



FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

# *Tratamiento de la Colitis Ulcerosa con Anti- TNF*

## NORMATIVA DE COBERTURA

Realizada: **Febrero 2016**  
1ra. actualización: **Julio 2016**  
2da. actualización: **Setiembre 2018**



# Tratamiento de la Colitis Ulcerosa con Anti- TNF

NORMATIVA DE COBERTURA  
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



Febrero 2016  
1ra. actualización: Julio 2016  
2da. actualización: Setiembre 2018

## FNR – Normativa de Cobertura

### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE COLITIS ULCEROSA CON ANTI- TNF.

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

*El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.*

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso  
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnico asesor: Dra. Carla Bianchi**

Fondo Nacional de Recursos, Setiembre 2018. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): "Tratamiento de la Colitis Ulcerosa con Anti- TNF.. Normativa de Cobertura.". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Setiembre 2018.



## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>DEFINICIONES</b> .....	<b>9</b>
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>11</b>
Criterios de inclusión .....	11
Criterios de exclusión absolutos .....	11
<b>PROTOCOLO DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>12</b>
<b>INFLIXIMAB – I/V</b> .....	12
<b>ADALIMUMAB – S/C</b> .....	12
<b>GOLIMUMAB- S/C</b> .....	12
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>14</b>
Evaluación técnica de las solicitudes .....	14
Requisitos del trámite de autorización.....	14
1. Envío de la solicitud .....	14
2. Indicación.....	14
3. Documentación necesaria .....	14
4. Formulario de Solicitud de Tratamiento.....	15
5. Historia Clínica.....	15
6. Paraclínica necesaria para la autorización .....	16
7. Vacunas.....	17
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

## INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto costo son financiados a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR), de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

### **Colitis Ulcerosa.**

La Colitis Ulcerosa (CU) es una afección crónica del colon de causa multifactorial, existiendo una desregulación del sistema inmune con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, con activación excesiva de las células T y disminución de su apoptosis.

Puede observarse en ambos sexos y a cualquier edad, predominando en el adulto joven, lo cual determina un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Su prevalencia es muy variable de acuerdo a la región geográfica. América del Sur se encuentra dentro de las áreas de baja prevalencia.

Anatómicamente afecta el colon en forma continua y simétrica desde el recto, afectando éste en forma exclusiva (proctitis), extendiéndose proximalmente hasta el ángulo esplénico (colitis izquierda) o más allá de éste (colitis extensa-incluyendo pancolitis). Endoscópicamente se ve eritema, pérdida del patrón vascular, erosiones, úlceras y pseudopólipos. Histológicamente se caracteriza por distorsión de la arquitectura y atrofia de las criptas, bifurcación glandular, microabscesos crípticos, disminución de la mucosecreción e infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia.

Clínicamente evoluciona característicamente en empujes y remisiones, si bien también puede presentarse con actividad continua y en forma fulminante.

Su diagnóstico se realiza en base a la clínica y a los hallazgos radiológicos, endoscópicos, anatomopatológicos y evolutivos. Los síntomas dependen de la extensión en el colon y de su severidad, pero característicamente se presenta con rectorragia o diarrea con sangre, dolor abdominal, adelgazamiento y anemia. Puede acompañarse también de manifestaciones extraintestinales articulares, oculares, dermatológicas y hepatobiliares (CEP). En los niños también puede afectar su crecimiento y desarrollo.

Tiene un riesgo incrementado de adenocarcinoma de colon en relación con la extensión de la CU y su duración.

La CU no es medicamento curable, el objetivo del tratamiento médico es la inducción y el mantenimiento de la remisión, evitando la recaída. La cirugía está indicada en aquellos pacientes que no responden a éste (colitis refractaria), en caso de corticodependencia, o ante la presencia de complicaciones (hemorragia masiva, megacolon tóxico, perforación, cáncer).

Según la severidad, el tratamiento médico farmacológico convencional incluye el uso de aminosalicilatos, corticoides e inmunosupresores. Sin embargo, un 20% a 40% de los pacientes no responden a estos fármacos. Es en estos pacientes en que se plantea la cirugía o el tratamiento con biológicos.

La terapia biológica implica un tipo de tratamiento distinto al convencional, introducido en los últimos años gracias al mayor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la CU. Incluye, dentro de otros, a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (Anti-TNF), sustancia proinflamatoria que juega un papel central en la patogenia de esta enfermedad.

Los anti-TNF tienen efectos terapéuticos muy potentes y rápidos pero no están exentos de efectos adversos, por tanto, el principal desafío es discernir quiénes se beneficiarán con dichos agentes y quiénes deberían continuar con el tratamiento convencional.

Sus efectos adversos más importantes incluyen: infecciones por gérmenes comunes y oportunistas, especialmente tuberculosis (BK primario y reactivación); reactivación de hepatitis B; reacciones de hipersensibilidad (durante las primeras horas de su administración relacionada con el desarrollo de anticuerpos y retardada); falla cardíaca congestiva; síndrome lupus-like; desórdenes desmielinizantes; linfomas y linfoma T hepatoesplénico (mayor riesgo cuando se utiliza el Anti-TNF en combinación con inmunosupresores convencionales por tiempo prolongado).





## DEFINICIONES

Para evaluar severidad en la CU se han desarrollado y validado varios instrumentos dentro de los cuales el más utilizado en la clínica es el **INDICE DE TRUELOVE Y WITTS (adaptado)**:

	Leve	Moderada	Severa
Deposiciones c/sangre	< 4/día	4-6/ día	≥ 6/día
Frecuencia cardíaca	< 90 lpm	≤90 lpm	>90 lpm
Temperatura	< 37.5°C	≤ 37.8°C	> 37.8°C
Hemoglobina	> 11.5 g/dl	≥ 10.5 g/dl	< 10.5 g/dl
VES	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h
PCR	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

*Journal of Crohn's and Colitis 2008; 2:1-23*

En niños se utiliza el **PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)**:

1. Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
Ausente	0
Escaso (< 50% deposiciones)	10
Escaso en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado importante	30
3. Consistencia	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Sin forma	10
4. N° deposiciones/día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
6. Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasional	5
Restricción severa	10

Total PUCAI: 0-85

- CU LEVE: 10-34
- CU MODERADA: 35-64
- CU SEVERA: ≥ 65

Endoscópicamente se utiliza el **SCORE DE MAYO**:

Puntos	Lesiones
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)
2	Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceraciones)

Se considera:

- **Respuesta:** mejoría significativa de la situación clínica y/o endoscópica (grave a moderada, grave a leve, moderada a leve), sin alcanzar la remisión.
- **Remisión:** resolución completa de los síntomas, acompañado de cicatrización mucosa.
- **Recaída:** Reaparición de los síntomas luego de lograda la remisión. Temprana: < 3 meses de lograda la remisión. Frecuente  $\geq 2$  veces/ año.
- **Cortico refractariedad:** persistencia de enfermedad activa a pesar del tratamiento con 1 mg/k/día de prednisona o equivalente por 4 semanas. En brote grave, se aplica la definición frente a la falta de respuesta clínica tras la administración de hidrocortisona intravenosa a dosis plena durante 7 días.
- **Cortico dependencia:** imposibilidad de reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día o equivalente dentro de los 3 meses de iniciados, sin recaída de la enfermedad o recaída de la enfermedad dentro de los 3 meses de suspendidos.
- **Refractariedad a inmunosupresores:** persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con Azatioprina o Mercaptopurina a dosis terapéuticas (2-2.5 mg/k/d y 1-1.5 mg/k/d respectivamente) por al menos 3 meses.

## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

**Los Anti-TNF con cobertura por el FNR para el tratamiento de la CU son el Infliximab (IFX), el Adalimumab (ADA) y el Golimumab.**

### Criterios de inclusión

- CU activa moderada a severa con respuesta inadecuada al tratamiento convencional con corticoides y/o inmunosupresores en tiempo y dosis adecuadas, o sean intolerantes o tengan contraindicaciones a éstos.
- Manifestaciones extraintestinales asociadas a la CU no controladas con los tratamientos habituales.
- Pouchitis crónica refractaria al tratamiento convencional.

### Criterios de exclusión absolutos

- Sepsis/ Infecciones activas
- Insuficiencia cardíaca congestiva clase III/IV (NYHA)
- Cáncer
- Enfermedad desmielinizante
- VIH positivo en etapa SIDA.
- Poca expectativa de vida por situaciones co-mórbidas asociadas

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

### INFLIXIMAB – I/V

- Inducción: 5 mg/Kg i/v semanas 0, 2 y 6.
- Mantenimiento: 5 mg/kg i/v c/8 semanas.

### ADALIMUMAB – S/C

#### Adultos

- Inducción: 160 mg s/c a la semana 0 y 80 mg s/c a la semana 2.
- Mantenimiento: 40 mg s/c semana por medio.

#### Niños

- Inducción: 80 mg a la semana 0 y 40 mg en la semana 2.
- Mantenimiento: 40 mg semana por medio.

### GOLIMUMAB- S/C

- Inducción: 200 mg s/c a la semana 0 y 100 mg a la semana 2.
- Mantenimiento: < 80 kg - 50 mg s/c cada 4 semanas.  
≥ 80 kg: 100 mg s/c cada 4 semanas.

La elección de cuál Anti-TNF utilizar debe ser realizada individualmente y discutida entre el médico y el paciente según vía de administración, intervalos de administración entre las dosis y tratamientos previos recibidos.

Se espera respuesta clínica (cese o disminución del sangrado, con mejoría del índice de Truelove y Witts), bioquímica (normalización o descenso de la PCR y calprotectina fecal) o endoscópica (score de Mayo) al tratamiento con Infliximab dentro de las primeras 12 semanas de iniciado en adultos y de las primeras 8 en niños y con Adalimumab entre las 2 y 8 semanas.

**En los respondedores se mantendrá el tratamiento por 12 meses, debiendo evaluarse endoscópicamente en ese plazo.** De decidirse su continuación, los controles endoscópicos siguientes corresponderán a los pautados según la extensión y el tiempo de evolución de la enfermedad.

La determinación de los niveles del fármaco biológico (Anti-TNF) y/o sus anticuerpos anti-TNF en plasma es una herramienta muy útil, aún no disponible en nuestro medio, para el manejo de estos pacientes ante una pérdida de respuesta, ayudando a determinar el momento adecuado para intensificar el tratamiento, cambiar el biológico o suspenderlo. De no contar con estas determinaciones, se evaluarán estas decisiones en base a la respuesta clínica y paraclínica.

**Ante la pérdida de la respuesta o persistencia de la actividad, se evaluará la reducción del intervalo entre las dosis (cada 6 o 4 semanas para IFX y semanal para ADA), el aumento de éstas (10 mg/k para IFX, 80 mg para ADA y 100mg en <80 kg para Golimumab), o cambiar de Anti-TNF.**

**De lograrse respuesta clínica y paraclínica, deberá realizarse evaluación endoscópica a los 6 meses de realizados estos cambios.**

La pérdida de respuesta al Anti-TNF debe llevar a reevaluar la actividad de la enfermedad, excluir complicaciones y considerar la opción quirúrgica.

**Ante la ausencia de respuesta al tratamiento dentro de los plazos esperados, la aparición de toxicidad o complicaciones, se procederá a la suspensión de la cobertura.**

## AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta la valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades ciertas de rehabilitación.

**Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).**

### Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

### Requisitos del trámite de autorización

#### 1. Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento de la CU serán enviadas al FNR, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

#### 2. Indicación

El tratamiento solicitado forma parte del plan terapéutico integral del paciente, en consecuencia el mismo y su seguimiento son responsabilidad directa del Gastroenterólogo o Gastroenterólogo Pediatra tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

**El formulario de solicitud debe venir completado y firmado por el Gastroenterólogo o Gastroenterólogo Pediatra tratante, identificado con su número de caja profesional.**

#### 3. Documentación necesaria

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio del trámite en FNR:

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado.

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

#### 4. Formulario de Solicitud de Tratamiento

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud

#### 5. Historia Clínica

Resumen y fotocopia de historia clínica, completos, claramente legibles. En la misma deben establecerse todos aquellos aspectos que hacen a la anamnesis y examen físico, destacando los principales hechos clínicos y su evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de esta Historia Clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario pre codificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

**El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud**

## 6. Paraclínica necesaria para la autorización

La paraclínica indispensable y su vigencia se señalan a continuación. Los informes de las mismas deberán ser enviados al FNR.

Vigencia ≤ 1 mes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coprocultivo, coproparasitario, Clostridium Difficile - toxinas A y B (aún en ausencia de antibióticos previos)</li> <li>• Hemograma completo, VES y PCR</li> </ul>
---------------------	--

Vigencia ≤ 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina</li> <li>• Hepatograma con albuminemia</li> <li>• Tiempo de protrombina</li> </ul>
-----------------------	--

Vigencia ≤ 1 año	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VCC total y anatomía patológica.</li> <li>• Rx.Tx.,</li> <li>• PPD y Booster. Si es &lt; 5 mm realizar Quantiferón.</li> <li>• HIV, VDRL</li> <li>• HAV, HBV, HCV, HSV, CMV, EB, Varicela y Chagas</li> <li>• ANA y anti-DNA</li> <li>• PAP, mamografía o PSA de corresponder por sexo y edad</li> <li>• Valoración psicológica en vistas a adherencia al tratamiento</li> </ul>
---------------------	---

**En CU severa, es suficiente enviar RSC con biopsias para CMV, coprocultivo y CD, PPD/Quantiferón, serología HVB, Hemograma y PCR. El resto, según normativa, deberá ser enviado con solicitud de dosis posterior, para autorización de continuación de tratamiento.**

**Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos en caso de requerirse mayor información con respecto a la situación clínica del paciente.**



## 7. Vacunas

- Carné de vacunación vigente que incluya vacuna antigripal actualizada.
- Vacuna antineumocócica 23 valente (dosis inicial y a los 5 años)
- Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente

Para pacientes sin vacunas antineumocócicas: deben recibir 1 dosis de antineumocócica conjugada 13 valente y a las 8 semanas 1 dosis de antineumocócica 23 valente.

Para pacientes con vacuna antineumocócica 23 valente: deben recibir al año 1 dosis de antineumocócica conjugada 13 valente.

- Vacuna anti-hepatitis B. Esquema rápido con doble dosis (0, 1 y 2 meses) en no vacunados. Realizar titulación de anti-HBs posteriormente.
- Vacuna contra la Hepatitis A si serología negativa. Esquema de 2 dosis.
- Se recomienda vacuna tetravalente contra el virus del Papiloma Humano (esquema de 3 dosis en hombres y mujeres de 11 a 26 años).



## SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Una vez autorizado el tratamiento solicitado, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, entregándose la dosis de inducción, a través de los mecanismos que considere pertinentes.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a **través del Sistema María**.  
Las dosis posteriores se ingresarán cada 3 meses para Adalimumab y Golimumab y cada 2 meses para Infliximab, según la fecha de inicio del tratamiento, debiéndose adjuntar la paraclínica correspondiente.
3. Es obligación del médico tratante y de la Institución de origen, **declarar las complicaciones o efectos adversos** en caso de que hayan ocurrido, realizando monitoreo según pautas nacionales e internacionales. Se debe declarar también el motivo, en caso de suspensión (en formulario de dosis posterior).
4. El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico-administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
5. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy).

**Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sands BE et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:677-692.
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462-2476.
3. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V et al. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(3):213-218.
4. Järnerot G et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128(7):1805-1811.
5. Suhler EB et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):903-912.
6. Oussalah A, Laclote C, Chevaux JB et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(8):966-972.
7. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549-558.
8. Vidal L, Gómez F, García Sánchez V et al. Eficacia de la vacuna contra el virus de la hepatitis B en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)* 2009;132(9):331-335.
9. Singh H, Demers A, Nugent Z, et al. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: A population based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;136:451-458.
10. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB et al. Open Label Study of Adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(9):1302-1307.
11. Wasan SK, Baker SE, Skoinik PR, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1231-1238.
12. Reinisch W, Sandborn DJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60(6):780-787.
13. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. Early mucosal healing with Infliximab is associated with improved long term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2011;141(4):1194-1201.
14. Gomollón F, García López S, Sicilia B et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(2):104-114.

15. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2012;142(2):257-265.
16. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab in the treatment of moderate a severe ulcerative colitis: ULTRA 2 Trial Results. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(5): 317-320.
17. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *JCC* 2013;7:982-1018.
18. Magro F, Langner C, Driessen A et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *JCC* 2013;7:827-851.
19. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(6):563-72.
20. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *JCC* 2013;7:1-33.
21. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2014;146(2):392-400.
22. Danese S, Fiorino G, Peyrin Biroulet L et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):704-711.
23. Stenke E, Hussey S. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014;99(5):194-197.
24. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis- lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *JCC* 2014;8(1):1-4.
25. Colombel JF, Sandborn WJ, Subrata G et al. Four-Year maintenance treatment with Adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2 y 3. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1771-1780.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous Golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol* 2014;146(1):85-95.
27. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous Golimumab maintains clinical response in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol* 2014;146:96-109.
28. Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *JCC* 2014;8(6):443-468.
29. Van Der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *JCC* 2015:107-124.

30. Infliximab, adalimumab and Golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. Technology appraisal guidance (NICE) 2015.
31. Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. JCC 2016;10(3):239-254.
32. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. 3er European evidence-based consensus on diagnosis and management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extraintestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders. JCC 2017;11(6):649-670.
33. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. 3er European evidence-based consensus on diagnosis and management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current management. JCC 2017;11(7):769-784.
34. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales. MSP 2017.
35. Guía Nacional de vacunación en situaciones especiales. MSP 2018.

