



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Logros y desafíos del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en Chile

Achievements and challenges of the treatment of inflammatory bowel disease in Chile

Jocelyn Slimming[✉]

Gastroenteróloga, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 23 01 2019.
Aceptado: 23 07 2019.

Palabras clave:

Enfermedad inflamatoria intestinal en Chile, logros, desafíos.

Key words:

Inflammatory bowel disease in Chile, achievements, challenges.

RESUMEN

El aumento de la frecuencia de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en Chile, el mejor entendimiento de la patología y los avances respecto a tratamiento, seguimiento y controles ha llevado a que el manejo de ellos sea más complejo. Esto ha hecho evidente la importancia de un enfoque multidisciplinario, la necesidad de exámenes más frecuentes y complejos, y de terapias más costosas. Este enfoque ayuda al mejor control de la enfermedad, con la intención de evitar complicaciones a mediano y largo plazo, pero va asociado a un mayor costo. En Chile ha habido avances y logros, sin embargo, existen muchos desafíos pendientes para lograr un manejo adecuado de ellos.

ABSTRACT

The increase in the frequency of patients with inflammatory bowel disease in Chile, the better understanding of the pathology and the advances in treatments, follow-up and controls has led to a more complex management of them. This has made clear the importance of a multidisciplinary approach, the need for more frequent and complex tests, and more expensive therapies. This approach helps to better control the disease, with the intention of avoiding complications in the medium and long term, but is associated with a higher cost. In Chile there have been advances and achievements, however, there are still many pending challenges to achieve a proper management our patients.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: jocyslimming@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.07.005>
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluye a la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, son un grupo de enfermedades con un curso crónico y cuya edad de debut más frecuente es entre los 20 a 40 años. Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia se ha mantenido estable en los países desarrollados como en Norte América, donde se reporta 6 a 23 casos por 100000 habitantes para enfermedad de Crohn y 8 a 23 casos por 100000 habitantes para colitis ulcerosa, con una alta prevalencia reportándose 98 a 318 casos por 100000 habitantes para enfermedad de Crohn y 139 a 286 casos por 100000 habitantes para colitis ulcerosa. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo la incidencia ha ido aumentando¹. A nivel nacional, pese a distintos esfuerzos por tener un registro y datos precisos, aún no existen estudios epidemiológicos que evalúen incidencia y prevalencia de la EII, pero contamos con publicaciones que han demostrado un aumento en la frecuencia de ellas^{2,3,4}.

El manejo de los pacientes con EII se ha vuelto más complejo. Al debut de la enfermedad la mayoría de los pacientes son jóvenes, en etapa laboral activa y época reproductiva de la vida. Entre un 20 y un 40% pueden presentar manifestaciones extra intestinales que comprometen distintos órganos como articulaciones, ojos, piel y vía biliar dentro de los más frecuentes. Por otra parte, el paciente con EII puede tener complicaciones con potencial riesgo vital como obstrucción intestinal, megacolon tóxico o perforación. Se describe que un 50% en los pacientes de enfermedad de Crohn y 20 a 30% en pacientes con colitis ulcerosa pueden requerir cirugías en algún momento de la evolución de su enfermedad. Se puede presentar compromiso del estado nutricional como consecuencia de la actividad de la enfermedad o por mala absorción asociado a cirugías previas u otras complicaciones intestinales. Por último, por tratarse de una enfermedad crónica que requiere tratamiento para toda la vida, un porcentaje alto de los pacientes presenta compromiso emocional⁵.

Por otro lado hay que considerar que la carga económica que implica el manejo de pacientes con EII es muy impor-

tante. Estudios internacionales calculan que el costo anual por pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa es, en promedio, de alrededor de 9000 USD. Adicionalmente, se ha calculado que del total del costo que implica el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 40% corresponde a costos médicos directos relacionados con el costo en hospitalizaciones, vistas médicas y los medicamentos, y 60% estaría relacionado con costos indirectos atribuibles principalmente a la pérdida de productividad⁶.

En Chile no existen estudios específicos que evalúen el costo anual promedio por paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. Según datos del MINSAL, el costo anual por paciente, solo por concepto de medicamento, sería \$400000 para mesalazina (en dosis de mantención), \$570000 para azatioprina, más de \$7.5 millones para adalimumab y más de \$9 millones para infliximab⁷. Estos costos informados son claramente menores a la realidad de los costos para los pacientes que deben adquirir los medicamentos en farmacias o pagarlos en forma particular donde duplican o triplican los valores de los medicamentos informado por el MINSAL.

Conceptos actuales en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Considerando el aumento progresivo de la frecuencia de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Chile y los costos que esto implica, se hace evidente que debe ser abordado como un importante problema de salud pública.

El enfoque respecto a la evolución, tratamiento y control de la enfermedad inflamatoria intestinal ha tenido un interesante cambio en la última década con aparición de importantes conceptos que es fundamental integrar en el manejo habitual de los pacientes (Tabla 1)⁸. Es necesario revisar estos cambios para entender mejor el manejo actual de los pacientes con EII. Clásicamente se había considerado a la EII una patología crónica que evolucionaba con episodios de crisis y de remisión. Sin embargo, actualmente está ampliamente aceptado el concepto de que son enfermedades que van generando daño progresivo

Tabla 1. Conceptos actuales

Concepto antiguo	Concepto actual
EII evoluciona sólo en crisis	EII es progresiva en un grupo importante de pacientes
Tratamiento estandarizado	Tratamiento individualizado según severidad y pronóstico
Objetivo: Remisión clínica	Objetivo: Curación mucosa
Manejo reactivo, monitorización intermitente	Manejo pro activo, monitorización estrecha

en el tubo digestivo con cada episodio de reactivación y éste daño es más intenso y potencialmente irreversible mientras mayor es el tiempo que demoramos en controlar la inflamación, especialmente en enfermedad de Crohn, por lo que el manejo con estrategias terapéuticas adecuadas es mandatorio.

Dada la heterogeneidad de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal el concepto de realizar tratamiento estandarizado considerando solamente la localización o gravedad de la inflamación ha ido cambiando a tratamientos más individualizados para cada paciente considerando además de la localización y gravedad de la inflamación factores pronósticos que se han ido identificando en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Este enfoque abre la posibilidad a una conducta terapéutica más agresiva con estrategias como *top down*, que se refiere a uso inicial de medicamentos biológicos para inducir remisión, o el *step up* acelerado que se refiere a ir escalando rápidamente a terapia con inmunosupresores y luego biológico según evolución del paciente realizando control y monitorización estricto de la enfermedad y su tratamiento⁹.

En este sentido, surge otro concepto fundamental en el manejo actual de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Antiguamente, la respuesta clínica y ausencia de síntomas era un objetivo aceptable en el manejo de los pacientes con EII. Sin embargo, en la actualidad está demostrado que este objetivo es claramente insuficiente ya que la ausencia de síntomas tiene una muy pobre correlación con la actividad inflamatoria en la mucosa intestinal y es la curación de la mucosa lo que se ha relacionado con el menor riesgo de reactivación, menor riesgo de hospitalización, menor riesgo de cirugía, menor riesgo de neoplasia de colon y recto y mejores scores en encuestas de calidad de vida¹⁰⁻¹⁵. Por lo tanto, el objetivo actual del tratamiento es lograr la remisión clínica y endoscópica. En colitis ulcerosa esto implica la ausencia de diarrea y de sangrado rectal y ausencia o mínimas lesiones en la colonoscopia definido en forma objetiva por *score* de Mayo endoscópico de 0 o 1, y en enfermedad de Crohn, ausencia de dolor abdominal, diarrea y ausencia o resolución de úlceras en la ileocolonoscopía o resolución de los hallazgos de inflamación en estudios de imágenes adecuados para evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn cuando ésta no es evaluable con examen endoscópico como ocurre en la enfermedad perianal o cuando hay compromiso exclusivo de intestino delgado¹⁶. Este concepto llamado tratamiento según objetivo o *Treat to Target* lleva implícita la necesidad de ser proactivos en la búsqueda de la inflamación de la mucosa más que ser reactivos a la aparición de las manifestaciones clínicas y por lo tanto a realizar exámenes endoscópicos o de imágenes más frecuentes. En este punto cabe destacar los esfuerzos que se han hecho por identificar exámenes de laboratorio de bajo costo y poco invasivos que se correlacione con la inflamación mucosa con el fin de no realizar exámenes invasivos

o costosos frecuentes. Actualmente, en la práctica clínica, el uso de la proteína C reactiva como marcador de inflamación sistémica y de la calprotectina como marcador de inflamación de la mucosa son los más utilizados¹⁷. Aun cuando la normalización de estos parámetros no es un objetivo de tratamiento, se están configurando como una potencial guía, asociado a la actividad clínica, para tomar decisiones respecto a escalar terapia, como ha sido publicado en el estudio CALM¹⁸, en pacientes con enfermedad de Crohn.

LOGROS Y DESAFÍOS

Tomando en consideración lo expuesto, se hace evidente que el manejo de los pacientes con EII es cada vez más complejo, requiriendo evaluación y control por distintos especialistas, exámenes endoscópicos y de imágenes, exámenes de laboratorio frecuentes, en ocasiones más complejos y no cubiertos por los seguros de salud. Asimismo, acceso a medicamentos que pueden ser de muy alto costo, por lo que existen importantes desafíos actuales y futuros en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Chile y el cual debe ser liderado y motivado por los médicos que tratamos a estos pacientes.

En este sentido, y con la intención de lograr un diagnóstico precoz y manejo adecuado de los pacientes, el primer desafío es lograr la presencia de especialistas en todo el país con interés en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y la creación de unidades o programas de EII en hospitales públicos terciarios, hospitales institucionales y en clínicas privadas.

El estándar de cuidado para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a nivel internacional, y ya se ha implementado en algunas instituciones a nivel nacional, es en unidades o programas de EII. Estas unidades deben contar con especialistas y sub especialistas involucrados en el manejo de estos pacientes, siendo los gastroenterólogos los que lideran el equipo. Según el *Standards for the Healthcare of People who have Inflammatory Bowel Disease (IBD)* del Reino Unido¹⁹, las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal deberían contar con gastroenterólogo, coloproctólogo, enfermera, nutriólogo dedicado a gastroenterología, anatomopatólogo y radiólogo, y tener la posibilidad de realizar interconsulta cuando el paciente lo requiera, a psicólogo, reumatólogo, dermatólogo, oftalmólogo, hepatólogo y nutricionista. Además, en estas unidades se deben realizar reuniones clínicas periódicas donde participen todos los miembros del equipo, para la discusión de casos clínicos complejos, revisión de literatura y unificar conceptos entre otras actividades. También se hace referencia a la importancia de contar con base de datos local que registre a todos los pacientes que se controlan en la institución.

En estas unidades, la enfermera cumple un rol fundamental, debido a que es el primer nexo de los pacientes con la unidad, vela por la continuidad en el manejo, educación, pesquisa precoz de descompensaciones, complicaciones, aparición de manifestaciones extra intestinales entre otras actividades clínicas. Realiza el seguimiento de los pacientes con terapia biológica, asegurando su administración y controles en tiempos oportunos. Además tienen un rol administrativo apoyando al equipo médico con la recolección de los antecedentes del paciente para el ingreso a Ley Ricarte Soto y en generar y mantener actualizada la base de datos de los pacientes. Está demostrado que la incorporación de una enfermera en la unidad o programa de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tiene un impacto positivo en varios aspectos del manejo de ellos y disminuye los costos en salud asociados a esta enfermedad^{20, 21}.

En relación al tratamiento, sabemos que los medicamentos utilizados para el manejo a largo plazo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, entre los que se incluyen los 5-asa, inmunosupresores como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato y las terapias biológicas constituyen un gasto económico relevante para los pacientes.

Es importante destacar que los corticoides no se incluyen en este grupo debido a que son medicamentos que debemos utilizar sólo para inducir la remisión. El tratamiento prolongado o recurrente con corticoides no está indicado ya que presentan efectos secundarios de riesgo y no tienen beneficios a largo plazo. Dado que son medicamentos de bajo costo y de fácil accesibilidad, algunas veces se tienden a usar como terapia prolongada, pero esa conducta es un manejo inadecuado por lo que el siguiente gran desafío que tenemos es lograr acceso universal a los pacientes a todas las terapias disponibles.

La Ley Ricarte Soto es un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo, que posee una Cobertura Universal. Otorga protección financiera a todos los usuarios de los sistemas previsionales de salud: FONASA, CAPREDENA, DIPRECA e ISAPRES, sin importar su situación socioeconómica. Según la Ley, el umbral para considerar un medicamento de alto costo es cuando éste supera los \$2.418.399 al año, según el análisis económico realizado por el MINSAL; por lo que los únicos medicamentos utilizados en enfermedad inflamatoria intestinal que califican para ingresar a la ley son los medicamentos biológicos²².

En el año 2017 se logró el ingreso de la enfermedad de Crohn a la Ley Ricarte Soto (Ley 20.850), en el segundo decreto. Según el protocolo, está cubierto el tratamiento con infliximab o adalimumab para los pacientes con enfermedad de Crohn grave refractaria a tratamiento habitual y para pacientes con

enfermedad de Crohn peri anal con fístulas complejas²³. Este fue el primer paso, sin embargo, hay que precisar que, pese a todos los esfuerzos realizados y por temas de presupuesto, no todas las indicaciones de terapia biológica para pacientes con enfermedad de Crohn fueron incluidas en el protocolo. En consecuencia, todavía hay un desafío pendiente en este punto para lograr incluir todas las indicaciones y además incluir nuevas terapias biológicas como certolizumab pegol y ustekinumab que no fueron aprobadas en el tercer decreto de la ley pese a su postulación y evaluación favorable²⁴.

En el 2019 se incorporó, en el cuarto decreto de la Ley Ricarte Soto, el tratamiento con infliximab para pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a corticoides y el tratamiento con adalimumab o golimumab para pacientes con colitis ulcerosa refractarios a tratamiento habitual, lo que consideramos un nuevo avance²⁵.

Con el ingreso de la enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerosa a la Ley Ricarte Soto hemos logrado que la mayoría de los pacientes que tienen la indicación de terapia biológica puedan acceder a esta, pero este beneficio se podrá hacer efectivo en la medida que los médicos que tratamos a estos pacientes seamos proactivos respecto al control de la enfermedad y respecto a la postulación de los pacientes. A enero 2019 los pacientes aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn por Ley Ricarte Soto eran alrededor de 330 de los cuales el 85% son pacientes de la Región Metropolitana y sólo un 15% son pacientes de todas las otras regiones del país. Si bien es posible que exista alguna variación de la frecuencia de la enfermedad por regiones, esto no explica la diferencia encontrada ya que, según el último censo, el 40% de la población de Chile reside en la Región Metropolitana y el 60% en el resto de las regiones, por lo que es probable que en regiones no estemos llegando de forma adecuada a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y éste es un desafío pendiente.

Si bien es un gran logro tener acceso a las terapias biológicas para nuestros pacientes, el desafío que tenemos por delante es lograr el acceso de todos los pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal a exámenes de sangre, deposiciones, endoscópicos y de imágenes y en tiempos adecuados desde la sospecha clínica. Una vez hecho el diagnóstico, contar con todas las alternativas terapéuticas disponibles para el adecuado manejo de ellos. Para cumplir esta meta nuestro trabajo está enfocado en lograr que la enfermedad inflamatoria intestinal ingrese al AUGE-GES. Esta conducta es beneficiosa para el paciente y además es una estrategia eficiente mirada desde el punto de vista de Salud Pública debido a que un diagnóstico precoz y tratamientos adecuados para el manejo de la carga inflamatoria es lo que se requiere para el mejor control de todas las complicaciones asociadas a esta enfermedad.

SÍNTESIS

En suma, dado el conocimiento actual respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal, su tratamiento y seguimiento, es fundamental una mirada multidisciplinaria del paciente con trabajo en equipos, programas o unidades de enfermedad inflamatoria

intestinal. Este enfoque nos permite ser pro activos en el control y seguimiento de los pacientes y actuar en forma precoz, adelantándonos a las complicaciones con la intención de lograr la remisión clínica y endoscópica lo que se relaciona con mejores resultados e incide en una mejor calidad de vida para los pacientes.

Declaración conflicto de intereses
No tengo conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siew C Ng*, Hai Yun Shi, Nima Hamidi, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-78.
2. Quintana C, Galleguillos L, Benavides E, et al. Clinical diagnostic clues in Crohn's disease: a 41-year experience. *Gastroenterol* 2012; 2012: 285475.
3. Figueroa C C, Quera P R, Valenzuela E J, et al. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. *Rev Med Chil* 2005; 133: 1295-1304.
4. Simian D, Estay C, Lubascher J. Et al. Inflammatory bowel disease. Experience in 316 patients. *Rev Med Chil* 2014; 142: 1006-1013
5. Mikocka-Walus A1, Knowles SR, Keefer L, et al. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Mar; 22(3):752-62.
6. Jean L, Audrey M, Beauchemin C, et al. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 13;2018:7439730.
7. Minsal.cl. (2019). [online] Available at: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/Informe-colitis_ulcerosa.pdf [Accessed 16 Aug. 2019].
8. Jong Pil Im, Byong Duk Ye, You Sun Kim, et al. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med* 2018;33:28-35.
9. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:351-361.
10. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88-95.
11. Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1634-1640.
12. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1082-1092.
13. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-468.
14. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepato* 2014;12:414-422.
15. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
16. 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.
17. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1275-1285.
18. 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*. 2017; 390: 2779-2789.
19. Build an IBD team | Crohn's & Colitis UK [Internet]. *Crohnsandcolitis.org.uk*. 2019 [cited 16 August 2019]. Available from: <https://www.crohnsandcolitis.org.uk/healthcare-professionals/build-an-ibd-team>
20. Hernández-Sampelayo, Paloma. Montserrat Seoane Lorena Oltra. Contribution of nurses to the quality of care in management of inflammatory bowel disease: A synthesis of the evidence. *Journal of Crohn's and Colitis*. (2010)4, 611-622.
21. C. Sack V.A. Phan R. Grafton. A chronic care model significantly decreases costs and healthcare utilisation in patients with inflammatory bowel disease *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 302-310.
22. Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional. (2019). DTO-47 06-MAR-2018 MINISTERIO DE SALUD - Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional. [online] Available at: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1115880> [Accessed 16 Aug. 2019].
23. Minsal.cl. (2019). [online] Available at: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Protocolo-E-Crohn-DIAGRAMADA-06062018.pdf> [Accessed 16 Aug. 2019].
24. Minsal.cl. (2019). [online] Available at: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/Informe-Crohn.pdf> [Accessed 16 Aug. 2019].
25. Minsal.cl. (2019). [online] Available at: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/20.-10072019-Protocolo-CUlcerosa_FINAL.pdf [Accessed 16 Aug. 2019].