Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

PROTOCOLO 2016

Tratamiento con Infliximab o Adalimumab en la Enfermedad de Crohn grave o Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a medicamentos de alto costo, procedimientos médicos especializados de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los Protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

Para mayor información sobre el manejo clínico para tratamiento con Infliximab o Adalimimab en la Enfermedad de crohn Grave o fístulas perianales complejas, consulte el documento "Orientaciones para el manejo clínico para tratamiento con Infliximab o Adalimimab en la Enfermedad de Crohn Grave o fístulas perianales complejas"

disponible en www.minsal.cl

ÍNDICE

Diagrama de Flujo de la Red para el Tratamiento Biológico en Enfermedad de Crohn Grave 5

Diagrama de Flujo de la Red para el Tratamiento de Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas 6

I. PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN 7

II. INTRODUCCIÓN 9

III. OBJETIVO GENERAL 10

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 10

V. ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN 11

VI. POBLACIÓN OBJETIVO 11

VII. DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA 11

VIII. MANEJO CLÍNICO 12

IX. DEFINICIONES 13

X. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB O ADALIMUMAB 15

XI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO 19

XII. SEGUIMIENTO 23

XIII. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS 25

XIV. REQUISITOS DE INFORMACIÓN 25

XV. BIBLIOGRAFÍA 27

Diagrama de Flujo de la Red para el Tratamiento Biológico en Enfermedad de Crohn Grave

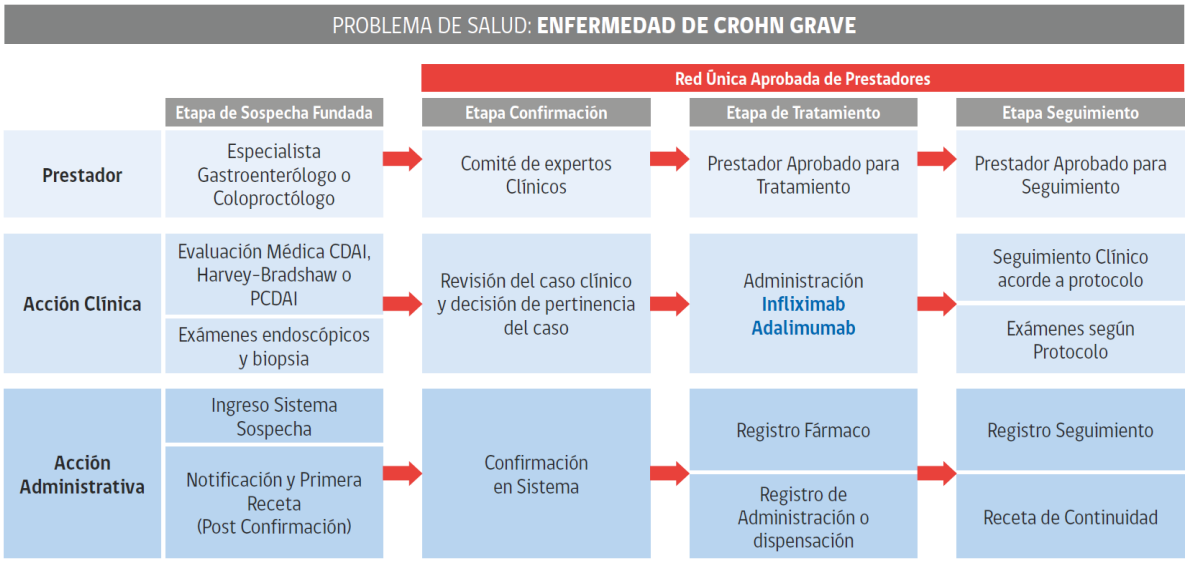

Diagrama de Flujo de la Red para el Tratamiento de Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas

I. PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley, se encuentra establecido en las Orientaciones Técnicas, Protocolos, Flujos de Atención y documentos asociados para la implementación de la Ley.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el decreto vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, para lo cual debe pasar por un Comité Técnico de Expertos que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en las orientaciones y protocolos.

La Red de Atención se organizará en cuatro etapas:

I. Solicitud del medicamento

II. Confirmación Diagnóstica

III. Tratamiento

VI. Seguimiento

I. Solicitud del medicamento

Los médicos gastroenterólogos o coloproctólogos tratantes de personas con Enfermedad de Crohn grave o con fístulas perianales complejas que cumplan con los criterios de inclusión señalados deberán realizar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, mediante el formulario de solicitud correspondiente. Este Comité validará las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados. El médico

tratante será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

II. Confirmación

La etapa de confirmación de la Enfermedad de Crohn grave o Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas estará a cargo de un Prestador Aprobado.

III. Tratamiento

Consiste en la entrega o administración de los fármacos Infliximab o Adalimumab por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio.

IV. Seguimiento

Esta etapa no cuenta con cobertura financiera garantizada en la Ley, pero es fundamental para la integralidad del proceso de atención.

El Seguimiento debe ser realizado por el equipo clínico tratante y el prestador aprobado.

II. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) forma parte del grupo de enfermedades denominadas enfermedades inflamatorias intestinales, que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo y tiende a tener un compromiso segmentario. Las áreas que comprometen con mayor frecuencia son el íleon terminal y el ciego. Se definen como áreas comprometidas aquellas que presentan úlceras. Esta enfermedad se caracteriza por episodios de actividad y remisión de la inflamación, de curso progresivo que puede avanzar a la estenosis o formación de fístulas.

Definición de gravedad

Dada la carencia de un criterio que defina universalmente lo que se entiende por enfermedad de Crohn grave en forma integral, se han propuesto diferentes formas de definirla(1). Principalmente estos criterios están basados en índices de CDAI (Crohn´s disease activity index) o el índice de Harvey-Bradshaw para evaluar el efecto en el paciente.(2)(3)

Además de estos criterios, se han definido que son también portadores de una enfermedad de Crohn grave aquellos en que la enfermedad produjo daños en el intestino, evidenciado principalmente por el antecedente de falta de respuesta a los tratamientos médicos y que condujeron a la necesidad de cirugía con resecciones intestinales o a aquellos con enfermedad perianal compleja.(1)

Por lo tanto, y ante la falta de una categoría grave exclusiva, definiremos para el presente protocolo como Enfermedad de Crohn Grave, aquellos pacientes con un índice de CDAI ≥ 220 ó índice de Harvey Bradshaw ≥ 8.

También se ha definido como Enfermedad de Crohn Grave a la presencia de uno o más de los siguientes criterios: enfermedad perianal compleja, cualquier resección colónica, 2 ó más resecciones de intestino delgado o una resección de intestino delgado de más de 50 cm de largo o la necesidad de una ostomía persistente (4), o un criterio endoscópico de recurrencia postquirúrgica con un índice endoscópico de Rutgeerts de 3 ó 4. (5)

En pediatría la EC en comparación con los adultos se presenta con un compromiso intestinal más extenso, así como también con compromiso perianal. Su evolución a la forma penetrante o estenosante durante los primeros años de la enfermedad es más frecuente que en los adultos.(6)(7)

Por otra parte, una de la complicaciones más frecuentes en la Enfermedad de Crohn, correponden a las fístulas perianales, entre un 20 y un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentarán esta complicación.(8)(9)(10)

Existen distintos tipos de fístulas perianales complejas las que pueden ser interesfinteriana, transesfinteriana alta, supraesfinteriana y extraesfinteriana. Fístula rectovaginal, presencia de múltiples orificios, compromiso de recto (proctitis) y estenosis anal.

Este protocolo considera el uso de dos medicamentos biológicos: Infliximab o Adalimumab.

III. OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico farmacológico en el tratamiento con medicamentos biológicos para la Enfermedad de Crohn grave corticorefractarios o inmunorefractarios.

Entregar orientaciones para el manejo clínico farmacológico en el tratamiento con medicamentos biológicos en pacientes con Enfermedad de Crohn grave o con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas.

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Entregar orientaciones en qué situación y momento se debe tomar la decisión de incorporar los medicamentos biológicos Infliximab o Adalimumab, para la Enfermedad de Crohn grave o para el tratamiento de Enfermedad de Crohn con fístulas perinanales complejas.

Entregar orientaciones para el seguimiento de las personas con tratamiento biológico con Infliximab o Adalimumab para la Enfermedad de Crohn grave o con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas.

V. ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales multidisciplinarios del equipo de salud que atienden personas con Enfermedad de Crohn grave o con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas.

VI. POBLACIÓN OBJETIVO

Adultos y niños con diagnóstico de Enfermedad de Crohn grave o con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas.

VII. DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Infliximab

Anticuerpo monoclonal de la IgG1 es un compuesto quimérico IgG 1 con un 75% de secuencias humanas y de un 25% de secuencias murinas, que tiene una alta especificidad y afinidad para el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα). Infliximab está disponible para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severamente activa y en pacientes con enfermedad de Crohn fistulosa, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.(11)

Adalimumab

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 recombinante dirigido contra el factor de necrosis tumoral (TNFα), que ha sido aprobado para su uso en la enfermedad de Crohn. A diferencia de Infliximab, que requiere una infusión intravenosa, Adalimumab se administra por inyección subcutánea.(12)

VIII. MANEJO CLÍNICO

La **garantía explícita de protección financiera** para el tratamiento biológico para la Enfermedad de Crohn grave o con fístulas perianales complejas comprende el tratamiento con Infliximab o Adalimumab.

Garantía de oportunidad

Todo beneficiario con Enfermedad de Crohn grave ante el fracaso al tratamiento habitual con medicamentos de primera línea (glucocorticoides, inmunosupresores), tendrá derecho a tratamiento.

En pacientes con Enfermedad de Crohn grave hospitalizado tendrá derecho a tratamiento de inducción con Infliximab o Adalimumab, en un plazo **no mayor a 7 días desde la indicación.**

Tendrá derecho a continuidad de inducción en un plazo no mayor a 10 días, desde la validación de su indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

En pacientes con Enfermedad de Crohn grave no hospitalizado, tendrá derecho a tratamiento de inducción con Infliximab o Adalimumab en un plazo **no mayor a 30 días,** desde la confirmación de su indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Todo beneficiario con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas con proctitis o fístulas perianales complejas sin proctitis, pero que no han respondido a terapia con

inmunomoduladores, tendrán derecho a tratamiento de indución con Infliximab o Adalimumab en un plazo **no mayor a 30 días,** desde la confirmación de su indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Para la continuidad de tratamiento en personas que ya estén con Infliximab o Adalimumab por decisión autónoma local iniciada previa al decreto y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, el médico tratante enviará el formulario de solicitud de tratamiento directamente al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. Este comité validará las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados. El médico tratante será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Continuidad de atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

IX. DEFINICIONES

Generales:

Paciente refractario a corticoides o corticorefractario: Es aquel que manifiesta persistencia de la actividad de la Enfermedad de Crohn, la cual se define como un índice Harvey-Bradshaw ≥ a 8; ó CDAI ≥ 220; ó PCDAI ≥ 30; al cabo de 7 días de corticoides endovenosos ó 4 semanas vía oral a una dosis equivalente de prednisona de 1mg/kg/día.

Paciente refractario a inmunomoduladores o inmunorefractarios: Es aquel que, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad, definido como un índice de Harvey-Bradshaw ≥ a 8; ó CDAI ≥ a 220; ó PCDAI ≥ a 30; tras 6 meses de terapia con Azatioprina, dosis mínima de 2 mg/kg/día o imposibilidad de mayor dosis por leucopenia o suspensión de este fármaco por efecto secundario, ó 6 Mercaptopurina, dosis mínima de 1 mg/kg/día, o imposibilidad de mayor dosis por leucopenia o suspensión de este fármaco por efecto secundario; o metotrexato a dosis de 25 mg/dosis semanal subcutáneo o

intramuscular; o suspensión de este fármaco por efecto secundario o en paciente pediátrico 15mg por metro cuadrado de superficie corporal (máximo 25 mg semanales).

Específicas para Crohn Grave

Respuesta parcial de Enfermedad de Crohn grave

Para evaluar si un paciente tuvo respuesta a terapia se debe considerar lo siguiente:

1. Disminución de síntomas (Harvey- Bradshaw >4 <8) o en pediatría con descenso de PCDAI menor a 12,5 puntos.

2. Reducción de Calprotectina Fecal, manteniendo cifras >201.

Remisión EC inflamatoria

1. Clínica con evaluación por el médico, HB <4 ó en pediatría PCDAI < 10.

2. Con Calprotectina fecal < 200 y colonoscopía sin lesiones activas (SES CD <2).

3. Resonancia Magnética o Tomografía Axial Computarizada sin elementos inflamatorios activos, en caso de ubicación de intestino delgado no asequible con colonoscopía.

No respondedor

1. Evaluación por el médico con índice de Harvey- Bradshaw que no modificó su valor respecto a su basal o empeoró durante la terapia.

2. En pediatría PCDAI igual o peor que su basal.

3. La pérdida de respuesta a medicamentos biológicos se define como deterioro de los índices CDAI o Harvey Bradshow en pacientes que habían repondido a la terapia después de la fase de inducción.

Específicas para Crohn con fístulas perianales complejas

La respuesta parcial en Crohn perianal

1. Reducción de al menos un 50% de la secreción por la fístula y ausencia de abscesos. En estos casos se puede considerar un incremento de dosis, dado que se ha reportado que altos niveles plasmáticos de Infliximab tienen una mejor tasa de cierre de fístulas.(13)

2. La remisión en Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas, se define por el cierre del orificio fistuloso externo.

No respondedor

Paciente con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas que persiste con fístula en similares condiciones.

X. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB O ADALIMUMAB

Infliximab y Adalimumab están indicados como tratamiento biológico en la Enfermedad de Crohn grave o en pacientes con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas, cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- **Criterios de inclusión pacientes con enfermedad de Crohn grave**

Adultos

1. Examen endoscópico digestivo (endoscopia alta o colonoscopía o enteroscopía) compatible con EC.

2. Biopsia compatible con EC.

3. Consentimiento informado firmado.

4. Paciente refractario a corticoides o refractario a inmunomoduladores.

5. Enfermedad de Crohn Activo grave a moderado, definido por un índice inicial de Harvey-Bradshaw ≥ 8 ó CDAI ≥ 220.
6. Enfermedad de Crohn activa y grave definida por tener antecedente de cualquier resección colónica secundario a enfermedad de Crohn, o antecedente de 2 ó más resecciones de intestino delgado debidas a Enfermedad de Crohn, o una resección de más de 50 cms debidas a Enfermedad de Crohn, o portador de una ostomía debida a Enfermedad de Crohn.
7. Enfermedad de Crohn recurrente activo definido por criterio endoscópico (Postquirúrgica), con un Índice de Rutgeerts de 3 ó 4.

Serán de carácter obligatorio los criterios 1, 2, 3 y 4; y deberán cumplir por lo menos uno de los criterios 5, 6 y 7.

EL Comité de Expertos del prestador aprobado podrá solicitar exámenes adicionales si lo considera necesario.

Niños

1. Examen endoscópico digestivo (endoscopia alta o colonoscopia o enteroscopía), compatible con EC.

2. Biopsia compatible con EC.

3. Consentimiento informado firmado por los padres.

4. Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrico (PCDAI) > 30 en paciente refractario a corticoides o refractario a inmunomoduladores.

5. Pacientes pediátricos que presentan alguno de los siguientes criterios de gravedad, definidos como:

   a) Úlceras profundas en la colonoscopía.

   b) Compromiso panentérico.

   c) Retardo del crecimiento definido como < 2,5 de Z para la talla.

   d) Osteoporosis.

   e) Estenosis inflamatoria.

   f) Compromiso perianal.

Serán de carácter obligatorio los criterios 1, 2 y 3, y deberán cumplir por lo menos uno de los criterios 4 ó 5.

- **Criterios de exclusión con Enfermedad de Crohn grave**

1. Hepatitis por Virus de la Hepatitis B activo.

2. Insuficiencia cardiaca avanzada mayor, cuya valoración funcional sea 3 ó 4 según la escala de la New York Heart Association (NYHA).

3. Enfermedades desmielinizantes (ej: Esclerosis Múltiple).

4. Antecedentes de alergias graves a medicamentos anti TNF-alfa, que pongan en riesgo la vida de la persona.

- **Criterios de inclusión pacientes con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas**

1. Biopsia compatible con enfermedad de Crohn.

2. Resonancia Nuclear Magnética compatible con fistula perianal compleja.

3. Revisión bajo anestesia por coloproctólogo y setón en las fístulas que correspondan.

4. Fístula perianal compleja con proctitis o estenosis rectal o fístula rectovaginal, o fístula perianal compleja sin proctitis que sean inmunorefractarios.

5. Consentimiento informado.

- **Criterio de exclusión paciente con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas**

1. Hepatitis por Virus de hepatitis B activo.

2. Insuficiencia cardiaca avanzada mayor cuya valoración funcional sea 3 ó 4, según la escala de la New York Heart Association (NYHA).

3. Enfermedades desmielinizantes (ej: Esclerosis Múltiple).

4. Antecedentes de alergias graves a medicamentos anti TNF-alfa, que pongan en riesgo la vida de la persona.

- **Criterios de exclusión temporales para Enfermedad de Crohn grave y Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas**

1. Infecciones sistémicas activas o absceso no tratado.

2. Vacunas con virus vivos que hayan sido administradas en las últimas 4 semanas.

3. Pacientes oncológicos sin autorización de oncólogo tratante.

4. Melanoma tratado sin autorización de oncólogo tratante.

5. VIH positivo sin autorización de infectólogo tratante.

6. Patología siquiátrica no controlada o que carezca de redes de apoyo que asegure la adherencia al tratamiento. El cambio de este criterio debe estar respaldado por informe del médico tratante.

7. TBC activa o latente.

- **Criterios de suspensión definitivos de tratamiento en pacientes con Enfermedad de Crohn grave o pacientes con Enfermedad de Crohn y fístulas perianales complejas**

1. Ausencia de respuesta a tratamiento.

2. Pérdida de la respuesta a tratamiento.

3. Reacción adversa al medicamento que ponga en riesgo la vida del paciente.

XI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Condiciones previas al inicio de la terapia con Infliximab o Adalimumab**

a) Investigar la presencia de TBC activa o latente previo al uso de estos agentes con la historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y exámenes de laboratorio tales como Quantiferón de TBC, ELISPOT de TBC o, de no encontrarse disponibles, PPD.

b) Determinación serológica de AcVIH, Ag de superficie VHB, AcAnticore VHB y AcVHC previo al inicio de la terapia biológica.

c) En niños se recomienda la vacuna de varicela en pacientes que no hayan tenido varicela y vacuna virus papiloma humano en mayores de 9 años.(14)(15)

d) Vacunación anti-neumocócica previa al inicio y anti-influenza anual durante la terapia con biológicos.

En personas con Enfermedad de Crohn grave o Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas, corticorefractario o inmunorefractarios, se utilizará Infliximab o Adalimumab.

- **Tratamiento de inducción de Crohn grave y Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas**

Se recomienda el uso concomitante de inmunomoduladores (Azatioprina, 6 Mercaptopurina o Metotrexato). En su elección debe considerarse factores como la edad, género, búsqueda de embarazo, etc.

a. Esquema de tratamiento Adultos

Infliximab

- Presentación: Vial 100 mg.
- Dosis: 5 mg/kg/dosis, vía endovenosa, terapia de inducción 0, 2 y 6 semanas.
- Infusión intravenosa lenta (2h), con monitoreo de pulso y presión arterial cada 30 minutos.
- Premedicación con hidrocortisona 200 mg + paracetamol 1 g vía oral + clorfenamina 10 mg vía endovenosa, previa a cada infusión.
- De preferencia en EC con fístulas perinalas complejas usar en primera línea Infliximab.

En pacientes seleccionados se podrá solicitar el uso 10mg/kg/dosis al Comité de Expertos clínicos aprobado.

Adalimumab:

- Presentación: Jeringa, cada 0,8 ml (50 mg/ml) contiene: Adalimumab 40 mg.
- Dosis: 160mg subcutánea, semana 0, 80mg subcutánea, semanas 2 y 40mg subcutánea, semana 4 y mantenimiento con 40mg cada 2 semanas.

Para cambiar de Infliximab a Adalimumab o viceversa, se debe realizar una solicitud al Comité de Expertos Clínicos aprobados.

b. Esquema de tratamiento Niños

Infliximab

- Presentación: Vial 100 mg.
- Dosis: 5mg/kg/dosis vía endovenosa, terapia de inducción 0, 2 y 6 semanas.
- Premedicación en pediatría con hidrocortisona 2 a 4 mg/kg (máximo 100 mg) + paracetamol 15 mg/kg (máximo 1 gramo) + clorfenamina 0,1 mg/kg (máximo 10 mg) vía endovenosa previa a cada infusión.

En pacientes seleccionados se podrá solicitar el uso 10mg/kg/dosis al Comité de Expertos Clínicos aprobado.

Adalimumab:

- Presentación Jeringa subcutánea cada 0,8 ml (50 mg/ml) contiene: Adalimumab 40 mg.
- Dosis: en paciente con peso menor de 40 kg: 80 mg subcutánea semana 0, 40 mg subcutánea semana 2, 20 mg subcutánea, semana 4 y mantenimiento con 20 mg subcutánea cada 2 semanas.

En pacientes con peso $\geq$ 40 kg la dosificación es igual que en un adulto.

Debe tener una evaluación de respuesta clínica antes de continuar con el tratamiento de mantención, en caso de respondedores parciales se puede considerar incrementar la dosis, en el caso de infliximab 10 mg/kg con una frecuencia a evaluar (idealmente con la medición de niveles de Infliximab y determinación de anticuerpos), o en el caso de pacientes con Adalimumab, incrementar su dosis hasta 40 mg semanal.

Para cambiar de Infliximab a Adalimumab o viceversa, se debe realizar una solicitud al Comité de Expertos Clínicos aprobados.

- **Tratamiento de mantención de la remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn grave y Enfermedad de Crohn con fístulas perianales**

  a. Esquema de Tratamiento

  Infliximab

  - Infliximab 5 mg/kg de peso cada 8 semanas.
  - Infusión intravenosa lenta (2h) con monitoreo de pulso y PA cada 30 minutos.
  - Premedicación con hidrocortisona 200 mg +paracetamol 1 g vo + clorfenamina 10 mg iv previa a cada infusión.
  - Premedicación en pediatría con hidrocortisona 2 a 4 mg/kg (máximo 100 mg) + paracetamol 15 mg/kg (máximo 1 gramo) + clorfenamina 0,1 mg/kg (máximo 10 mg) vía endovenosa previa a cada infusión.

  Adalimumab:

  - Adalimumab 40 mg subcutánea 1 vez, cada 2 semanas, en adulto y niños con peso $\geq$ 40kg.
  - Adalimumab 20 mg subcutánea cada 2 semanas en niños con peso < 40 kg.

  Para cambiar de Infliximab a Adalimumab o viceversa, se debe realizar una solicitud al Comité de Expertos Clínicos aprobados.

XII. SEGUIMIENTO

a. Enfermedad de Crohn Grave

El seguimiento de los pacientes puede ser realizado por médicos gastroenterólogos, (adulto o pediátrico según corresponda) o coloproctólogo.

También podrá ser realizado por médicos que no tienen la especialidad de gastroenterología, pero cuentan con capacitación o con experiencia en el manejo de estos pacientes, los que deberán ser autorizados por el Comité de Expertos.

El seguimiento deberá ser informado al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado al final del período de inducción (máximo semana 10), luego a los 6 meses, luego al año y posteriormente 1 vez al año o antes en caso de deterioro clínico. Es responsabilidad del médico tratante notificar eventos adversos serios (infección severa, neoplasia o reacción adversa al medicamento). El seguimiento incluye los siguientes exámenes:

El seguimiento debe ser clínico, con exámenes de laboratorio

Examen	Basal	Semana 4	Semanas 10 a 12 **	Semana 24	Semana 36	Semana 52
Quantiferón TBC***	X					X
Hemograma	X	X	X	X	X	X
PCR	X	X	x	X	X	X
P hepáticas	X	X	x	X	X	X
Calprotectina fecal (cuantitativa)	X		x	X		X
Colonoscopia/biopsia	X			X		
E-RM* o E-TAC	X			X		

*Método de elección en caso de ubicación de intestino delgado no asequible con colonoscopía

** Debe ser previo a dosis de mantención

*** Quantiferón TBC o Elispot TBC

Se podrá solicitar colonoscopía antes en pacientes que lo requieran.

b. Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas

El seguimiento de los pacientes puede ser realizado por médicos gastroenterólogos (adultos o pediátricos según corresponda) o coloproctólogo.

También podrá ser realizado por médicos que no tienen la especialidad de gastroenterología, pero cuentan con capacitación o con experiencia en el manejo de estos pacientes, los que deberán ser autorizados por el Comité de Expertos.

El seguimiento deberá ser informado al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. Al final del período de inducción (máximo semana 10), luego a los 6 meses, luego al año y posteriormente 1 vez al año o antes en caso de deterioro clínico. Es responsabilidad del médico tratante notificar eventos adversos serios (infección severa, neoplasia o reacción adversa al medicamento).

El seguimiento incluye los siguientes exámenes.

Examen	Basal	Semana 4	Semanas 10 a 12**	Semana 24	Semana 36	Semana 52
Quantiferón TBC*** Hemograma	X					X
Hemograma		X	X	X	X	X
PCR	X	X	X	X	x	x
P hepáticas	X	X	X	X	x	x
Calprotectina fecal	X		X	X	x	x
Colonoscopía/	X		X o rectoscopia			
Evaluación por coloproctólogo	X		X (considerar retiro de setones)			x
RNM pelvis * /ev bajo anestesia	X					

** Debe ser previo a dosis de mantención

*** Quantiferón TBC o Elispot TBC

XIII. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

La autorización del tratamiento por parte de la Comisión de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, se hará basándose en la evaluación técnica del formulario de solicitud del medicamento, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de solicitud del medicamento.
- Fotocopia de Cédula de Identidad.
- Exámenes complementarios (descritos en requisitos previos) y consentimiento informado que deberán ser enviados junto al Formulario de Solicitud. En caso que el Comité considere necesario, se citará a la persona para una evaluación clínica.

XIV. REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Requisitos de información para formularios que deberán ser digitados de manera electrónica en el sistema informático dispuesto por FONASA para el seguimiento del proceso asistencial de la Ley 20.850, al cual podrá acceder a través de la página web de Fonasa http://www.fonasa.cl

i. Formulario de Solicitud de Medicamentos

1. Datos del paciente.
2. Datos Establecimiento de Referencia.
3. Evaluación clínica.
4. Otros antecedentes relevantes.
5. Evaluación de calidad de vida.
6. Equipo clínico a cargo en establecimiento de referencia.
7. Equipo clínico a cargo.

ii. Formulario Confirmación Diagnóstica

1. Datos del paciente.

2. Datos Establecimiento de Referencia.

3. Confirmación.

4. Datos de institución o comisión que confirma:
   - Institución que confirma.
   - Profesional responsable confirmación.

iii. Formulario Seguimiento y Evaluación

1. Datos del paciente.

2. Datos del Centro de Seguimiento.

3. Seguimiento.

4. Cronograma Seguimiento.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. marzo de 2016;14(3):348-54.e17.

2. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. Inflamm Bowel Dis. abril de 2006;12(4):304-10.

3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet Lond Engl. 8 de marzo de 1980;1(8167):514.

4. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. agosto de 2008;43(8):948-54.

5. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology. octubre de 1990;99(4):956-63.

6. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. octubre de 2008;135(4):1114-22.

7. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. octubre de 2014;8(10):1179-207.

8. McKee RF, Keenan RA. Perianal Crohn's disease--is it all bad news? Dis Colon Rectum. febrero de 1996;39(2):136-42.

9. van Dongen LM, Lubbers EJ. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. Arch Surg Chic Ill 1960. octubre de 1986;121(10):1187-90.

10. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. abril de 2002;122(4):875-80.

11. Richard P MacDermott, MD. Infliximab in Crohn disease. UPTODATE; 2016.

12. Robert M Penner, BSc, MD, FRCPC, MSc. Adalimumab for treatment of Crohn disease in adults In. UPTODATE; 2016.

13. Yarur Andrés, Kanagala Vikram, Stein Daniel. Higher Infliximab trough levels are associated with higher rate of perianal fistula healing in patient with Crohn's Disease. Gastroenetrology. Abril de 2016;150(4 Supplement 1):S105-6.

14. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. Am J Gastroenterol. junio de 2010;105(6):1231-8.

15. Lu Y, Bousvaros A. Immunizations in children with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gastroenterol Hepatol. junio de 2014;10(6):355-63.