



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Circular
GM-CCF-3412-2024
24 de junio del 2024

Para: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos prescriptores de Hospitales Nacionales, Hospitales Regionales, Hospitales Periféricos

De: Comité Central de Farmacoterapia

Dra. Olga Paola Vásquez Barquero

Secretaría Técnica

Asunto: Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia

Artículo 3: Lineamiento institucional para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica: Enfermedad de Crohn

Reciban un cordial saludo. El Comité Central de Farmacoterapia en su sesión 2024-26 extraordinaria, celebrada el 07 de junio 2024 avaló el lineamiento institucional para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica: enfermedad de Crohn.

Para inicio de prescripción por médicos especialistas en gastroenterología, según las indicaciones avaladas en este lineamiento.

Se delega a los Comités Locales de Farmacoterapia el análisis y la resolución de las solicitudes según lineamiento propuesto.



Lineamiento institucional para el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo Enfermedad de Crohn.

Abreviaturas: cada: c/d, vía oral: VO, vía rectal: VR, azatioprina: AZA, anti-factor de necrosis tumoral: anti-TNF, vía subcutánea: SC, vía endovenosa: IV

Introducción

- El diagnóstico y manejo de la enfermedad de Crohn (EC) es responsabilidad del Gastroenterólogo en todos los niveles de atención médica donde estén disponibles, incluyendo la definición del diagnóstico, localización y la caracterización del fenotipo según la clasificación de Montreal.
- La evaluación del estado clínico y de actividad de la EC se realiza utilizando herramientas como el CDAI o el índice Harvey-Bradshaw, y la actividad endoscópica se evalúa mediante el SES-CD para garantizar la reproducibilidad entre diferentes examinadores.
- La presencia de actividad inflamatoria se evalúa mediante estudio de imagen como ultrasonido intestinal, enteroTAC, enteroRMN, siendo útiles para evaluar la actividad, respuesta y remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- Los marcadores inflamatorios como PCR > 5 mg/L (>0.5 mg/dL) y calprotectina fecal >100 ug/g son útiles para evaluar la actividad de la enfermedad, con valores altos indicando enfermedad clínicamente activa.
- Los pacientes con manifestaciones extraintestinales deben ser evaluados de forma interdisciplinaria sin retrasar el inicio de la terapia, y se recomienda tamizar para enfermedades infecciosas y vacunar según las recomendaciones.
- La educación del paciente en cuanto a su enfermedad y el tratamiento son fundamentales, se debe fomentar la adherencia integral al tratamiento desde el inicio de este y debe ser evaluada periódicamente, preferiblemente con consulta farmacéutica. Sin embargo, la falta de disponibilidad para esta consulta no debe retrasar el inicio de terapias biológicas o avanzadas.
- Los cuadros de actividad moderada pueden ser manejados de forma ambulatoria o internados según criterio clínico, mientras que todos los pacientes con actividad severa deben ser hospitalizados.
- Los pacientes con diagnóstico de EC deben ser tamizados por enfermedades infecciosas, incluyendo Clostridioides e infecciones virales (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV), así como por tuberculosis, y contar con esquema vacunal al día.
- En caso de reactivación de la enfermedad, se debe descartar la presencia de infección por Clostridioides o citomegalovirus.

Objetivos del tratamiento:



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

1. Inducir rápida y oportunamente de la remisión clínica, que se caracteriza por la ausencia de síntomas como diarrea, dolor abdominal, sangrado y pérdida de peso, con curación de la mucosa, la cual se documenta con estudios radiológicos, bioquímicos y endoscópicos, donde el SES-CD es menor a 3 con ausencia de ulceraciones. Alcanzar la remisión temprana se relaciona con un mejor mantenimiento a largo plazo.
2. Prevenir mortalidad, displasias, cáncer y complicaciones del intestino, colon, canal anal y recto, así como evitar cirugías innecesarias. Esto se traduce en la reducción de hospitalizaciones, consultas a servicios de emergencias y el recargo del sistema de salud.
3. Mejorar la calidad de vida de los usuarios, disminuir incapacidades por enfermedad y evitar pérdida de funcionalidad.

Predictores de enfermedad severa (independiente de localización y extensión):

Se considera un paciente de alto riesgo aquel que tenga al menos dos de los siguientes factores:

1. Enfermedad compleja (fistulizante, penetrante, estenosante),
2. Compromiso perianal.
3. Estrechez rectal.
4. Pacientes menores de 40 años.
5. Uso de esteroides al momento del diagnóstico.
6. Compromiso de tracto gastrointestinal superior
7. Presencia de ASCA, y/o ANCAp y/o mutación NOD2
8. Altos niveles de calprotectina fecal >150 mg/g o PCR >5 mg/L.
9. Antecedente de resecciones colónicas o de intestino delgado por EC.
10. Debut de la EC con úlceras profundas o perforación intestinal.
11. Esteroides dependencia
12. Historia de tabaquismo
13. Manifestaciones extraintestinales
14. Presencia de granulomas o plexitis mientérica en la histología

Criterios de remisión (debe cumplir con todos los siguientes criterios):

- Endoscopia SES-CD 0 puntos
- Harvey Bradshaw Index <4
- CDAI < 150 puntos
- Ausencia de actividad e inflamación en estudios de imágenes (ultrasonido intestinal, resonancia magnética y/o tomografía)
- Ausencia de diarrea, dolor abdominal, sangrado
- Ausencia de inflamación histológica
- Calprotectina fecal <50 ug/g
- PCR < 5 mg/L <0.5 mg/dL

Tratamiento para pacientes con enfermedad luminal



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

Inducción de la remisión clínica: Los esteroides sistémicos se pueden utilizar en enfermedad moderada a severa. No se deben usar esteroides sistémicos para el mantenimiento de la remisión.

- Prednisolona 40-60 mg/día VO, se valora repuesta a las 2-4 semanas (el tratamiento no debe superar las 8 semanas desescalando).

- En caso de respuesta adecuada a esteroides, iniciar mantenimiento de la remisión clínica.

- En caso de respuesta insatisfactoria, resistencia o dependencia a corticosteroides iniciar: Azatioprina dosis de 2.5 mg/Kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de 1.5 mg/kg/día.

Cuando existe una condición de dependencia de corticoesteroides, respuesta insatisfactoria y cuando el uso de un análogo de purina no es posible, se puede utilizar metotrexato (inducción 25 mg IM/sem y mantenimiento (habitualmente tras 4 meses) 15 mg/sem IM). No debe utilizarse en monoterapia.

Aminosalicilatos, no se deben de utilizar, salvo en casos muy leves, con afectación limitada al colon, cuando no exista otra alternativa de tratamiento.

Mantenimiento de la remisión clínica: Se pueden usar tiopurinas de primera línea, siempre y cuando el paciente no sea estratificado como de alto riesgo. Si el paciente tiene contraindicaciones para el uso de tiopurinas, el inmunomodulador de elección es el metotrexato (inducción 25 mg IM/sem y mantenimiento, habitualmente tras 4 meses, 15 mg/sem IM.).

Si después de 12 semanas de tratamiento con inmunomodulador, el paciente presenta datos clínicos, radiológicos, endoscópicos o bioquímicos de actividad, o bien, si está con una enfermedad dependiente de esteroides, se debe escalonar el tratamiento.

Ante el fallo a inmunomoduladores o dependencia de esteroides se debe considerar el inicio de terapia biológica. El paciente se tendrá que discutir en una sesión interdisciplinaria de enfermedad inflamatoria intestinal en el hospital nacional de la red que le corresponda.

Terapia biológica:

Primera línea:

- Adalimumab 160 mg semana 0 y 80 mg semana 2, 40 mg cada 2 semanas en mantenimiento. Suspender el tratamiento en aquellos pacientes sin evidencia de respuesta clínica a las 12 semanas.

Se debe utilizar en conjunto con un inmunosupresor, específicamente azatioprina a dosis de 2.5 mg/kg/día o metotrexato como se indica en este protocolo.

El paciente que ha tenido respuesta parcial a las 12 semanas o después, o que presente pérdida de la respuesta durante la evolución sin un factor claro demostrable que pueda ser controlable, se deberá valorar el cumplimiento adecuado de la terapia en forma integral.

Si no existen fallos en el cumplimiento se debe valorar optimizar la toma y dosis de las terapias que el paciente está recibiendo y reforzar adherencia: revisar la dosis optimizada de azatioprina según peso (2,5 mg/Kg/d VO) o metotrexate según corresponda y considerar aumentar la dosis



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

de adalimumab según se considere necesario hasta la dosis máxima del medicamento: 80 mg cada semana para lograr niveles valle meta de mayor a 10 µg/ml.

En pacientes con contraindicación al uso de anti-TNF, como sensibilidad conocida, antecedentes de enfermedades desmielinizantes o historia familiar fuerte directa de enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca congestiva de clase funcional III/IV según la New York Heart Association (NYHA), o diagnóstico reciente de neoplasias (últimos 2 años) o linfoma, se recomienda pasar a las opciones de tratamiento de segunda línea.

Segunda línea: (ante fallo terapéutico o recaída)

En pacientes no respondedores o perdedores de respuesta durante su evolución no debida a fallas en adherencia o problemas de abandono de tratamiento, se debe de discutir el caso en una sesión interdisciplinaria de enfermedad inflamatoria intestinal en el hospital nacional de la red que le corresponda, para valorar una segunda línea de terapia

· Ustekinumab: dosis de inducción de 260-520 mg IV según peso del paciente, a la semana 8 iniciar el mantenimiento con 90 mg SC cada 8 semanas. Si no existe evidencia de respuesta clínica a las 16 semanas se recomienda suspender el tratamiento.

El paciente que ha tenido respuesta parcial a las 16 semanas o después, o que presente pérdida de la respuesta durante la evolución sin un factor claro demostrable para la misma que pueda ser controlable, se deberá valorar el cumplimiento adecuado de la terapia en forma integral. Si no existen fallos en el cumplimiento se debe valorar optimizar la toma y dosis de las terapias que el paciente está recibiendo y reforzar adherencia. Se debe optimizar la dosis de ustekinumab administrando una dosis única de reinducción de 260-520 mg IV según peso del paciente y dejar con dosis de mantenimiento de 90 mg SC cada 4-6 semanas.

Suspensión de la terapia biológica

En un paciente de bajo riesgo una vez que se alcance remisión clínica profunda, de acuerdo con lo establecido en este lineamiento, se podría considerar suspender la terapia biológica a los 24 meses, la terapia de mantenimiento deberá continuar con azatioprina/metotrexate y vigilancia estrecha del paciente.

Tratamiento para pacientes con Enfermedad Perianal

Se debe estratificar el paciente según presencia de factores de riesgo de mal pronóstico de su enfermedad. Aquel paciente con dos o más factores de riesgo debe ser considerado para terapia biológica o avanzada de primera línea, para garantizar curación de la mucosa y evitar progresión de la enfermedad.

Inicio de tratamiento: El infliximab es el tratamiento de elección para la EC con compromiso perianal, independientemente de la presencia o no de compromiso y/o actividad luminal.

· Infliximab: 5 mg/kg IV a las semanas 0-2-6 (inducción) y luego cada 8 semanas. Si no existe evidencia de respuesta clínica a las 8-12 semanas se recomienda suspender el tratamiento.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

· Se debe utilizar en conjunto con un inmunosupresor, específicamente azatioprina a dosis de 2.5 mg/kg/día o metotrexato como se indica en este protocolo (inducción 25 mg IM/sem y mantenimiento (habitualmente tras 4 meses) 15 mg/sem IM).

El paciente que ha tenido respuesta parcial a las 8-12 semanas o después, o que presente pérdida de la respuesta durante la evolución, sin un factor claro demostrable que pueda ser controlable, se deberá valorar el cumplimiento adecuado de la terapia en forma integral.

Si no existen fallos en el cumplimiento se debe valorar optimizar la toma y dosis de las terapias que el paciente está recibiendo y reforzar adherencia: revisar la dosis optimizada de azatioprina según peso (2,5 mg/Kg/d VO) o metotrexato, según corresponda, y aumentar la dosis de infliximab según se considere necesario hasta la dosis máxima del medicamento: 10 mg/kg IV cada 4 semanas (se sugiere basarse en los niveles valle del medicamento con una meta de 20 µg/ml).

Si no es factible iniciar el tratamiento con infliximab como primera opción, o existe presencia de anticuerpos al utilizar terapia con infliximab, el adalimumab se presenta como una alternativa válida de primera línea. Es importante seguir una dosificación ya anotada (adalimumab 160 mg semana 0 y 80 mg semana 2, 40 mg cada 2 semanas) y considerar la optimización del tratamiento con el uso de un inmunosupresor según lo indicado en el apartado anterior. Se considera que niveles valle de adalimumab de alrededor de 14 µg/mL están asociados con una respuesta clínica y remisión. Para la enfermedad perianal, niveles en el rango superior o incluso ligeramente más altos pueden ser más efectivos en el manejo de las fístulas.

Evaluación por imagen: el paciente debe someterse a una resonancia magnética de pelvis o un ultrasonido endoscópico transrectal para descartar la presencia de colecciones asociadas. Esta evaluación no debe retrasar el inicio de la terapia biológica.

Referencia a coloproctología: el paciente debe ser referido a coloproctología para valorar una exploración bajo anestesia y la eventual colocación de setones no cortantes como parte del manejo médico-quirúrgico concomitante. Esta referencia no debe atrasar el tratamiento médico biológico.

Pérdida de respuesta: en pacientes con pérdida de respuesta al infliximab o adalimumab, se debe considerar el uso de ustekinumab:

· Ustekinumab: dosis de inducción de 260-520 mg IV según peso del paciente, a la semana 8 iniciar el mantenimiento con 90 mg SC cada 8 semanas. Si no existe evidencia de respuesta clínica a las 16 semanas se recomienda suspender el tratamiento.

El paciente que ha tenido respuesta parcial a las 16 semanas o después, o que presente pérdida de la respuesta durante la evolución sin un factor claro demostrable para la misma que pueda ser controlable, se deberá valorar el cumplimiento adecuado de la terapia en forma integral. Si no existen fallos en el cumplimiento se debe valorar optimizar la toma y dosis de las terapias que el paciente está recibiendo y reforzar adherencia. Se debe optimizar la dosis de ustekinumab administrando una dosis única de reinducción de 260-520 mg IV según peso del paciente y dejar con dosis de mantenimiento de 90 mg SC cada 4-6 semanas.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Suspensión de la terapia biológica: En un paciente de bajo riesgo una vez que se alcance remisión clínica profunda, de acuerdo con lo establecido en este lineamiento, se podría considerar suspender la terapia biológica a los 24 meses, la terapia de mantenimiento deberá continuar con azatioprina/metotrexato y vigilancia estrecha del paciente.

Tratamiento para prevención de la recurrencia post quirúrgica

· Vigilancia de la recurrencia: Se debe monitorear la recurrencia postquirúrgica de la EC mediante endoscopia y/o imágenes para detectar tempranamente cualquier signo de recurrencia.

· Uso del puntaje de Rutgeerts: En pacientes con resección previa del íleon terminal, la recurrencia postquirúrgica debe ser reportada endoscópicamente utilizando el puntaje de Rutgeerts mayor o igual a i2.

· Identificación de factores de alto riesgo: Los factores de alto riesgo para recurrencia postquirúrgica incluyen: a. Historia de dos o más resecciones intestinales. b. Edad menor de 30 años. c. Tabaquismo. d. Enfermedad perforante. e. Presencia de granulomas o plexitis mientérica en la pieza quirúrgica.

· Inicio de terapia profiláctica: En pacientes con alto riesgo de recurrencia, se debe iniciar terapia biológica (infliximab o adalimumab como primera línea, y cambio a ustekinumab en caso de fallo previo a anti-TNF). Las dosis y optimizaciones son iguales a lo establecido en este protocolo.

· Endoscopia de control a los 6 meses: Se debe realizar una endoscopia de control a los 6 meses postquirúrgicos y, en caso de detectar datos de recurrencia (Puntaje de Rutgeerts i2 o mayor), se debe optimizar la terapia actual o cambiar de mecanismo de acción según sea necesario.

· Monitoreo de calprotectina fecal: Una calprotectina fecal mayor de 100 ug/g es un indicador de recurrencia postquirúrgica. En caso de elevación de esta antes de los 6 meses, se debe adelantar la evaluación endoscópica en busca de recurrencia temprana. Si se demuestra la recurrencia, manejar con respecto a las líneas expuestas en este lineamiento.

· Manejo de enfermedad activa residual: Si el paciente tiene enfermedad activa residual (que no se resecó en la cirugía), se debe continuar el manejo como enfermedad luminal o perianal (según lo establecido en este lineamiento) y seguimiento de recurrencia de acuerdo con lo descrito.

Tratamiento para manifestaciones extraintestinales

1. Los pacientes con manifestaciones extraintestinales (MEIs) y EC deben ser manejados de forma interdisciplinaria.

2. La escogencia de terapia inmunosupresora debe individualizarse y realizarse en conjunto con las especialidades pertinentes, tomando en cuenta la presencia o no de actividad luminal concomitante, otros factores de riesgo de EC y el tipo de MEIs que tenga el paciente.

3. El paciente podría ser candidato a escalar su terapia de forma secuencial según las líneas de tratamiento contempladas en este lineamiento para atender sus MEIs pese a tener remisión de su enfermedad inflamatoria intestinal.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Tratamiento para pacientes con neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal

1. La decisión del uso de terapia inmunosupresora para enfermedad inflamatoria en pacientes con neoplasias activas debe individualizarse y discutirse en conjunto con Oncología Médica y Hematología.
2. Se recomienda el uso de ustekinumab de primera línea en pacientes con historia reciente de neoplasia (< 2 años) y en pacientes con historia previa de linfomas y melanomas.
3. Se contraindica el uso de azatioprina durante una neoplasia activa y por al menos 2 años posterior a alcanzar remisión de la neoplasia. Está contraindicada en linfomas, leucemias, cáncer de piel no melanómico y melanomas.
4. Se recomienda uso de bloqueador solar y valoración dermatológica anual en pacientes con uso crónico de tiopurinas.

Tratamiento para pacientes con Enfermedad de Crohn y embarazo

1. No se indica el inicio de tratamiento con tiopurinas durante el embarazo, con respecto al metotrexato e inhibidores de la JAK están contraindicados en pacientes femeninas en edad reproductiva sin un método anticonceptivo efectivo en embarazo y lactancia.
2. Los biológicos pueden utilizarse e inclusive iniciarse seguramente durante el embarazo, no requieren interrumpirse en el periparto.
3. Los esteroides pueden utilizarse durante el embarazo para el manejo de brotes agudos.
4. La remisión de la enfermedad en la madre es el mejor predictor de una buena evolución en el embarazo y el producto.

Prescripción:

· Adalimumab: uso exclusivo por especialistas en gastroenterología previo aprobación consensuada en sesión de gastroenterología de enfermedad inflamatoria intestinal en el hospital nacional de la red que le corresponda como terapia biológica de primera línea para enfermedad de Crohn luminal que ha fallado a medicamentos LOM correspondientes o como alternativa en pacientes con enfermedad perianal que no pueden recibir infliximab. Se requiere adjuntar la notificación de sospecha de reacción adversa o falla terapéutica, contraindicación o efectos adversos mediante NOTIFACEDRA.

· Infliximab: uso exclusivo por especialistas en gastroenterología, previa aprobación consensuada en sesión de gastroenterología de enfermedad inflamatoria intestinal en el hospital nacional de la red que le corresponda como terapia biológica de primera línea para enfermedad de Crohn perianal que ha fallado a medicamentos LOM correspondientes. Se requiere adjuntar la notificación de sospecha de reacción adversa o falla terapéutica, contraindicación o efectos adversos mediante NOTIFACEDRA.

· Ustekinumab: uso exclusivo por especialistas en gastroenterología, previa aprobación consensuada en sesión de gastroenterología de enfermedad inflamatoria intestinal en el hospital



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr



nacional de la red que le corresponda como terapia biológica de segunda línea en pacientes con enfermedad de Crohn con pérdida de respuesta al infliximab o adalimumab. Se requiere adjuntar la notificación de sospecha de reacción adversa o falla terapéutica, contraindicación o efectos adversos mediante NOTIFACEDRA.

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este lineamiento requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes.

Las consultas serán atendidas por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica mediante correo electrónico gm_df_amt@ccss.sa.cr

OPVB/msm

Cc:

-  Gerencia Médica
-  Archivo