

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON ADALIMUMAB E INFLIXIMAB

Normativa de Cobertura

**Realizada:** diciembre 2010

**Actualizado:** setiembre 2018

## **FNR – Normativa de Cobertura**

### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN CON ADALIMUMAB E INFLIXIMAB

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

La normativa incluye:

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

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

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

**Técnico asesor: Dra. Carla Bianchi**

Fondo Nacional de Recursos. 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 (2018). *“Tratamiento de la Enfermedad de Crohn con Adalimumab e Infliximab. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas.

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Definiciones operativas .....	5
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>7</b>
Criterios de inclusión .....	7
Criterios de exclusión .....	7
<b>PROTOCOLO DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>7</b>
Infliximab - I/V .....	7
Adalimumab – S/C.....	7
Adultos.....	7
Niños.....	7
Objetivo terapéutico .....	8
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>9</b>
Requisitos del trámite de autorización .....	9
Ingreso de la solicitud.....	9
Historia Clínica .....	9
<b>Paraclínica necesaria para la autorización</b> .....	<b>9</b>
Vacunas.....	10
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>11</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>12</b>

## INTRODUCCIÓN

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  $\geq 10$ .
- **EC moderada:** CDAI 220-450.
- **EC severa:** CDAI  $>450$ .
- **EC moderada a severa en niños:** PCDAI  $\geq 30$ .
- **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  $\leq 10$ . En el caso de enfermedad fistulosa se requiere ausencia de drenaje en todas las fístulas.
- **Respuesta:** Disminución del CDAI en  $\geq 70$  -100 o del PCDAI en  $\geq 12.5$  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:** Reparición de lesiones luego de la resección quirúrgica.
- **Recaída:** Reparición de síntomas luego de lograda la remisión. Se considera **recaída temprana** si la reaparición de los síntomas es < 3 meses.
- **Cortico refractariedad:** Se define por la persistencia de enfermedad activa a pesar del tratamiento con corticoides a dosis  $\geq 0.75$  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 Infiximab 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 además de su patología gastroenterológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

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

### Requisitos del trámite de autorización

#### Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Gastroenterólogo o Gastroenterólogo Pediatra.

**Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:**

[https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n\\_aspectos\\_admin\\_medicamentos.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf)

#### 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.**

#### 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.

<b>Vigencia ≤ 1 mes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coprocultivo, coproparasitario, Clostridium Difficile - toxinas A y B (aún en ausencia de antibióticos previos)</li> <li>• Hemograma completo, VES y PCR</li> </ul>
<b>Vigencia ≤ 6 meses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina</li> <li>• Hepatograma con albuminemia</li> <li>• Tiempo de protrombina</li> <li>• B12 y Fólico</li> <li>• Screening Enfermedad Celíaca</li> </ul>
<b>Vigencia ≤ 1 año</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VCC con ileoscopia y anatomía patológica</li> <li>• VGC (sólo si existen síntomas digestivos altos)</li> <li>• ERMN, ENTERO-TC o Tránsito de delgado</li> <li>• TC o RM ABD/PELVIS (sólo ante sospecha de colecciones o abscesos)</li> <li>• RxTx</li> <li>• PPD y Booster. Si &lt; 5 mm realizar Quantiferón</li> <li>• HIV y VDRL</li> <li>• HAV, HBV, HCV, HSV, CMV, EB, Varicela y Chagas</li> <li>• ANA y anti-DNA</li> <li>• PAP, mamografía o PSA (de corresponder por sexo y edad)</li> <li>• Valoración psicológica en vistas a adherencia al tratamiento</li> </ul>

En 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 más 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

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.

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).

## BIBLIOGRÁFIA

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, Bengston 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.