intravenosos en dosis variables, durante un tiempo ininterrumpido de 1,5 meses de media (rango, una semana-3 meses). Todos seguían tratamiento de mantenimiento con mesalazina y 11 recibían, además, azatioprina o mercaptopurina.

En todos ellos se descartó la presencia de una infección tuberculosa (mediante Mantoux y radiografía de tórax), así como por el virus de la inmunodeficiencia humana, o los virus de la hepatitis C o B mediante la realización de serologías. El seguimiento medio tras la infusión de la primera dosis de infliximab fue de 33,2 semanas (rango, 8-108).

Durante el tratamiento se detectó un solo efecto adverso grave (neumonía cavitaria por *Pseudomonas aeruginosa*, que requirió un ingreso de más de 30 días) y obligó a suspender el tratamiento. En el momento del diagnóstico el paciente estaba recibiendo azatioprina y prednisona (60 mg/día) por una recidiva de la colitis, y la última dosis de infliximab se administró un mes antes del inicio de la neumonía. Este paciente, curiosamente, 5 meses después mantiene la remisión completa con mesalazina (3 g/día) y una dosis decreciente (en este momento 5 mg/día) de prednisona.

En el grupo de pacientes con dependencia a los corticoides (tabla I) se produjo una respuesta clínica en 13 de los 15 casos a las 8 semanas (86,6%; IC del 95%, 59-98), y lograron la remisión clínica 9 casos (60%; IC del 95%, 32-83,7). Dos pacientes no respondieron (13,3%; IC del 95%, 1,6-40,5), por lo que se ofreció la colectomía como alternativa terapéutica, aunque sólo la aceptó uno de ellos. Los valores de PCR descendieron también de forma

TABLA I. Pacientes con dependencia a los corticoides tratados con infliximab

	Sexo	Edad (años)	Extensión	Tratamiento previo	Previo IFX		Dosis de IFX		Semana 8		Seguimiento	Semana 30		Tratamiento de mantenimiento	Efectos adversos
					PCR	ITW			PCR	ITW		PCR	ITW		
Caso 1	Mujer	43	E3	AZA Corticoides	0,32	17	Inducción		0,11	13	40 semanas	Descenso	18	Pendiente de colectomía	No
Caso 2	Varón	28	E3	AZA Corticoides	5,4	19	Inducción y mantenimiento		1,11	<11	32 semanas	Descenso	<11	AZA + IFX	No
Caso 3	Mujer	28	E3	AZA Corticoides	0,5	14	Inducción y mantenimiento		<0,30	11	34 semanas	<0,30	<11	AZA + IFX	No
Caso 4	Varón	64	E2	AZA Corticoides	0,74	17	Inducción		<0,30	<11	12 semanas			AZA + IFX	No
Caso 5	Varón	20	E3	AZA Corticoides	4,6	18	Inducción y mantenimiento		1,00	12	44 semanas	<0,30	<11	En remisión con mesalazina	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Caso 6	Mujer	47	E2	AZA Corticoides	0,45	12	Inducción y mantenimiento		<0,30	<11	64 semanas	<0,30	<11	IFX	No
Caso 7	Varón	49	E3	AZA Corticoides	0,11	18	Inducción y mantenimiento		<0,30	<11	Descenso	Descenso	Descenso	AZA + IFX	No
Caso 8	Varón	43	E3	AZA Corticoides	0,26	13	Inducción		0,86	15	10 semanas			Colectomía	No
Caso 9	Mujer	38	E3	Corticoides	1,10	15	Inducción y mantenimiento		0,67	12	32 semanas	Descenso	<11	IFX	No
Caso 10	Mujer	25	E3	Corticoides	0,80	14	Inducción y mantenimiento		0,09	<11	32 semanas	Descenso	<11	AZA + IFX	No
Caso 11	Varón	43	E2	AZA Corticoides	Descenso	19	Inducción y mantenimiento		Descenso	<11	108 semanas	Recidiva previa	<11	Colectomía	No
Caso 12	Varón	43	E3	Corticoides	0,50	12	Inducción		0,12	<11	9 semanas			AZA + IFX	No
Caso 13	Varón	28	E3	AZA Corticoides	3	12	Inducción		<0,30	<11	8 semanas			AZA + IFX	No
Caso 14	Varón	72	E2	Corticoides	<0,30	12	Inducción		1,10	15	14 semanas			Colectomía	No
Caso 15	Varón	45	E2	AZA Corticoides	<0,11	11	Inducción		<0,11	<11	10 semanas			AZA + IFX	No

AZA: azatioprina; IFX: infliximab; PCR: proteína C reactiva.

paralela a la mejoría clínica. Siete pacientes que respondieron a las 8 semanas han sobrepasado la semana 30 de seguimiento. De ellos, 4 mantienen la respuesta (57,1%;) pero 3 (42,8%) han recidivado y han requerido colectomía electiva o están pendientes de su realización. En general, el infliximab se ha añadido al tratamiento inmunomodulador con azatioprina, aunque en algún caso (la paciente 9) se utilizó como tratamiento único porque la paciente sufrió una pancreatitis por azatioprina.

Entre los 4 pacientes con brote grave corticorrefractario (tabla II) sólo 2 (50%) respondieron a infliximab a las 8 semanas, uno de ellos logrando incluso la remisión clínica. Uno de los pacientes había recibido ciclosporina intravenosa sin respuesta clínica, a pesar de presentar unos valores sanguíneos adecuados. Los valores de PCR también se correlacionaron en este caso con la evolución clínica. En uno de ellos se suspendió el infliximab tras las 3 dosis de inducción, a pesar de haber respondido satisfactoriamente, y presentó un nuevo brote, en este caso moderado, que motivó la reintroducción del fármaco, de nuevo con éxito. Ambos mantuvieron la respuesta a los 3 meses en tratamiento con 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas y azatioprina oral. La colectomía fue necesaria en los otros 2 pacientes, uno de ellos por presentar una hemorragia grave en el curso del brote.

DISCUSIÓN

Varios ensayos controlados publicados en el último año y medio han demostrado la eficacia del infliximab como tratamiento para la CU^{10,11}. Durante 2006, la EMEA aprobó definitivamente su uso en esta enfermedad. Las evidencias actuales sugieren que los pacientes con dependencia a los corticoides, a pesar de inmunosupresores, y el brote grave corticorresistente son, probablemente, las dos indicaciones que más se podrían beneficiar de la nueva terapia. Sin embargo, no es fácil extrapolar datos de los 2 grandes ensayos controlados publicados (ACT1 y ACT2) para la práctica diaria, puesto que la población incluida es muy heterogénea, y no siempre parece corresponder con los protocolos de actuación habituales en nuestro medio. Como mínimo, es sorprendente comprobar el alto número de pacientes incluidos en ensayos clínicos con infliximab que estaban recibiendo mesalazina como tratamiento único. Es más, la utilización del índice de Mayo (p. ej., con un 25% de su valor dependiente del criterio subjetivo del médico) hace muy difícil la comparación con otros estudios y con nuestra experiencia clínica diaria. Éstos y otros factores hacen necesario disponer de una información más ajustada a nuestro proceder diario, que es lo que intentamos proporcionar en este trabajo preliminar. Aunque sólo sea una impresión subjetiva, tenemos que señalar que el consenso entre los clínicos expertos en enfermedad inflamatoria intestinal es que los ensayos realizados con vistas a la aprobación de fármacos y/o nuevas indicaciones, son difícilmente extrapolables a la clínica real.

La experiencia con el fármaco en la enfermedad de Crohn ha facilitado en gran medida su introducción en la CU,

TABLA II. Pacientes con brote corticorresistente tratados con infliximab

	Sexo	Edad (años)	Extensión	Tratamiento previo	Previo IFX		Dosis de IFX		Semana 8		Seguimiento	Colectistectomía a los 3 meses	Tratamiento de mantenimiento	Efectos adversos
					PCR	ITW			PCR	ITW				
Caso 16	Varón	25	E2	Corticoides	0,50	16	Inducción y mantenimiento		< 0,31	11	60 semanas	No	AZA + IFX	No
Caso 17	Varón	30	E3	Corticoides	16,2	27	Inducción y mantenimiento		< 0,31	< 11	52 semanas	No	AZA + IFX	No
Caso 18	Mujer	25	E3	Corticoides	2,48	27	Inducción		Sin respuesta		14 semanas	Sí	Colectomía	No
Caso 19	Mujer	31	E3	Corticoides	2,48	13	Inducción		Sin respuesta		Descenso	Sí	Colectomía	No

AZA: azatioprina; IFX: infliximab; PCR: proteína C reactiva.

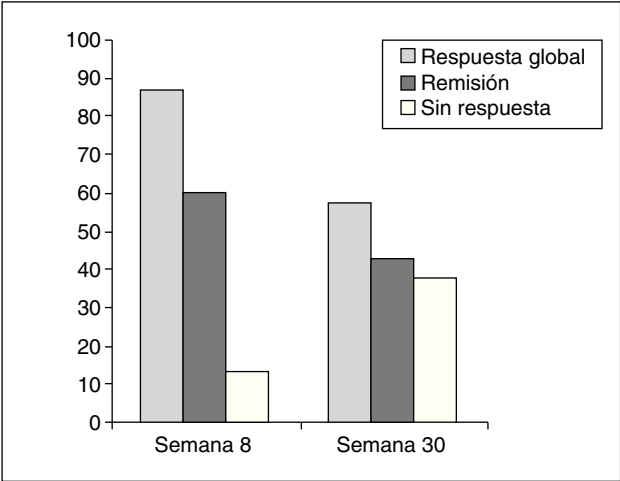


Fig. 1. Tasa de respuesta y remisión en pacientes con dependencia a los corticoides tratados con infliximab.

administrándose en ambas entidades de forma muy similar. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora se centran en resultados de eficacia a corto y medio plazo (seguimiento máximo de 54 semanas en el estudio ACT 1)¹¹, sin establecer la duración óptima del tratamiento. En los 2 centros en que se realizó este estudio la tendencia es mantener el infliximab al menos durante un año tras las 3 dosis de inducción, con un intervalo entre dosis de 8 semanas.

Los resultados obtenidos en los pacientes con dependencia a los corticoides a las 8 semanas desde la primera infusión muestran la eficacia de este tratamiento para disminuir la actividad clínica e inflamatoria de la enfermedad. Sin embargo, las tasas de remisión obtenidas son llamativamente más altas que las comunicadas en los ensayos clínicos presentados a las autoridades reguladoras. No obstante, no en todos los pacientes la respuesta se mantiene a largo plazo, y observamos que a las 30 semanas las recidivas disminuyen notablemente el porcentaje de éxitos (fig. 1). El número de pacientes tratados por brote grave corticorresistente es bastante menor; sin embargo, aparentemente la respuesta suele ser inferior a la del primer grupo, ya que sólo la mitad evitaron la colectomía. De hecho, un análisis post hoc del trabajo de Jarnerot sugiere que en los casos más graves el infliximab puede ser menos eficaz¹⁰.

Llama también la atención la demora con la que se instauró el tratamiento con infliximab. La falta de decisión a la hora de iniciar las terapias de segunda línea conlleva una administración demasiado prolongada de corticoides, lo que les resta eficacia, teniendo además en cuenta que en muchos casos son administrados en dosis subóptimas. Probablemente, éste sea un aspecto en el que merezca la pena seguir insistiendo, con el objetivo de evitar el uso incorrecto de una medicación con importantes efectos secundarios. Una mayor difusión de los índices predictivos de respuesta a los corticoides, aplicados de manera precoz, podrían ayudarnos a evitar esta situación^{16,17}. Una parte de la demora se justifica, no obstante, porque al tra-

tarse de una nueva indicación, los clínicos tardan (tardamos) más tiempo en considerar esta opción, simplemente por falta de experiencia.

En el brote grave corticorresistente el infliximab aparece como alternativa a la ciclosporina (CyA). A pesar de que nunca se han comparado de forma directa en un ensayo clínico, los resultados a corto plazo parecen muy equiparables, cercanos en ambos casos al 80%^{10,11}. La seguridad de infliximab parece ser mayor que la de la CyA, que además precisa una monitorización estricta de sus valores^{18,19}. En nuestro grupo de pacientes sólo uno presentó efectos adversos (una neumonía grave por *P. aeruginosa*), si bien hay que considerar el papel que pudieran desempeñar la azatioprina y los corticoides que el paciente tomaba de forma concomitante. La respuesta a largo plazo del infliximab es por ahora una incógnita, pero los limitados resultados de la CyA tampoco parecen decantar la balanza a su favor²⁰. No se ha observado ningún caso de tuberculosis, tras seguir las recomendaciones oficiales de GETECCU, excepto la aplicación del *booster* en los casos graves²¹.

En definitiva, el infliximab parece una alternativa válida a la colectomía en la CU en los pacientes con dependencia a los corticoides que no responden a azatioprina o mercaptopurina, si bien está por establecer cuánto tiempo debe administrarse durante el mantenimiento^{22,23}. En el brote grave no hemos obtenido resultados tan espectaculares, si bien hay que considerar el escaso número de pacientes incluidos en este grupo. Quizás con una introducción más precoz del tratamiento podría mejorarse su eficacia²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- García S, Gomollón F, Gisbert JP. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:607-14.
- Turner D, Walsh C, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2007;5:103-10.
- Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short term and long term responses. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2471-6.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485-9.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review Article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease: seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:451-63.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:83-8.
- Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52:998-1002.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;170 Suppl:2-6.
- 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.
- Tuelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2:1041-8.
- Doménech E, Esteve M, Gomollón F, et al. Recomendaciones GETECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126-34.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
- Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1079-87.
- Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:907-16.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841-5.
- Arts J, Zeegers M, D'Haens G, et al. Long-term outcome of treatment with cyclosporine IV for patients with intractable ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2001;120 Suppl 1: 624A.
- López-SanRomán A, Obrador A, Fortín J, Muñoz P, Gassull MA. (GETECCU) Recomendaciones sobre la tuberculosis y el tratamiento de la enfermedad inflamatoria con infliximab. *Actualización 2006*. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:81-4.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;25:19-37.
- Bermejo F, López-Sanromán A, Hinojosa J, et al. Infliximab induce respuesta clínica, endoscópica e histológica en la colitis ulcerosa refractaria. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:94-101.
- Nos Mateu P. Nuevos tratamientos y modalidades diagnósticas en la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29 Suppl 3:52-6.