



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

Tratamiento de la Enfermedad de Crohn con Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti- TNF)

NORMATIVA DE COBERTURA

Realizada: Diciembre 2010
Actualizado: Setiembre 2018



Tratamiento de la Enfermedad de Crohn con Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti- TNF)

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Realizado: Diciembre 2010
Actualizado: Setiembre 2018

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON BLOQUEANTES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI- TNF)

El documento se encuentra disponible en: 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
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 Enfermedad de Crohn con Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti- TNF). Normativa de Cobertura.". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Setiembre 2018.



Contenido

INTRODUCCIÓN	6
Enfermedad de Crohn	6
DEFINICIONES OPERATIVAS	8
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	9
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión	9
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	9
INFLIXIMAB - I/V	9
ADALIMUMAB – S/C	9
OBJETIVO TERAPÉUTICO	10
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	11
Evaluación técnica de las solicitudes	11
Requisitos del trámite de autorización	11
VACUNAS	14
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	15
BIBLIOGRAFÍA	16



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 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.

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.

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.

Enfermedad de Crohn

La Enfermedad de Crohn (EC) es una afección inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal resultado de una activación persistente e inapropiada del sistema inmunológico intestinal.

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. Uruguay se encuentra dentro de las áreas de baja prevalencia.

Afecta cualquier sector desde la boca al ano y evoluciona en empujes y remisiones. Característicamente existe afectación perianal en un tercio de los pacientes. Anatómicamente se caracteriza por lesiones segmentarias y asimétricas e histológicamente por una inflamación crónica y transmural con granulomas.

Su diagnóstico se realiza en base a la clínica y a los hallazgos radiológicos, endoscópicos, anatomopatológicos y evolutivos. Los síntomas dependen de la topografía y del compromiso inflamatorio, el que puede generar estenosis y/o fístulas (abdominales y perianales). Estos incluyen diarrea (con o sin sangre), dolor abdominal, fiebre y adelgazamiento. Puede acompañarse también de manifestaciones extraintestinales articulares, dermatológicas, oculares, hepatobiliares y trombofilia. En los niños también afecta su crecimiento y desarrollo.

Se ha observado un riesgo incrementado de adenocarcinoma de intestino delgado y fundamentalmente de colon en relación con la duración de la enfermedad.

La EC no es médica ni quirúrgicamente curable siendo el objetivo de su tratamiento el control y la reducción de sus síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente y minimizar las complicaciones a corto y largo plazo. Casi todos los pacientes requerirán al menos una intervención quirúrgica a lo largo de su vida. La cirugía está indicada en aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico, con enfermedad limitada en extensión o ante la presencia de complicaciones (estenosis, fístulas, abscesos y cáncer). A pesar del tratamiento, la tasa de recurrencia de la EC es alta, lo cual determina un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes, generalmente jóvenes.

Según la severidad y el sector del tracto gastrointestinal afectado, el tratamiento médico farmacológico convencional incluye el uso de aminosalicilatos, corticoides, antibióticos e inmunosupresores. Un 30% de los pacientes no responden a estos fármacos o desarrollan efectos adversos. Es en estos pacientes donde es particularmente útil el uso de los agentes 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 EC. Incluye, dentro de otros, a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (Anti-TNF), sustancia pro inflamatoria 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 precozmente, 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, falla cardíaca congestiva (en pacientes de riesgo), síndrome lupus-like, desórdenes desmielinizantes, linfomas y linfoma T hepatoesplénico (mayor riesgo cuando se utiliza el Anti-TNF en combinación con inmunosupresores por tiempo prolongado).

DEFINICIONES OPERATIVAS

Para evaluar la actividad en la EC se han desarrollado y validado varios instrumentos dentro de los cuales el más utilizado es el **CDAI** (Crohn's disease activity index) y **PCDAI** (Pediatric Crohn's disease activity index) tanto para decidir el tratamiento de inicio como para valorar la respuesta al mismo.

- **EC activa:** Definida por un CDAI >220 + PCR $>10\text{mg/l}$ o un PCDAI ≥ 10 .
- **EC moderada:** CDAI 220-450.
- **EC severa:** CDAI >450 .
- **EC moderada a severa en niños:** PCDAI ≥ 30 .
- **Enfermedad localizada:** Definida por la afección de < 30 cm de intestino independientemente de su localización.
- **Enfermedad extensa:** Afección de > 100 cm de intestino.
- **Remisión:** Se define por un CDAI <150 o un PCDAI ≤ 10 . En el caso de enfermedad fistulosa se requiere ausencia de drenaje en todas las fístulas.
- **Respuesta:** Disminución del CDAI en ≥ 70 -100 o del PCDAI en ≥ 12.5 puntos. Para la enfermedad fistulosa se requiere ausencia de drenaje en $\geq 50\%$ de las fístulas.
- **Respuesta endoscópica ("Curación mucosa"):** Desaparición de las úlceras.
- **Falla de respuesta:** Se define por una disminución del CDAI < 70 puntos o del PCDAI en < 12.5 puntos.
- **Pérdida de respuesta:** Aumento de la actividad luego de alcanzada la respuesta o remisión.
- **Recurrencia de la enfermedad:** Reparación de lesiones luego de la resección quirúrgica.
- **Recaída:** Reparación de síntomas luego de lograda la remisión. Se considera **recaída temprana** si la reparación de los síntomas es < 3 meses.
- **Cortico refractariedad:** Se define por la persistencia de enfermedad activa a pesar del tratamiento con corticoides a dosis ≥ 0.75 mg/k/d por 4 semanas.
- **Cortico dependencia:** Imposibilidad de reducir la dosis de Prednisona por debajo de 10-20 mg/d (o budesonida < 3 mg/d) dentro de los 3 meses de iniciados sin recaída de la enfermedad o recaída de la enfermedad dentro de los 3 meses de suspendidos.

Actualmente los agentes biológicos disponibles en Uruguay y con cobertura por el FNR para el tratamiento de la EC son el Infliximab y el Adalimumab.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Criterios de inclusión

- EC 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 EC no controladas con los tratamientos habituales.

Criterios de exclusión

- 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 a la semana 0 y 80 mg a la semana 2.

Mantenimiento: 40 mg semana por medio.

Niños:

Inducción: 80 mg a la semana 0 y 40 mg en la semana

Mantenimiento: 40 mg semana por medio.

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.

OBJETIVO TERAPÉUTICO

❖ **Ideal/ remisión:**

- CDAI <150 y PCDAI ≤10.
- Ausencia de drenaje en todas las fístulas.
- Curación mucosa.

❖ **Deseable/ respuesta:**

- Disminución del CDAI en ≥70 -100 puntos.
- Disminución del PCDAI en ≥12.5 puntos.
- Ausencia de drenaje en ≥ 50% de las fístulas.

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

La determinación de los niveles del biológico (Anti-TNF) y sus anticuerpos en plasma es una herramienta muy útil ante la pérdida de respuesta, ayudando a determinar el momento adecuado para intensificar el tratamiento, cambiar de 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/kg para IFX, 80 mg para ADA) o cambiar de Anti-TNF.

De lograrse respuesta clínica y paraclínica, deberá realizarse evaluación endoscópica/imagenológica 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, 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 asista el paciente.

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 EC 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 de trámite.

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.

6. Paraclínica necesaria para la autorización

La paraclínica requerida y su vigencia se señalan a continuación. Los informes de la misma deberán ser adjuntados a los formularios y enviados al FNR.

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

Vigencia ≤ 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina • Hepatograma con albuminemia • Tiempo de protrombina • B12 y Fólico • Screening Enfermedad Celíaca
---------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vigencia ≤ 1 año	<ul style="list-style-type: none"> • VCC con ileoscopia y anatomía patológica • VGC (sólo si existen síntomas digestivos altos) • ERMN, ENTERO-TC o Tránsito de delgado • TC o RM ABD/PELVIS (sólo ante sospecha de colecciones o abscesos) • RxTx • PPD y Booster. Si < 5 mm realizar Quantiferón • HIV y VDRL • HAV, HBV, HCV, HSV, CMV, EB, Varicela y Chagas • ANA y anti-DNA • PAP, mamografía o PSA (de corresponder por sexo y edad) • Valoración psicológica en vistas a adherencia al tratamiento
-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En fumadores es indispensable enviar la constancia de ingreso a plan de cesación de tabaquismo

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.

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. Autorizado el tratamiento solicitado en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes. Concomitantemente se podrá contactar al paciente para ser evaluado en el FNR.
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 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

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. 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.
3. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549-58.
4. 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.
5. 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.
6. Kotton CN. Vaccines and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2010;28:525-535.
7. 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.
8. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-659.
9. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *JCC* 2013;7:982-1018.
10. Magro F, Langner C, Driessen A et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *JCC* 2013;7:827-851.
11. 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.
12. 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.
13. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of Pediatric Crohn's disease. *JCC* 2014;8(10):1179-1207.
14. 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.
15. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 867-879.

16. Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825-1834.
17. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-1338.
18. 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.
19. Gomollón F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Part 1: Diagnosis and medical management. *JCC* 2017;11(1):3-25.
20. Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al. 3rd European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Part 2: Surgical management and special situations. *JCC* 2017;11(2):135-149.
21. Barreiro de Acosta M, Marín Jiménez I, Panadero A et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) and the Association of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients (ACCU) in the management of psychological problems in Inflammatory Bowel Disease patients. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(2):118-127.
22. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 390:2779-2789.
23. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales. MSP 2017.
24. Guía Nacional de vacunación en situaciones especiales. MSP 2018.