

# TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE: RESULTADOS PRELIMINARES.

B. Maldonado-Pérez, L. Castro-Laria, A. Caunedo-Álvarez, J. Romero-Vázquez, F. Argüelles-Arias, F. J. Pellicer-Bautista, J. M. Herrerías-Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la eficacia y el perfil de seguridad de la terapia de mantenimiento con Infiximab (IFX) en pacientes con colitis ulcerosa (CU) corticodependiente, así como identificar posibles factores predictivos de buena respuesta al tratamiento. Presentamos nuestros resultados preliminares.

**Pacientes y método:** Se incluyeron 25 pacientes (12 Mujeres /13 Hombres; edad:  $40.20 \pm 13.45$  años), 6 (24%) de los cuales eran fumadores. La extensión de la enfermedad fue proctosigmoiditis en 6 pacientes (24%), colitis izquierda en 11/25 (44%); 2 enfermos (8%) padecían colitis extensa y en 6 casos (24%) se trató de una pancolitis. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de  $8,52 \pm 5,49$  años. A todos los pacientes se les administró una dosis iv de 5 mg/Kg de peso de IFX cada 8 semanas, así como tratamiento concomitante con Azatioprina oral a dosis convencionales. Se valoraron parámetros clínicos y analíticos, así como el índice de Truelove-Witts en todos los pacientes, comparándose los valores basales con los obtenidos 12 meses después del tratamiento. En 11 pacientes en los que se disponía de seguimiento endoscópico se comparó así mismo el índice endoscópico de Sninsky y el índice clínico-endoscópico de la Clínica Mayo.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, 10 pacientes (40%) precisaron una terapia de rescate (colectomía en 6/25, 24%). Tras 12 meses de tratamiento con IFX se observó una mejoría significativa en cuanto al número de deposiciones diarias ( $6.48 \pm 4.68$  vs  $3.14 \pm 3.08$ ;  $p=0.003$ ), la presencia de sangre en las deposiciones (23 vs 4;  $p<0.01$ ), el estado general bueno (8 vs 15;  $p=0.03$ ), la hemoglobina ( $11.57 \pm 1.85$  vs  $13.17 \pm 1.54$ ;  $p=0.002$ ), la VSG ( $26.75 \pm 23.61$  vs  $13.94 \pm 9.70$ ;  $p=0.03$ ), el índice endoscópico de Sninsky (quiescente-leve: 2 vs 7;  $p=0.04$ ), el índice de Truelove-Witts (actividad leve: 10 vs 17;  $p=0.047$ ) y el índice de la Clínica Mayo ( $6.36 \pm 2.06$  vs

$3.91 \pm 2.47$ ;  $p<0.01$ ). En cuanto a la identificación de factores predictivos de respuesta, los pacientes que no precisaron tratamiento de rescate presentaban menor edad ( $35.67 \pm 13.37$  vs  $46.91 \pm 10.36$ ;  $p=0.014$ ), menor tiempo en tratamiento con corticoides ( $23.8 \pm 23.16$  vs  $46.7 \pm 31.86$ ;  $p=0.03$ ), niveles menores de PCR antes del tratamiento con IFX ( $3.75 \pm 3.41$  vs  $7.39 \pm 5.34$ ;  $p=0.04$ ), y menor puntuación basal en el índice de la Clínica Mayo ( $5.71 \pm 1.97$  vs  $8.25 \pm 0.96$ ;  $p=0.02$ ).

La tolerancia al tratamiento fue buena, apareciendo efectos secundarios en 7/25 (28%) pacientes, sólo uno de los cuáles (1/25; 4%) hubo de abandonar la terapia por esta causa.

**Conclusiones:** El IFX parece ser un tratamiento eficaz en el manejo de la CU corticodependiente, con un perfil riesgo/beneficio favorable. Los pacientes jóvenes, con menos tiempo de tratamiento con corticoides, cifras poco elevadas de PCR y menor severidad según el índice de la clínica Mayo parecen ser los mejores candidatos a esta terapia.

## Introducción

La cortico-dependencia en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) supone un problema de relevancia clínica, no sólo por su frecuencia (hasta un 20%), sino por implicar una probabilidad de entre un 9 y un 35% de colectomía en los siguientes 5 años, habitualmente por fallo del tratamiento médico<sup>1,2</sup>. En este escenario, el desarrollo de fármacos alternativos que controlen la enfermedad es bienvenido.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es reconocido como un elemento clave en las citoquinas que participan en el desarrollo y progresión de varios trastornos inmunes,

incluyendo la enfermedad de Crohn (EC)<sup>3</sup>.

La terapia con Infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal quimérico del TNF- $\alpha$ , ha cambiado radicalmente el manejo de la EC refractaria, tanto luminal como fistulizante<sup>4</sup>.

Los perfiles de citoquinas de la EC y la CU se han considerados clásicamente como muy diferentes, ya que la EC se asocia a la sobreexpresión de las citoquinas pro-inflamatorias tipo Th 1 (entre ellas el TNF- $\alpha$ ), mientras que en la CU existe un incremento en la producción de las moléculas inflamatorias tipo Th2 (IL-4 e IL-5 entre otras)<sup>5</sup>. Sin embargo, se han comunicado concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  tanto en suero como en la mucosa colónica de pacientes con CU<sup>6-8</sup>, lo que ha sugerido un papel de esta citoquina en la patogenia de la enfermedad, así como un objetivo terapéutico a desarrollar. Este hecho, junto con la eficacia de los anticuerpos frente a TNF- $\alpha$  en la EC, ha propiciado el desarrollo de ensayos clínicos con IFX en pacientes con CU<sup>9-14</sup>, si bien la evidencia disponible hasta la fecha se ha centrado principalmente en pacientes con brotes graves refractarios al tratamiento con corticoides, siendo escasos los estudios centrados en enfermos corticodependientes.

El propósito de este estudio, todavía en curso, es analizar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de la terapia de mantenimiento con IFX en pacientes con CU corticodependientes, así como identificar posibles factores predictivos de buena respuesta al iniciar el tratamiento.

## Pacientes y método

Se incluyeron de forma prospectiva pacientes con CU diagnosticada endoscópica e histológicamente y que cumplían los criterios habituales de corticodependencia (recidiva dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento con corticoides o durante la fase de reducción de la dosis de los mismos o la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos en dos ocasiones durante un periodo de 6 meses o en 3 ocasiones en el periodo de 1 año). Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos se detallan en la **tabla 1**, donde también se detallan la extensión de la enfermedad en el momento del tratamiento, el tiempo desde el diagnóstico y el tiempo de tratamiento con corticoides.

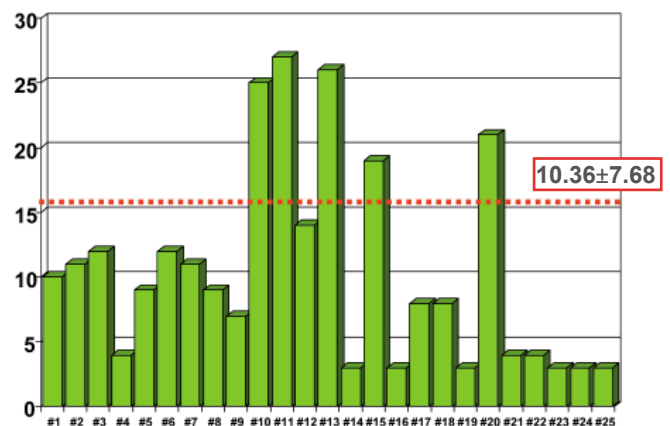
Se realizó una radiografía de tórax y una prueba de Mantoux a todos los enfermos para descartar tuberculosis antes del tratamiento con IFX<sup>15</sup>, y a la semana de la primera determinación se realizó una segunda prueba para confirmar, o no, la necesidad de profilaxis. A todos los pacientes se les administró IFX iv a dosis de 5 mg/Kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas, así como tratamiento concomitante con Azatioprina vía oral a dosis convencionales. El número medio de infusiones de Infliximab fue de  $10.36 \pm 7.68$  por paciente (**figura 1**).

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.**

Edad.....	40.20 $\pm$ 13.45 años
Sexo.....	12 Mujeres /13 Hombres
Fumador/a.....	6 (24%)
Tiempo desde el diagnóstico de CU.....	8,52 $\pm$ 5,49 años
Tratamiento previo con CyA.....	5 (20%)
Pts con Proctosigmoiditis.....	6 (24%)
Pts con colitis izquierda.....	11 (44%)
Pts con colitis extensa.....	2 (8%)
Pts con Pancolitis.....	6 (24%)
Tiempo tratados con corticoides.....	32,96 $\pm$ 22,71 m

Para valorar la respuesta al tratamiento se analizaron parámetros clínicos (número de deposiciones al día, presencia de sangre en las deposiciones, estado general valorado por el médico, y necesidad de alguna terapia de rescate como corticoides, aféresis o colectomía) y analíticos (hemoglobina, leucocitos, PCR y VSG), comparándose los valores basales con los obtenidos 12 meses después del tratamiento.

En 11 pacientes se dispuso de colonoscopia basal y tras 12 meses de tratamiento en el momento de realizar este análisis, aplicándose en ellos el índice de Sninsky<sup>16</sup> para poder comparar la severidad de la afectación de la mucosa colónica. Este índice puntúa las lesiones del 0 al 4, siendo el 0 el estadio quiescente (distorsión o ausencia del patrón



**Figura 1**

Número de infusiones de Infliximab en los pacientes incluidos (en el recuadro, la cifra media  $\pm$  desviación estándar).

**Tabla 2. Comparación de los parámetros analizados antes y 12 meses después de tratamiento.**

	BASAL	TRAS 12 M	P
<b>PARÁMETROS CLÍNICOS</b>			
Nº Deposiciones	6.48±4.68	3.14±3.08	0.003
Pts con Sangre en las deposiciones	23	4	0.00004
Pts con Estado General bueno	8	15	0.032
Necesidad de terapia de rescate (*)		10	
Corticoides		10	
Aféresis		2	
Colectomía		6	
<b>PARÁMETROS ANALÍTICOS</b>			
Hemoglobina	11.57±1.85	13.17±1.54	0.002
Leucocitos	8.72±3.47	8.04±3.61	0.47
VSG	26.75±23.61	13.94±9.70	0.03
PCR	5.27±4.59	3.85±3.87	0.16
<b>PARÁMETROS ENDOSCÓPICOS</b>			
Índice de Sninsky (11 pts)			
Quiescente-Leve	2	7	0.04
Moderado-Grave	9	4	
<b>PARÁMETROS MÍXTOS</b>			
Índice de Truelove-Witts			
Leve	10	17	0.047
Moderado-Grave	15	8	
Índice de Mayo (11 pts)	6.36± 2.06	3.91± 2.47	0.00025

vascular), el 1 la afectación leve (eritema focal o continuo, friabilidad), 2 moderada (presencia de moco, pus y úlceras <5 mm) y 3 severa (úlceras >5 mm, hemorragia espontánea).

Utilizamos igualmente dos índices mixtos en la comparación pre y post-terapia, el índice clínico-analítico de Truelove-Witts (valora el número de deposiciones, la presencia de sangre en las deposiciones, la hemoglobina, la temperatura, la presencia de taquicardia y la VSG)<sup>17</sup>, y el índice clínico-endoscópico de la Clínica Mayo (valora el número de deposiciones, la presencia de sangre en las deposiciones y el estado general valorado por el médico)<sup>18</sup>, éste último sólo en los 11 pacientes referidos que contaban con colonoscopia tras los 12 meses de tratamiento.

Se registraron igualmente los efectos adversos relacionados con el IFX. Se definió efecto adverso grave como

aquel que resultó en la muerte, un efecto que amenazó gravemente la vida del paciente, causó una incapacidad significativa o persistente, precisó hospitalización prolongada o fue responsable de una anomalía congénita.

Para la identificación de posibles factores predictivos de respuesta, se analizaron diversos parámetros pre-tratamiento (edad, sexo, tabaquismo, extensión de la enfermedad, tiempo desde el diagnóstico, tiempo tratado con corticoides, hemoglobina, leucocitos, PCR, VSG, índice de Truelove-Witts, índice de Sninsky, índice de la clínica Mayo), tanto en el grupo de pacientes que requirió terapia de rescate, como en el que no la precisó.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 10.0. En las variables cualitativas se calculó el porcentaje, y en las cuantitativas, la media aritmética y su desviación

estándar. Consideramos estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis de las diferencias entre los resultados previos y posteriores al tratamiento se realizó mediante el test de t de Student para datos apareados.

## Resultados

En el momento de realizar este análisis preliminar, fueron incluidos un total de 25 pacientes con CU corticodependiente, de los cuales 15 (60%) no necesitaron ningún tratamiento de rescate tras 12 meses de tratamiento con IFX.

Los diez pacientes restantes requirieron la reintroducción de los corticoides, indicándose un tratamiento con aféresis en dos ellos, en uno de los casos con resultados favorables. En seis pacientes, incluyendo el que no respondió al tratamiento de rescate con aféresis, se indicó una colectomía total (6/25; 24%) en el periodo analizado de 12 meses.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros clínicos analizados (número de deposiciones, presencia de sangre en las deposiciones y estado general valorado por el médico) (tabla 2). En cuanto a los parámetros analíticos, se objetivó un ascenso de la hemoglobina y un descenso de la VSG (figura 2), mientras que los cambios experimentados en el recuento de leucocitos y el valor de PCR no alcanzaron la significación estadística (tabla 2). Endoscópicamente pudo apreciarse una mejoría franca en las lesiones de la mucosa colónica, como muestra el descenso en el índice de Sninsky (tabla 2) (figura 3). Tanto el índice de Truelove-Witts como el de la Clínica Mayo experimentaron un descenso notable y significativo en su puntuación (tabla 2) (figura 4).

Para identificar posibles factores predictores de respuesta, se compararon varios parámetros entre el grupo de pacientes que requirieron alguna terapia de rescate y aquellos que no, tal como se muestra en la tabla 3. Los pacientes que no precisaron tratamiento de rescate presentaban menor edad ( $35.67 \pm 13.37$  vs  $46.91 \pm 10.36$ ;  $p=0.014$ ), menor tiempo en tratamiento con corticoides ( $23.8 \pm 23.16$  vs  $46.7 \pm 31.86$ ;  $p=0.03$ ), niveles menores de PCR antes del tratamiento con IFX ( $3.75 \pm 3.41$  vs  $7.39 \pm 5.34$ ;  $p=0.04$ ), y menor puntuación basal en el índice de la Clínica Mayo ( $5.71 \pm 1.97$  vs  $8.25 \pm 0.96$ ;  $p=0.02$ ).

La tolerancia al tratamiento fue buena, apareciendo efectos secundarios en 7/25 (28%) pacientes, si bien sólo uno de los enfermos (1/25; 4%) hubo de abandonar la terapia por esta causa. El principal efecto adverso fue el síndrome febril sin foco (3/25; 12%), seguido de la aparición en la piel del virus herpes zoster (2/25; 8%). Un paciente (1/25; 4%) presentó cefaleas, controlables con analgésicos y en otro caso (1/25; 4%) se evidenció un cuadro de ansiedad seguida de somnolencia, que fue causa para abandonar la terapia en este caso.

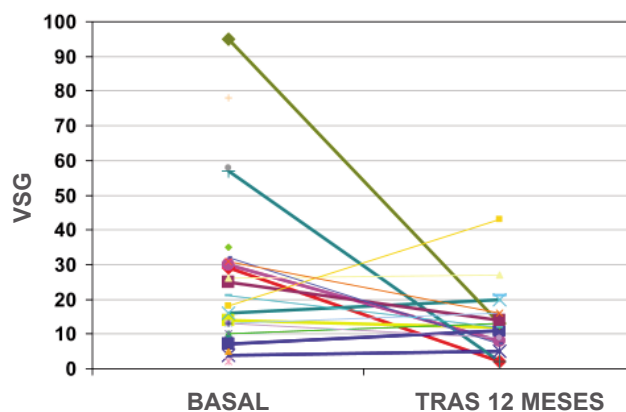


Figura 2

Valores de VSG antes y 12 meses después del tratamiento con IFX en lo pacientes analizados.

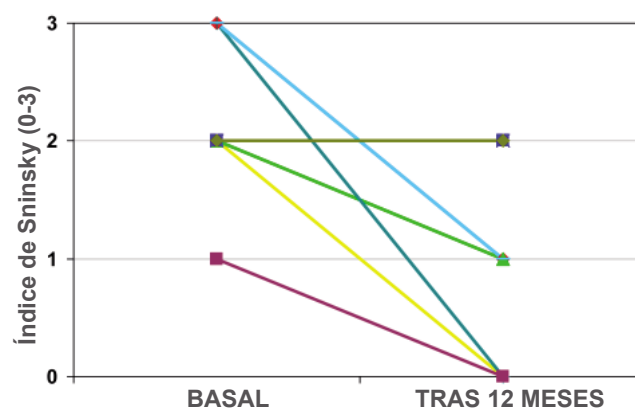


Figura 3

Valores del índice de Sninsky antes y 12 meses después del tratamiento con IFX en lo pacientes analizados.

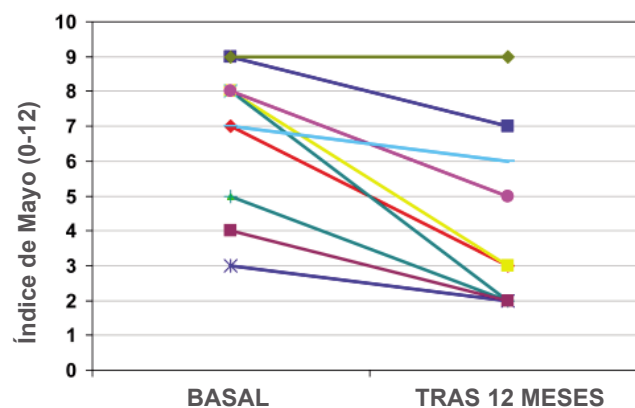


Figura 4

Valores del índice de Mayo antes y 12 meses después del tratamiento con IFX en lo pacientes analizados.

**Tabla 3. Parámetros analizados para la identificación de factores predictivos de respuesta a IFX.**

FACTOR	RESCATE	NO RESCATE	P
Edad (años)	46.91 ±10.36	35.67 ±13.37	0.014
Sexo (hombre vs mujer)	7/13 vs 3/12	6/13 vs 9/12	0.14
Tabaco (fumador vs no fumador)	3/6 vs 7/19	3/6 vs 12/19	0.45
Duración de la CU (años)	8.40 ±4.32	8.61 ±6.30	0.46
Tiempo con corticoides (meses)	46.7 ±31.86	23.8 ±23.16	0.03
Afectación extensa pre-Tto (colitis extensa-pancolitis vs proctosigmoiditis-colitis izquierda)	3/8 vs 7/17	5/8 vs 10/17	0.6
Hemoglobina pre-Tto (g/dl)	11 ±2.32	11.99 ±1.37	0.13
Leucocitos pre-Tto (x1000/mcl)	8.66 ±3.60	8.77 ±3.52	0.47
PCR pre-Tto (mg/l)	7.39 ±5.34	3.75 ±3.41	0.04
VSG pre-Tto (mm/h)	35.6 ±22.82	20.43 ±22.85	0.06
Índice de Truelove pre-tto (leve vs moderado-severo)	3/10 vs 7/15	7/10 vs 8/15	0.34
Índice de Sninsky pre-Tto (quiescente-leve vs moderado-severo)	1/3 vs 9/21	2/3 vs 12/21	0.63
Índice de la Clínica Mayo	8.25 ±0.96	5.71 ±1.97	0.02

## Discusión

Los corticoides han sido durante mucho tiempo el principal tratamiento para la inducción de la remisión en la CU grave, siendo los inmunomoduladores eficaces en el mantenimiento<sup>1</sup>. Sin embargo, más del 30% de los pacientes no responden a dicho manejo o pierden la respuesta, requiriendo cirugía<sup>19</sup>. La Ciclosporina se ha utilizado como rescate, pero aproximadamente el 30% necesitará una colectomía en los siguientes 12 meses<sup>19</sup>.

A diferencia de la enfermedad de Crohn (EC), la CU ha sido considerada históricamente una patología mediada por el perfil de respuesta inmunológica Th2 (respuesta humoral), con un menor papel por parte del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Sin embargo, dos líneas de evidencia demostraron un importante papel de TNF en la patogenia de la CU. Por una parte, varios autores han encontrado niveles elevados de TNF en suero, orina, heces, dializado rectal y mucosa colónica en pacientes con CU activa, niveles que se correlacionaban con la severidad del brote<sup>20-23</sup>. En segundo lugar, CD571, un anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$ , mejoró significativamente el modelo de CU inducida en animales de experimentación<sup>24</sup>.

Estas evidencias movieron a varios grupos de investigadores a estudiar la eficacia de los anticuerpos anti-TNF $\alpha$  (concretamente del IFX) en los pacientes con brotes modera-

dos o severos de CU, pudiéndose cifrar la tasa de remisión inducida por este fármaco en un 35-40% a las 8 semanas, según los datos disponibles hasta la fecha<sup>25</sup>. Estos datos se basan principalmente en cuatro estudios randomizados, dobleciego, que comparan IFX frente a placebo<sup>9, 12, 13, 24</sup>, así como otros dos que lo hacen frente a corticoides<sup>26, 27</sup>. A pesar de la heterogeneidad significativa en las poblaciones estudiadas y en los diseños utilizados por cada estudio, en todos ellos se demostró una mejoría de la enfermedad en el grupo tratado con IFX<sup>12</sup>. Sin embargo, todos los estudios citados realizaban un seguimiento igual o menor a 3 meses, y no llevaron a cabo tratamiento de mantenimiento con IFX.

Los estudios iniciales que evaluaron la eficacia del IFX en la CU se centraron, tal como se ha expuesto en los pacientes con brotes severos de la enfermedad, en muchos de los casos, resistentes al tratamiento con corticoides. Otro posible contexto de aplicación es la colitis corticodependiente, escenario éste en el que disponemos de evidencia más escasa y heterogénea, ya que las cifras de eficacia comunicada van desde el 0%<sup>28</sup> hasta el 80-90%<sup>10, 26, 29</sup>. En nuestra serie, el 60% de los pacientes permanecían sin tratamiento con corticoides ni ninguna otra terapia de rescate tras 12 meses de tratamiento de mantenimiento con IFX. Esta cifra ha de ser considerada como relevante ya que las opciones terapéuticas en este grupo de pacientes corticodependientes son

limitadas, requiriendo un gran porcentaje de ellos una procto-colectomía con el manejo tradicional. En cualquier caso, son precisos estudios amplios, controlados y sobretodo de mayor tiempo de seguimiento, para poder valorar adecuadamente la idoneidad de la terapia en este tipo de pacientes.

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue intentar identificar posibles factores predictivos de respuesta al tratamiento con IFX en estos pacientes. Este aspecto podría ayudar a seleccionar cuidadosamente los enfermos que se beneficiarían más de una terapia costosa y no exenta de efectos adversos significativos como ésta. En la enfermedad de Crohn (EC) se han identificado hasta la fecha algunos factores clínicos, serológicos y genéticos predictores de respuesta precoz<sup>30</sup>, si bien en el caso de la CU los datos publicados en la literatura son escasos. Ferrante et al<sup>31</sup>, en una población de 100 pacientes con CU en brote moderado-severo tratados con IFX, identificaron una asociación independiente entre un perfil serológico distinto a pANCA+ / ASCA – y una mayor tasa de respuesta precoz al tratamiento. El análisis univariado, detectó también una asociación significativa entre la edad más temprana en la primera infusión y la respuesta precoz a IFX, tal como sucede con nuestra serie. Esta misma variable de la edad ha sido también analizada como factor de respuesta al IFX en pacientes con EC, aunque con resultados discordantes<sup>32-34</sup>.

En conclusión, el IFX parece ser un tratamiento eficaz en el manejo de la CU corticodependiente, con un perfil riesgo/beneficio favorable. Los pacientes jóvenes, con menos tiempo de tratamiento con corticoides, cifras poco elevadas de PCR y menor severidad según el índice de la clínica Mayo parecen ser los mejores candidatos a esta terapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60
2. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444-51
3. Bondeson J, Maini RN. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab (REMICADE). *Int J Clin Pract*. 2001; 55:211-69
4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun; 6(6):644-53
5. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429
6. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991;32:913-7
7. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, et al. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34:1705-9;
8. Reinecker, HC, Steffen, M, Witthoef, T, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94:174
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.
10. Su, C, Salzberg, BA, Lewis, JD, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2577.
11. Gornet, JM, Couve, S, Hassani, Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:175.
12. Probert, CS, Hearing, SD, Schreiber, S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003; 52:998.
13. Rutgeerts, P, Sandborn, WJ, Feagan, BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462.
14. 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.
15. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, et al. Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 29-33.
16. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderate ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5
17. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041-8.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderate active ulcerative colitis. A randomised study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625-9
19. Kornbluth, A, Sachar, DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371.
20. Hadziselimovic F, Emmons LR, Gallati H. Soluble tumour necrosis factor receptors p55 and p75 in the urine monitor disease activity and the efficacy of treatment of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995; 37:260-263.
21. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93:2397-2404.
22. Nielsen OH, Gionchetti P, Ainsworth M, et al. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2923-2928.
23. Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, et al. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2820 -2828.
24. Watkins PE, Warren BF, Stephens S, et al. Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha. *Gut*. 1997; 40:628-633.
25. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 19-37
26. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, et al. Infliximab in the

- treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:231-233
27. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-1171
  28. Kugathasan S, Prajapati DN, Kim JP, et al. Infliximab outcome in children and adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: A-615.
  29. Bermejo F, López-Sanromán A, Hinojosa J, et al. Infliximab induces clinical, endoscopic and histological responses in refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 94-101
  30. Su C, Lichtenstein GR. Are there predictors of Remicade treatment success or failure? *Adv Drug Deliv Rev.* 2005; 57:237-245.
  31. Ferrante m, Vermeire S, Katsanos K, et al. Predictors of Early Response to Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:123-128.
  32. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17:1451-1457.
  33. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2357-2363.
  34. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 707-713.