

PROTOCOLO 2018

Tratamiento con Infliximab o Adalimumab en la Enfermedad de Crohn Grave Refractaria a Tratamiento Habitual.

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 Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

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

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN	4
DIAGRAMA DE FLUJO DE ENFERMEDAD DE CROHN CON FÍSTULA	5
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	6
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN.....	11
POBLACIÓN OBJETIVO.....	11
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	11
MANEJO CLÍNICO.....	12
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	21
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	22
GRUPO ELABORADOR	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN

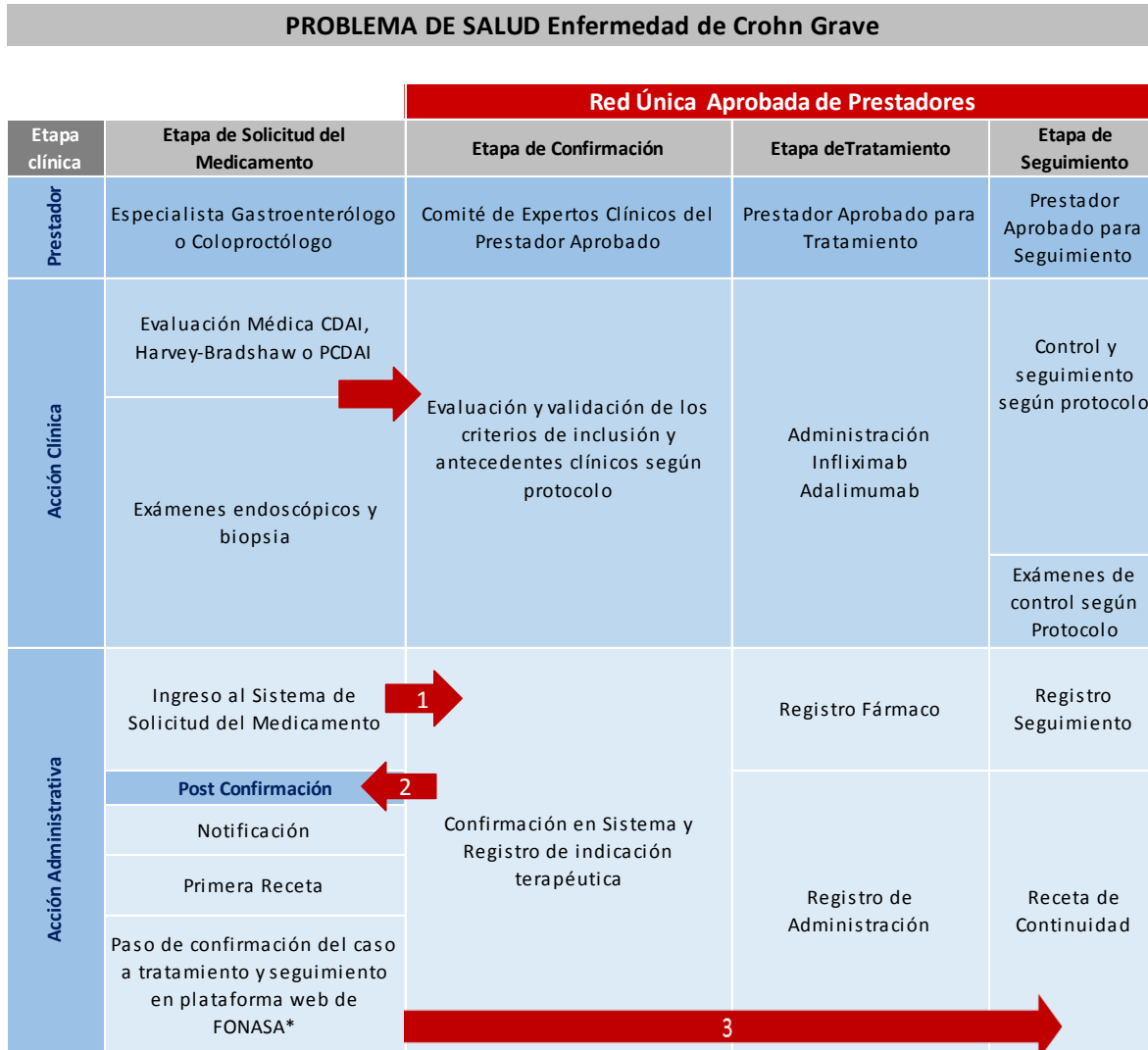
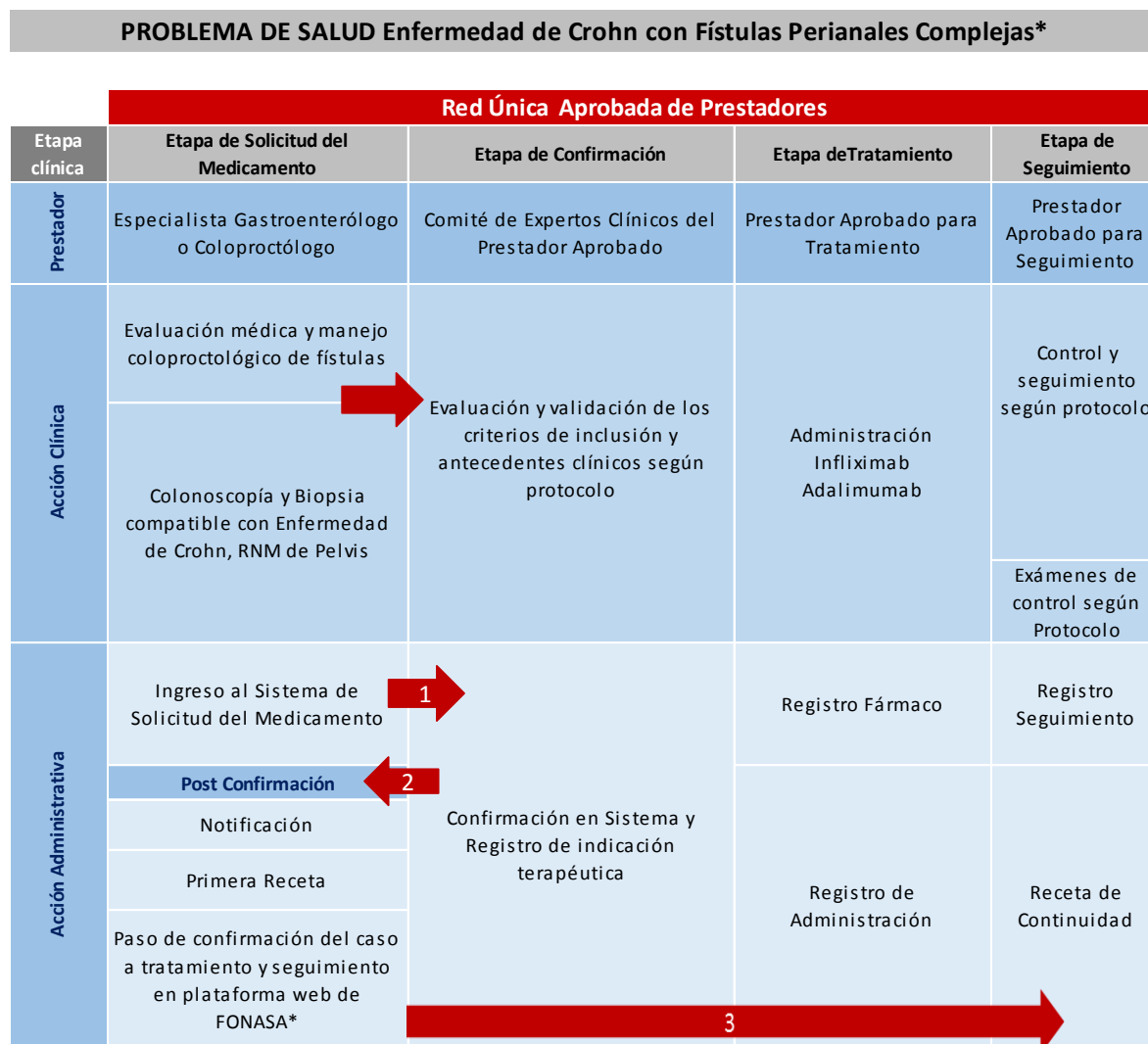


DIAGRAMA DE FLUJO DE ENFERMEDAD DE CROHN CON FÍSTULA



Prestaciones Garantizadas:

Tratamiento: Adalimumab o Infliximab, para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Crohn del subgrupo grave refractaria a tratamiento habitual.

Garantía de Oportunidad: c.1. Todo beneficiario con enfermedad de Crohn grave, ante el fracaso al tratamiento habitual con medicamentos de primera línea (glucocorticoides, inmunosupresores), hará uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Adalimumab o Infliximab, de acuerdo a:

- Para pacientes con EC grave hospitalizados: En un plazo no mayor a 7 días desde la indicación. Tendrá derecho a continuación de la 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.
- Para pacientes con EC grave no hospitalizados: 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 los pacientes con fístulas perianales complejas: 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 estos fármacos por decisión clínica adoptada e iniciada previo a la dictación de este decreto, se considerará su entrega de acuerdo a las condiciones que se establecen en el protocolo correspondiente para esta condición de salud.

c.2. Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo establecido en el protocolo de esta condición de salud.

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para tratamiento con Infliximab o Adalimumab en la enfermedad de Crohn grave refractaria a tratamiento habitual.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el comité de expertos clínicos.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley, se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera, para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, 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, deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- i. Solicitud del Medicamento**
- ii. Confirmación Diagnóstica**
- iii. Tratamiento**
- iv. Seguimiento**

Solicitud del Medicamento

En personas con Enfermedad de Crohn (EC) Grave o Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la Ley N°20.850, será el gastroenterólogo o el coloproctólogo tratante quien deberá realizar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹, para esta condición de salud específica, mediante el formulario de solicitud correspondiente, comité que podrá aprobar o rechazar las solicitudes de acuerdo a los antecedentes clínicos presentados y criterios de inclusión establecidos en este protocolo.

El médico que genera la solicitud (gastroenterólogo o coloproctólogo), será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con Infliximab o Adalimumab como tratamiento para la Enfermedad de Crohn Grave o EC con Fístulas Perianales Complejas por parte del Comité de Expertos Clínicos del prestador aprobado, de acuerdo a los criterios establecidos en este protocolo. Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignar un establecimiento dentro de la red de prestadores aprobados para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración de los fármacos Infliximab y Adalimumab por un prestador aprobado² lo más cercano posible al domicilio del beneficiario.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas por lo que deberá ser cubierta por los seguros de salud correspondiente. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El comité de expertos del prestador aprobado es quien confirma el paso de inducción a mantención del medicamento. La etapa de mantención será responsabilidad del médico del prestador aprobado.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) forma parte del grupo de enfermedades denominadas enfermedades inflamatorias intestinales, puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo y tiende a tener un compromiso segmentario. Se definen como áreas comprometidas aquellas que presentan úlceras. Las áreas que comprometen con mayor frecuencia son el íleon terminal y el ciego. 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.

Definiciones generales

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, se definirá para el presente protocolo como Enfermedad de Crohn Grave, aquellos pacientes con un índice de CDAI \geq 220 ó índice de Harvey Bradshaw \geq 8, ó que presenten: 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).

Una de la complicaciones más frecuentes en la Enfermedad de Crohn, son las fístulas perianales. Entre un 20 y un 30% de las personas con Enfermedad de Crohn presentarán esta complicación. Existen distintos tipos de fístulas perianales complejas las que pueden ser interesfinteriana, transesfinteriana alta, supraesfinteriana y extraesfinteriana, así como

fístulas rectovaginal y presencia de múltiples orificios, compromiso de recto (proctitis) y estenosis anal (8–10) .

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 \geq a 8; ó CDAI \geq 220; ó PCDAI \geq 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 \geq a 8; ó CDAI \geq a 220; ó PCDAI \geq 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).

Definiciones específicas para Enfermedad de Crohn Grave

Respuesta parcial de Enfermedad de Crohn Grave

Para evaluar si un paciente tuvo respuesta parcial 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 Enfermedad de Crohn inflamatoria

Para evaluar si un paciente tuvo remisión, se debe considerar lo siguiente:

1. Clínica con evaluación por el médico, HB <4 ó en pediatría PCDAI < 10 .
2. Con Calprotectina fecal < 200 y colonoscopia 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 colonoscopia.

Paciente No respondedor

Para evaluar si un paciente es No respondedor, se debe considerar lo siguiente:

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 Bradshaw en personas que habían repondido a la terapia después de la fase de inducción.

Definiciones específicas para Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas

Respuesta parcial en Crohn con fístulas perianales complejas

Para evaluar si un paciente tuvo respuesta parcial, se debe considerar lo siguiente:

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.(11)
2. La remisión en Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas, se define por el cierre del orificio fistuloso externo.

No respondedor

Corresponde a toda persona con Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas que persiste con fístula en similares condiciones.

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico farmacológico en el tratamiento con medicamentos biológicos Infliximab o Adalimumab para Enfermedad de Crohn Grave o Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas corticorefractarios o inmunorefractarios.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el momento en el que se debe tomar la decisión de incorporar los medicamentos de segunda línea Infliximab o Adalimumab, en personas con Enfermedad de Crohn Grave o EC con Fístulas Perianales Complejas.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con tratamiento de segunda línea con Infliximab o Adalimumab para la Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Enfermedad de Crohn Grave o Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas.

POBLACIÓN OBJETIVO

Adultos y niños con diagnóstico de Enfermedad de Crohn Grave o para el tratamiento de Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas.

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, de alta especificidad y afinidad para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Está disponible para el tratamiento de personas con Enfermedad de Crohn moderada a severamente activa y en personas con Enfermedad de Crohn fistulosa, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Su vía de administración es intravenosa (12).

Adalimumab

Anticuerpo monoclonal humano IgG1 recombinante dirigido contra el factor de necrosis tumoral (TNF α), 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 vía subcutánea (13).

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

En personas con Enfermedad de Crohn grave o EC con Fístulas Perianales Complejas, corticorefractarios o inmunorefractarios, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, se garantizará el tratamiento farmacológico de segunda línea con Infliximab o Adalimumab.

Garantía de Oportunidad

Personas con Enfermedad de Crohn Grave o EC con Fístulas Perianales Complejas, corticorefractarios o inmunorefractarias, harán uso del beneficio de tratamiento farmacológico con Infliximab o Adalimumab, según:

- **En personas 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**. Sin perjuicio de lo anterior, el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado podrá pronunciarse anticipadamente, antes de estos 7 días, para la confirmación de la indicación.

Tendrá también derecho a continuidad de la 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 personas con Enfermedad de Crohn grave no hospitalizado**, tendrán 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.
- **En personas 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 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.

Confirmación Diagnóstica

El diagnóstico de la Enfermedad de Crohn Grave o EC con Fístulas Perianales Complejas, corticorefractarios o inmunorefractarios, se fundamenta en la persistencia de la sintomatología de la enfermedad a pesar de la terapia con corticoides o inmunomoduladores. De acuerdo a esto podemos decir específicamente que:

- **Un paciente refractario a corticoides o coticorefractario**, es aquel que manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad, observándose un índice Harvey-Bradshaw ≥ 8 y/o CDAI ≥ 220 o PCDAI ≥ 30 , al cabo de 7 días de corticoides por vía endovenosa ó 4 semanas por vía oral, a una dosis equivalente de prednisona de 1mg/K/día.
- **Un paciente refractario a inmunomoduladores o inmunorefractarios**, es aquel que, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad, observándose un índice de Harvey-Bradshaw ≥ 8 y/o CDAI ≥ 220 o PCDAI ≥ 30 , tras 6 meses de terapia con azatioprina, a dosis mínima de 2 mg/kg/día, o 6 meses de terapia con mercaptopurina, a dosis mínima de 1 mg/kg/día o para ambas, la imposibilidad de mayor dosis por leucopenia o suspensión de estos fármacos 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 a dosis de 15mg/m² de superficie corporal (máximo 25 mg semanales).

Tratamiento

Para el tratamiento de segunda línea con Infliximab o Adalimumab, en personas con Enfermedad de Crohn Grave o EC con Fístulas Perianales Complejas, corticorefractarios o inmunorefractarios es necesario considerar las siguientes **condiciones previas al inicio de la terapia**:

- 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 y niñas 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 y anti-influenza, según disponibilidad.

Junto con lo anterior, se recomienda el uso concomitante a la terapia biológica, con inmunomoduladores (Azatioprina, 6 Mercaptopurina o Metotrexato). En su elección debe considerarse factores como la edad, género, búsqueda de embarazo, etc.

Esquemas de Tratamiento

▪ Tratamiento de inducción

Infliximab en adultos:

- Presentación: Vial de 100 mg.
- Dosis: 5 mg/kg, de administración endovenosa.
- Terapia de inducción: Corresponde a la semana 0, 2 y 6.
- Infusión: Por vía intravenosa lenta (2 horas), con monitoreo de frecuencia cardiaca y presión arterial cada 30 minutos.
- Premedicación: Hidrocortisona 200 mg (E.V.) + paracetamol 1 g (V.O.) + clorfenamina 10 mg (E.V.), previa a cada infusión.
- De preferencia en EC con fístulas perianales complejas usar en primera línea Infliximab.

Adalimumab en adultos:

- Presentación: Jeringa de 0,8 ml (50 mg/ml) que contiene Adalimumab de 40 mg.
- Dosis máxima: 160 mg, de administración subcutánea.
- Dosis de inducción: Corresponde a la semana 0 (dosis de 80 mg), semana 2 (dosis de 40 mg) y a la semana 4 (dosis de 40 mg).
- Dosis de mantenimiento: Dosis de 40 mg cada 2 semanas.

Infliximab en niños y niñas:

- Presentación: Vial 100 mg.
- Dosis: 5mg/kg, de administración endovenosa.
- Dosis de inducción: Corresponde a la semana 0, 2 y 6.
- Premedicación: Hidrocortisona 2 a 4 mg/kg (E.V.) (máximo 100 mg) + paracetamol 15 mg/kg (V.O.) (máximo 1 gramo) + clorfenamina 0,1 mg/kg (E.V.) (máximo 10 mg), previa a cada infusión.

Adalimumab en niños y niñas:

- Presentación: Jeringa de 0,8 ml (50 mg/ml) que contiene Adalimumab de 40 mg.
- Dosis de inducción en paciente con peso menor de 40 kg: Corresponde a la semana 0 (dosis de 80 mg), semana 2 (dosis de 40 mg) y a la semana 4 (dosis de 20 mg).
- Dosis de mantenimiento: Dosis de 20 mg cada 2 semanas.
- Dosis en pacientes con peso \geq 40 kg: Tanto en inducción como mantención es igual a la dosificación del adulto.

En caso de respondedores parciales (adultos o niños), se podrá solicitar el uso de una dosis mayor al Comité de Expertos Clínicos, bajo el siguiente esquema:

- Infliximab: 10 mg/kg con una frecuencia a evaluar (idealmente con la medición de niveles de Infliximab y determinación de anticuerpos).
- Adalimumab: Incrementar dosis hasta 40 mg semanal.

Todo paciente debe tener una evaluación de respuesta clínica antes de continuar con el tratamiento de mantención.

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

▪ Tratamiento de Mantención de la Remisión

En el caso del tratamiento de mantención no existe diferenciación en los esquemas para adultos y niños.

Infliximab:

- Dosis: 5 mg/kg cada 8 semanas.
- Infusión: Por vía intravenosa lenta (2 horas), con monitoreo de frecuencia cardiaca y presión arterial cada 30 minutos.
- Premedicación en adultos: Hidrocortisona 200 mg (E.V.) + paracetamol 1 g (V.O.) + clorfenamina 10 mg (E.V.), previa a cada infusión.
- Premedicación en niños y niñas: Hidrocortisona 2 a 4 mg/kg (E.V.) (máximo 100 mg) + paracetamol 15 mg/kg (V.O.) (máximo 1 gramo) + clorfenamina 0,1 mg/kg (E.V.) (máximo 10 mg), previa a cada infusión.

Adalimumab:

- Dosis en adultos y niños con peso \geq 40 kg.: 40 mg por vía subcutánea 1 vez cada 2 semanas.
- Dosis en adultos y niños con peso < 40 kg.: 20 mg por vía subcutánea 1 vez cada 2 semanas.

Criterios de Inclusión

Infliximab y Adalimumab están indicados como tratamiento de segunda línea en la Enfermedad de Crohn Grave o EC con Fístulas Perianales Complejas, según los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión para personas con Enfermedad de Crohn Grave

En adultos:

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.

1. Examen endoscópico digestivo (endoscopia alta o colonoscopia o enteroscopia) compatible con Enfermedad de Crohn.
2. Biopsia compatible con Enfermedad de Crohn.
3. Consentimiento informado firmado.
4. Paciente refractario a corticoides o refractario a inmunomoduladores.
5. Enfermedad de Crohn Activa grave a moderado, definido por un índice inicial de Harvey-Bradshaw \geq 8 ó CDAI \geq 220.
6. Enfermedad de Crohn activa y grave definida por tener antecedentes de cualquier resección colónica secundario a Enfermedad de Crohn, o antecedentes de 2 ó más resecciones de intestino delgado debidas a Enfermedad de Crohn, o una resección de más de 50 cm. 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.

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

En niños y niñas:

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

1. Examen endoscópico digestivo (endoscopia alta o colonoscopia o enteroscopia) compatible con Enfermedad de Crohn.
2. Biopsia compatible con Enfermedad de Crohn.
3. Consentimiento informado firmado.
4. Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrico (PCDAI) > 30 en paciente refractario a corticoides o refractario a inmunomoduladores.
5. Presencia de alguno de los siguientes criterios de gravedad:
 - a. Úlceras profundas en la colonoscopia.
 - b. Compromiso panentérico.
 - c. Retardo del crecimiento definido como < 2,5 de Z para la talla.
 - d. Osteoporosis.
 - e. Estenosis inflamatoria.
 - f. Compromiso perianal.

Criterios de inclusión para personas con Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas

Los siguientes criterios de inclusión se consideran tanto para adultos como para niños y niñas:

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 firmado.

Criterios de Exclusión

Los siguientes criterios de exclusión se consideran tanto para adultos como para niños y niñas:

Criterios de exclusión para personas con Enfermedad de Crohn Grave

1. Hepatitis por Virus de la Hepatitis B activo.
2. Insuficiencia cardíaca 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 para personas con Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas

1. Hepatitis por Virus de hepatitis B activo.
2. Insuficiencia cardíaca 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

Estos criterios de exclusión, se consideran tanto para adultos como para niños y niñas así como para personas con 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 psiquiátrica 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
7. TBC activa o latente.

Criterios de Suspensión Definitivos

Estos criterios de suspensión se consideran tanto para adultos como para niños y niñas, así como para personas con Enfermedad de Crohn Grave y Enfermedad de Crohn con 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.

Criterios de Continuidad del Tratamiento

Para todas aquellas personas que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento para Enfermedad de Crohn Grave o Enfermedad de Crohn y Fístulas Perianales Complejas, el uso de Infliximab o Adalimumab y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento a través de la plataforma para que sea revisado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Este comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados. El médico que genera la solicitud será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Seguimiento

Enfermedad de Crohn Grave

El seguimiento del tratamiento con Infliximab o Adalimumab, para las personas con Enfermedad de Crohn Grave, requiere de la evaluación periódica por parte del médico gastroenterólogo 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.

Los controles médicos durante el primer año de seguimiento, deberán realizarse una vez finalizado el período de inducción (máximo semana 10), luego a los 6 meses, al año y posteriormente 1 vez al año o antes en caso de deterioro clínico.

Los exámenes a considerar durante el seguimiento son los siguientes:

Examen	Basal	Semana 4	Semana 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
Pruebas 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		

Debe ser previo a dosis de mantención; **Quantiferón TBC o Elispot TBC; * Opcional; ****Método de elección en caso de ubicación de intestino delgado no asequible con colonoscopia; Se podrá solicitar colonoscopia antes en pacientes que lo requieran.*

a. Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas

El seguimiento del tratamiento con Infliximab o Adalimumab, para las personas con Enfermedad de Crohn con Fístulas Perianales Complejas, requiere de la evaluación periódica por parte del Gastroenterólogo 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.

Los controles médicos durante el primer año de seguimiento, deberán realizarse una vez finalizado el período de inducción (máximo semana 10), luego a los 6 meses, al año y posteriormente 1 vez al año o antes en caso de deterioro clínico.

Los exámenes a considerar durante el seguimiento son los siguientes:

Examen	Periodicidad					
	Basal	Semana 4	Semanas 10 a 12*	Semana 24	Semana 36	Semana 52
Quantiferón TBC**	x					x
Hemograma		x	x	x	x	x
PCR	x	x	x	x	x	x
Pruebas hepáticas	x	x	x	x	x	x
Calprotectina fecal***	x	x	x	x	x	x
Colonoscopia	x		x ó rectoscopia			
Evaluación por coloproctólogo	x		x con retiro de setones			x
RNM pelvis/eval. bajo anestesia	x					

*Debe ser previo a dosis de mantención, ** Quantiferón TBC o Elispot TBC; *** Opcional

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del prestador aprobado, se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “solicitud de medicamentos”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Solicitud de medicamentos.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias biológicas bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada.

Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponible en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl>, cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

Jocelyn Slimming	Médico gastroenteróloga. Clínica Santa María y Sociedad Chilena de Gastroenterología.
Colomba Cofré	Médico pediatra, y gastroenteróloga. Hospital Clínico Red de Salud UC CHRISTUS.
Tamara Pérez	Médico gastroenteróloga. Hospital San Borja Arriarán.
Manuel Alvarez	Médico gastroenterólogo. Hospital Clínico Red de Salud UC CHRISTUS .
Juan Cristobal Ossa	Médico pediatra y gastroenterólogo. Hospital Luis Calvo Mackena.
Francisca Figueroa	Enfermera. Hospital Clínico Red de Salud UC CHRISTUS.
Jazmín Mora	Enfermera. Hospital San Borja Arriarán.
Felipe Vera	Químico farmacéutico. Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Patricia Kraemer	Documentalista Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal

Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, Ph.D Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA

Primera Edición. Diciembre 2016

Grupo Elaborador

Jocelyn Slimming	Médico gastroenteróloga. Clínica Santa María y Sociedad Chilena de Gastroenterología.
Colomba Cofré	Médico pediatra, y gastroenteróloga. Hospital Clínico Red de Salud UC CHRISTUS.
Tamara Pérez	Médico gastroenteróloga. Hospital San Borja Arriarán.
Manuel Álvarez	Médico gastroenterólogo. Hospital Clínico Red de Salud UC CHRISTUS .
Juan Cristobal Ossa	Médico pediatra y gastroenterólogo. Hospital Luis Calvo Mackena.
Francisca Figueroa	Enfermera. Hospital Clínico Red de Salud UC CHRISTUS.
Jazmín Mora	Enfermera. Hospital San Borja Arriarán.
Felipe Vera	Químico farmacéutico. Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Patricia Kraemer	Documentalista Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico. Jefe (s) Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Paola Vásquez	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico. Jefe. Depto. Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal.

M. Consuelo Celedón	Químico farmacéutico. Jefa Sección Unidad Tratamiento de Alto Costo. Depto. Comercialización. FONASA.
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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):348–354.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. Dongen LM van, Lubbers E-JC. Perianal Fistulas in Patients With Crohn’s Disease. *Arch Surg.* 1 de 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. 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. *Gastroenterology.* Abril de 2016;150(4 Supplement 1):S105–6.
12. Richard P MacDermott, MD. Infliximab in Crohn disease. UPTODATE; 2016.
13. Robert M Penner, BSc, MD, FRCPC, MSc. Adalimumab for treatment of Crohn disease in adults In. UPTODATE; 2016.
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.