

Programa piloto para pacientes beneficiarios de Fonasa, que padecen Esclerosis Múltiple. Tratamiento con Inmunomoduladores en el Sistema Público de Salud de Chile. Informe del primer año, 10 de julio 2008-30 de Junio 2009

Pilot national treatment program for Multiple Sclerosis patients belonging to the public health care system of Chile (FONASA) with immunomodulating disease-modifying therapies.
First year report from July 2008 to June 2009

Jorge Nogales-Gaete^{1,2,3}, Rodrigo Aracena C.^{1,2,3}, Paula Agurto M.^{1,2}, Sergio Cepeda Z.^{2,3}, E.U. Claudia Figueroa R.², Ps. Carola González E.^{1,2}, Dolores Tohá T.⁴, Q.F. Soledad del Campo U.⁵, Rodrigo Salinas R.⁴, E.U. Verónica Medina U.⁶, David Sáez M.^{2,3}, René Meza F.^{2,3}, Alfonso Riquelme G.^{2,3}, Gonzalo Arcos-Bustos^{2,3}, María Cristina Martínez T.^{2,3}, Gladys Godoy R.^{2,3}, Roxana Peralta D.^{2,3}, María Lorena Acevedo G.^{2,3}, Teresa Castillo-Cárdenas^{2,3}, Pablo Salamanca C., Claudio Eloiza C.^{2,3}, E.U. Viviana Herrera C.²

¹ Centro de Referencia Nacional para el Programa Piloto.

² Servicio de Neurología Complejo Asistencial Barros Luco (CABL) SSMS.

³ Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

⁴ Secretaría Técnica para las Garantías Explícitas de Salud (GES), Minsal.

⁵ Departamento de Diseño y Desarrollo de Procesos Asistenciales (DIREDA), Minsal.

⁶ Departamento de Comercialización, Fonasa.

E.U.: Enfermera Universitaria

Ps.: Psicóloga

Q.F.: Químico Farmacéutico

Conflicto de intereses: El autor principal de este informe no ha dado conferencias ni trabajado para compañías farmacéuticas, no obstante ha aceptado invitaciones a congresos de la especialidad y recibido apoyo para la impresión de material educativo, sin intervención alguna en la línea editorial, de los siguientes laboratorios: Abbott, Bayer, Biogen, Merck, Schering y Teva.

Correspondencia:

Jorge Nogales-Gaete

E-mail: jnogales@ctcinternet.cl

Executive Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system. It is manifested in the young adult who presents at the beginning alternation between transient neurological dysfunction and normality, followed by a progressive level of disability. MS affects the quality of life in the young adults in their full productive and creative age limiting not only in their personal lives but also affects to the whole society in terms of “dreams and life projects”. Besides, this illness also influences the family group who has to assume progressively the help and care for the patient. In healthcare aspect MS implies intensive and progressive resources.

In Chile, although we don't have epidemiological studies that indicate which is the MS prevalence it exist a projection that states 14 per 100.000 inhabitants. Considering a population of 16.5 million of inhabitants our expectative of patients with MS is of 2310 cases in our country.

The MS immunomodulating injectable disease-modifying therapies are of high cost and were not available in a regular way in the state health care system of Chile (FONASA) that attends the 70% of the population; the other 30% has different private health insurances. In 2008 the ministry of health decided to initiate and pilot (exploratory) program which had a great meaning and impact concerning to start offering immunomodulating therapies to relapsing remitting MS, for patients belonging to FONASA system.

The pilot program was thought with a double mission, on the one hand to achieve that a very limited group of MS patients belonging to FONASA system (80 cases) from all over the country had access to immunomodulating injectable disease-modifying therapies of high cost in a regular way. The second objective was to obtain clinical and epidemiological information which let us to evaluate the clinical and administrative obstacles generated by the incorporation of this treatment in the public health net. As the effectiveness of this treatment has been very well documented it wasn't considered as an objective in this program.

The chosen number of 80 cases to be treated in the first year of the pilot program (June 2008-2009) wasn't related to any study methodology, special sample o literature review conclusions, it was just determined by the relation of maximum amount of the available economical resources assigned at the starting of this initiative. In that moment the dilemma was to wait for more resources or simply to take the opportunity and push forward making progress in the daily hard working routine. Probably the 80 cases represent 10% of the relapsing remitting MS cases, belonging to FONASA system, with classic indication to treat with immunomodulating therapies (non progressive forms with EDSS < 7).

The pilot program has been fulfilled successfully for the 80 cases during the first year. At the present (December 2009) there are 110 patients in treatment from Arica to Punta Arenas what means we have advanced in a significant way not only in the patient's treatment but also in the territorial equity access in a long but very centralized country. Taking as reference Santiago the capital of the country, Arica is 2069 kilometers in the northern boundary and Punta Arenas is 3115 kilometers in the south.

The first criteria used to choose the patients to be admitted in the program not only answered to effectiveness and safety purposes, proper of any kind of treatment, but also gave an ordered and sensible offer of a place which were presumably insufficient. With this protocol the 100% of the patients who were able to fulfill the inclusion criteria could enter to the program.

For this program we made the option for the institutional administration of the injection treatment directly observed having in the mind the objectives of: preventing that it was just the selected beneficiary who received the treatment and monitor the adherence and adverse effects. The administrative modality was determinant in the chosen MS disease-modifying drug. The selected one for this particular stage of this exploratory program was interferon beta (IFN β)-1a (Avonex) 30 mg considering similar effectiveness

to other drug and administration once weekly. This also let us, in this institutional administration model, to interfere the less possible the patient's life and adequate progressively the national public health net.

This program means a significant advance in the access equity to a treatment of high cost. In the 86% of the cases who qualified the month economical income of the family group is less than the amount required to pay a month of treatment so their access to treatment would be impossible through other means.

The national reference center has carried out the tasks of selecting and evaluating all the patients for treatment, monitoring their evolution and defining any failure in the treatment. The clinical epidemiological basal data obtained is unprecedented information in our country probably being the most numerous group of patients with MS whose evaluation had been done by the same team and with a rigorous protocol in common. The information considered: general demographic data, clinical data, neurological exams, photographic record of security and diagnosis exams. The sample was evaluated through diverse scales: EDSS, Multiple Sclerosis Functional Composite, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple, Sclerosis, Fatigue Severity Scale, Profile of anxiety and Mood States, and Labor or Productivity Impact.

The success in the first year of the exploratory program has allowed us to make progressive arrangements to extend the access criteria and decentralization the clinical process. In the second year we have achieved to advance in an increase in the amount of new 100 places for treatment, so that, more than 100% of the original places. The new challenges are now to improve the access in the diagnosis exams MRI and the differential diagnosis of MS.

The independent perseverant and positive push and work done by the patients associations has helped and supported the MS pilot program though completely different ways putting in agenda of the communication media and political authorities the MS problem.

As a result of this Pilot MS treatment program, patients requests and public health authorities decisions, by the end of 2010, by law "relapsing remitting MS" will be part of the explicit guarantees national program (GES-AUGE) considering unlimited amount of places for treatment, including all the first-line MS disease-modifying drugs, symptomatic treatment, rehabilitation and psychological support.

Caracterización Clínica de la Esclerosis Múltiple

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una afección crónica del sistema nervioso central (SNC) que afecta preferentemente a jóvenes y personas de edad media de la vida, que puede evolucionar con distinta velocidad hacia grados diversos de discapacidad neurológica motora y cognitiva, provocando en algunos pacientes un gran impacto personal, familiar, social, económico y laboral. Aún cuando la evolución natural de la discapacidad en la EM es impredecible para cada caso en lo particular, se ha consignado que la mediana para alcanzar el nivel 3 (discapacidad leve a moderada) en la escala de discapacidad ampliada EDSS de Kurtzke es de 7,7 años y el nivel 6 (discapacidad marcada) de 15 años (Figura 1).

La patología de la EM se caracteriza por alteraciones del cerebro y médula espinal, inicialmente inflamatorias dispuestas característicamente en forma de placas múltiples situadas en la sustancia

blanca, pero con una alteración funcional difusa que excede dichas lesiones. Las placas consisten en zonas de infiltración linfomonocitaria inicialmente perivascular y luego parenquimatosa, seguida de desmielinización y gliosis astrocitaria, asociada a un importante componente degenerativo axonal, todo lo cual se traduce en enlentecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa a nivel central.

La razón por la cual se inicia este proceso es desconocida, pero se presume que participan varios factores, planteándose que se trata de una enfermedad inmuno mediada que ocurre en individuos genéticamente susceptibles o predispuestos, que interactúan con algún agente ambiental presumiblemente viral.

Manifestaciones Clínicas

La expresión clínica del bloqueo de la conducción nerviosa en la EM es polimorfa, afectando de forma aislada o combinada, sea en el inicio o curso evolutivo cualquier función del SNC: motora, sensitiva, visual, equilibrio, control esfinteriano, etc, en forma aislada o combinada (Tabla 1).

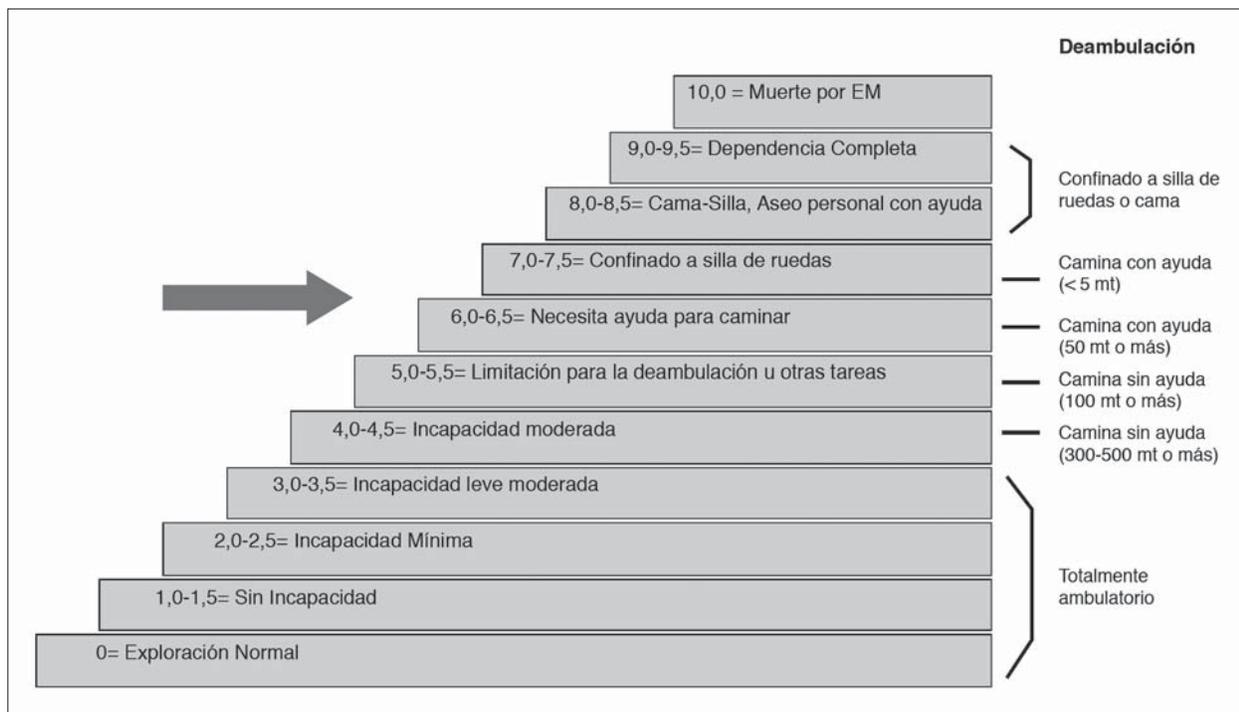


Figura 1. Esquema de la Escala de Discapacidad EDSS de Kurtzke.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la EM: frecuencia de presentación de alteraciones al inicio de la enfermedad y a lo largo de ella		
	% al inicio de la enfermedad	% en cualquier momento de la enfermedad
Alteración Cognitiva	<5	70
Depresión	<5	25-54
Cefalea	<10	30
Fatiga	20	80
Neuritis óptica	16	65
Diplopia		
	III raro	raro
	IV raro	raro
	VI 3	10
Oftalmoplejia Internuclear	17	30
Nistagmo	20	85
Vertigo	4-14	5-50
Disfagia	2	10
Disartria	2	50
Ataxia de la marcha o tronco	18	50-80
Signo de L'Hermitte	3	30
Alteración sensitiva	30-50	90
Paresia		
extremidades superiores	10	90
extremidades inferiores	5	22
Hemiplejia	2	9
Espasticidad	10	90
Alteraciones vesicales	3-10	80
Alteración intestinal		
Constipación	20	70
Incontinencia	raro	20-50

*Modificado de: Donald W Paty, George C. Ebers, Chapter 5 Clinical Features. En: Donald W Paty, George C. Ebers, editores. Multiple Sclerosis, Philadelphia: F.A Davis Company; 1998: 155-158

Brote

Un elemento central para caracterizar la EM es la identificación de la presencia de una unidad de expresión clínica denominada brote, que corresponde a las manifestaciones o evidencias de disfunción neurológica debidas a EM, con comprobación objetiva y que duran más de 24 horas y que ocurren en ausencia de intercurencia febril (Figura 2).

Modalidades evolutivas

La forma como las alteraciones neurológicas se expresan en el tiempo, en base a la presencia de brotes con remisión total o parcial o con progresión, y la existencia de progresión sin identificación de brotes determina algunos patrones o modalidades de evolución clínica de la enfermedad: recurrente-remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y combinaciones (Figura 3).

La modalidad clínica más frecuente (80%) es la recurrente-remitente (RR), en la cual se alternan brotes o recurrencias (expresiones de anormalidad) con remisiones (retorno a la normali-

dad), inicialmente completas para luego de cierta latencia empezar a acumular alteraciones defectuales.

Las formas recurrentes-remitentes con progresión secundaria se caracterizan por remisiones cada vez más parciales, con discapacidad progresivamente acumulativa. Esta situación clínica tiene correlato imagenológico en el examen de resonancia magnética (RM), el que evidencia una carga lesional importante, con un gran número de nuevas lesiones por año, con un porcentaje significativo de lesiones que se refuerzan con Gadolinio, frecuente presencia de hoyos negros y correlación positiva entre el deterioro funcional y el aumento de la carga lesional. Los hoyos o agujeros negros son lesiones indicadoras de daño axonal crónico, reciben esta denominación por el aspecto hipointenso en la secuencia T1 de la RM.

La modalidad progresiva primaria se caracteriza por la presencia de alteraciones que siguen un curso clínicamente progresivo desde el inicio de la enfermedad por al menos 6 meses, aun cuan-

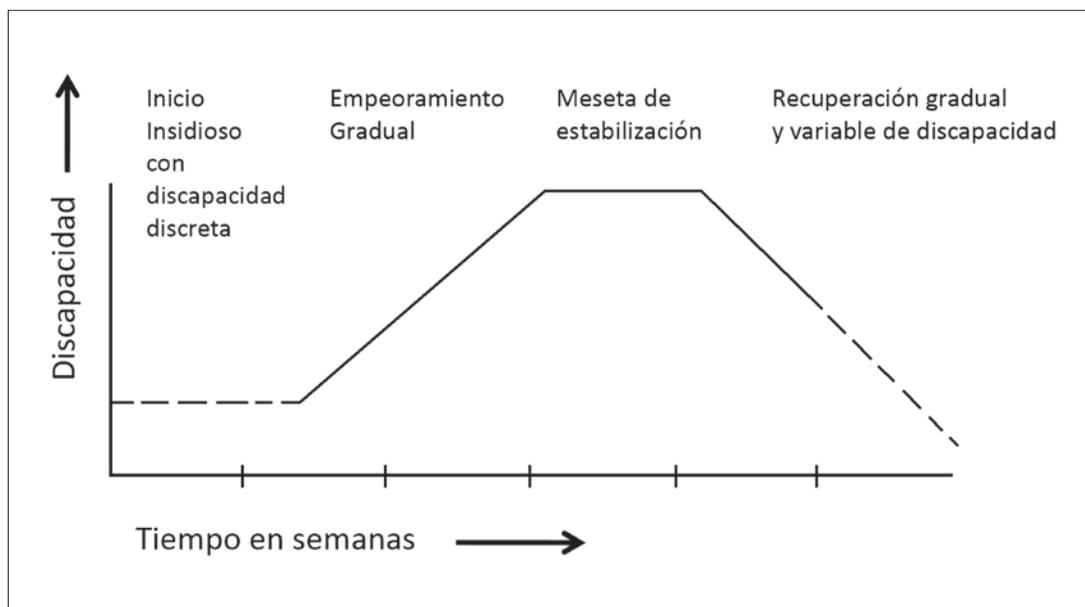


Figura 2. Representación gráfica de un brote. Figura Tomada de Caplan LR and Hollander J. The effective clinical neurologist. Boston, Butterworth Heinemann, 2001.

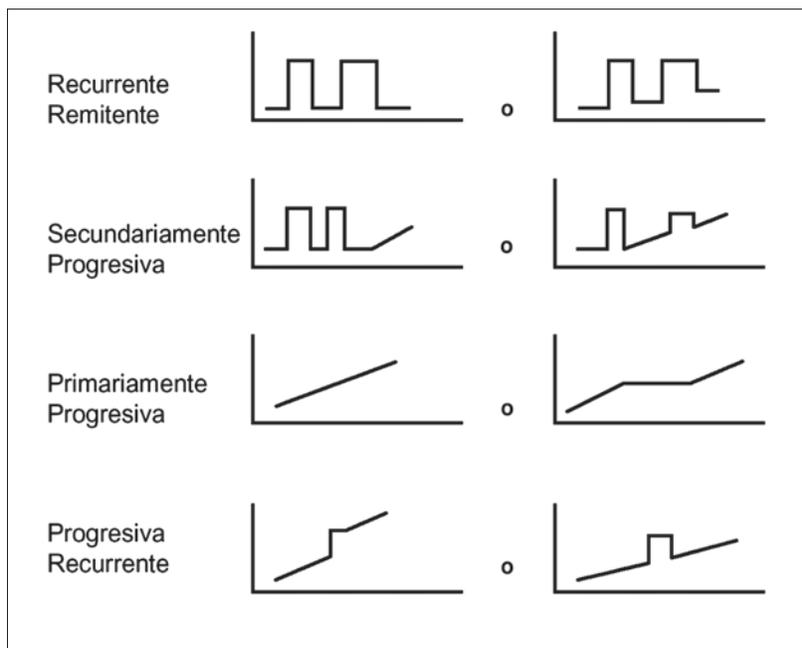


Figura 3. Modalidades evolutivas de la EM, según diagramas de Lublin 1966¹.

do la afirmación adquiere mayor validez luego de 1 ó 2 años de observación. En esta situación no se observan brotes o recurrencias, pudiendo presentarse fluctuaciones menores y períodos de estabilización. Las formas progresivas primarias se caracterizan imagenológicamente a nivel encefálico por carga lesional modesta, lesiones pequeñas no confluentes, escasos focos que se refuerzan con Gadolinio y por presentar a menudo progresión clínica en ausencia de nuevas lesiones en la RM. La localización de las lesiones es preferentemente medular con extensión longitudinal y confluencia de placas con diversos grados de atrofia. La experiencia clínica demuestra que existen todas las transiciones y combinaciones posibles entre las distintas modalidades evolutivas.

La diferenciación de las modalidades evolutivas es un aspecto relevante para definir la conducta terapéutica, ya que las formas progresivas

y en especial la con progresión primaria tienen un patrón de respuesta muy reducido o ausente con los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores disponibles.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EM antes del aporte de la RM fue de gran complejidad y se basó desde Schumacher en 1965 en la constatación clínica de la dispersión de las alteraciones en el tiempo y el espacio. Los signos neurológicos debían indicar claramente dos o más localizaciones, con intervalos y remisiones apropiadas, compromiso preferente de sustancia blanca, afección de inicio entre los 10 y 50 años y adecuada exclusión de otras alternativas etiológicas. La forma de documentar la dispersión en el tiempo y el espacio, que fue inicialmente sólo clínica, se fue complementado progresivamente con exámenes de labora-

¹ Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46 (4): 907-11.

torio que documentan de otra manera el mismo fenómeno.

Con posterioridad al trabajo del Panel Internacional de Expertos sobre Diagnóstico de la EM liderados por Mc Donald en el 2001, se comenzó a formular el concepto del “síndrome sugerente de EM”, es decir una presentación monofásica remitente (no progresiva) o primer episodio clínico de una enfermedad desmielinizante. Esta entidad omite el requisito de constancia clínica de la dispersión en el tiempo (dos o más brotes), admitiendo la eventual ocurrencia de episodios desmielinizantes previos asintomáticos, basados en la identificación de signos de éstos presentes en la RM. Este giro conceptual ha evolucionado progresivamente hasta una entidad conocida como síndrome clínico aislado, que presume ante un primer evento desmielinizante un determinado riesgo de conversión posterior en EM, justificando para todos los investigadores y clínicos una monitorización preferente de estos casos y para algunos incluso un tratamiento profiláctico. Sin embargo, el gran apoyo diagnóstico de la RM en la EM, ha generado una situación de sobre sospecha ante numerosas imágenes “sugerentes” que finalmente no se relacionan con EM.

Tratamiento

Respecto del tratamiento, éste consideró inicialmente tres aspectos básicos, manejo sintomático de las molestias asociadas a la enfermedad, rehabilitación de las diversas disfunciones y manejo de los brotes con corticoides. Desde 1993 existen medicamentos inmunomoduladores calificados por la FDA (*Food and Drug Administration*) de EE.UU., con la aptitud potencial de modificar el proceso patológico y evolución de la EM en su forma evolutiva RR. El positivo balance entre seguridad y efectividad ha determinado el posicionamiento de algunos medicamentos como los interferones beta y el acetato de glatira-

mer con el carácter de primera línea de los inmunomoduladores.

Los ensayos terapéuticos de los inmunomoduladores han demostrado, en distintos tiempos, diversos logros en el control de la enfermedad. Inicialmente éste se expresó en reducción de la tasa de brotes, proporción de pacientes libres de brote, prolongación de la mediana del tiempo al primer rebrote y reducción de los brotes moderados o severos con necesidad de hospitalización y uso de corticoides y reducción de la carga lesional objetivada en RM. Evidencias posteriores mostraron contribución de los inmunomoduladores en la prevención del desarrollo de lesiones hipointensas en T1, reducción del número de lesiones activas (captantes de gadolinio) y de cambios atróficos encefálicos, todo esto indicando un efecto protector axonal.

Con posterioridad, el estudio del efecto de los inmunomoduladores se ha orientado a evaluar el beneficio de su uso, en las etapas “iniciales” o “sugerentes” de la EM, es decir, el tratar el primer episodio desmielinizante, aislado y monofásico, para eventualmente reducir la conversión de este, en una EM formal.

A pesar que ha transcurrido más de una década desde la calificación del primer interferón beta como tratamiento efectivo para la modalidad RR, la incorporación de estos fármacos a los sistemas públicos de salud de los países en desarrollo ha sido lenta. Esto se ha debido principalmente a la discusión e implicancias de tipo coste-utilidad, por el alto costo de este tipo de terapias. Esta discusión, no ha sido exclusiva de los países en desarrollo, el *National Institute for Clinical Evidence (NICE)* del Reino Unido aún en el 2002 expresaba sus reservas sobre estas terapias en el ámbito específico de la costo-efectividad². En el 2001 sólo un 3% de los pacientes del Reino Unido y el 20% de los pacientes de EE.UU. y Europa tenían acceso a estos tratamientos³.

² National Institute for Clinical Evidence (NICE). Technology appraisal guidance no. 32, beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. January 2002. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA032guidance>.

³ Taylor D. Funding medicines for people with multiple sclerosis *BMJ* 2001; 323: 1379-1380.

El impacto sanitario de la EM es de gran envergadura incluso en situaciones de baja prevalencia, por el uso intensivo y progresivo de recursos, situación propia de una enfermedad crónica discapacitante en lo motor y cognitivo, que ocurre en personas con larga expectativa de vida. Por otro lado, el impacto en la calidad de vida en el individuo que la sufre puede llegar a ser catastrófico, limitando el desarrollo potencial laboral y social de adultos jóvenes en plena edad productiva y creativa. Por esto, la progresión de la enfermedad, no sólo afecta al individuo sino trasciende al grupo familiar que debe reorientar su actividad al cuidado y asistencia del paciente. Según algunos investigadores los costes intangibles y sociales de la enfermedad, pueden llegar a representar hasta siete veces los costos sanitarios directos, análisis que permite advertir la enorme carga que representa esta enfermedad directamente para cada individuo y por cierto que mejora la evaluación de eficiencia y relación coste-utilidad de los tratamientos inmunomoduladores disponibles, ya acreditados en términos de eficacia y efectividad⁴.

Programa piloto de tratamiento con inmunomoduladores

Introducción

Al cumplirse un año de la puesta en marcha de este programa, el presente informe resume su origen y situación actual.

El "programa piloto" fue diseñado bajo la autorización de los ministros de salud Dra. María Soledad Barría I. y Dr. Álvaro Erazo L. y el Director del Fonasa, Dr. Hernán Monasterio I. La conducción e iniciativa corresponde a la Dra. Dolores Tohá y el Dr. Rodrigo Salinas de la Secretaría

Técnica para las Garantías Explícitas de Salud (GES) del Ministerio de Salud (MINSAL), con la colaboración de la Sra. Verónica Medina, para los aspectos dependientes del Fondo Nacional de Salud (FONASA). Posteriormente, se incorporó la Dra. Q.F. Soledad del Campo del Departamento de Diseño y Desarrollo de Procesos Asistenciales (DIREDA) del Minsal.

Para su elaboración el Minsal consultó a: clínicos e investigadores con experiencia clínica en el tema, expertos en gestión de red de hospitales públicos, representantes de universidades, sociedades científicas, clínicas privadas y pacientes.

Dado que el tratamiento tenía como población destinataria a beneficiarios de FONASA institucionales, los encargados de coordinar esta tarea a nivel Minsal buscaron la participación de equipos clínicos, que además de conocer actualizadamente el tema, tuvieran experiencia en las formas de trabajo de establecimientos hospitalarios del sector público. Esta última mirada fue central para la incorporación al equipo de trabajo Minsal-Fonasa del Dr. Jorge Nogales-Gaete, Jefe del Servicio de Neurología del Complejo Asistencial Barros Luco (CABL), y a la vez de Profesor titular-director del Departamento de Neurología Sur de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y Vicepresidente del LACTRIMS⁵. Luego cuando el servicio de neurología del CABL fue encargado como centro de referencia se convocó al Dr. Rodrigo Aracena, miembro estable del equipo del servicio de neurología del CABL y Depto. de Neurología Sur.

Objetivos

El programa piloto fue concebido con una doble misión, por un lado lograr que un determinado número de pacientes con Esclerosis Múltiple beneficiarios del FONASA, de todo el país,

⁴ Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JM, Gamero-García MA, et al. Eficacia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía. *Rev Neurol* 2004; 39 (1): 1-6. Izquierdo G, Medina Redondo F. Interferón beta en la esclerosis múltiple. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. *Pharmacoeconomics* 2005; 2: 2-29.

⁵ (LACTRIMS: *Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* - Comité Latinoamericano para la Investigación y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple).

tuvieran acceso a tratamiento con un fármaco inmunomodulador de alto costo, en forma mantenida. El segundo objetivo fue obtener información clínica y epidemiológica que permitiera advertir las barreras y facilidades clínicas y administrativas generadas en la incorporación de este tratamiento en la red pública. Existen algunas particularidades de la EM que no permiten extrapolar directamente de otras experiencias de tratamientos similares: se trata de una enfermedad crónica, que requiere tratamiento permanente que evoluciona inicialmente en brotes entre los cuales el paciente puede estar asintomático y que puede responder o no al tratamiento, requiriendo de ajustes de optimización de tratamiento.

La efectividad del tratamiento ya está largamente documentada, así que no fue considerada como un objetivo a demostrar por este programa.

El número de 80 casos a tratar en el primer año de este programa, no se relaciona con ninguna metodología de estudio o de muestreo y sólo estuvo determinado por corresponder al monto máximo de recursos económicos disponibles para asignar al comienzo de esta iniciativa. En ese momento la disyuntiva eran esperar iniciar el programa cuando la cobertura de éste fuese mayor, respecto de un 100% teórico basado sólo en presunciones o acoger la oportunidad concreta del inicio del programa evitando la incertidumbre de algún cambio de prioridades sanitarias, reasignación de recursos ante un imprevisto nacional u otro imponderable. Es decir la disyuntiva era esperar por una “perfección” ni siquiera bien acotada en prevalencia o atrapar la oportunidad y avanzar haciendo el camino al andar.

Aproximación de la demanda

De acuerdo a los objetivos del programa, se configuró una metodología de trabajo. El primer problema a resolver fue cómo enfrentar una

previsible mayor demanda por tratamiento que la oferta de cupos del programa. Aún cuando no existen datos epidemiológicos formales sobre la prevalencia de la EM en Chile, el número de 80 tratamientos representaría aproximadamente sólo el 10% del universo teórico. Esta estimación de casos se basa en la proyección a partir de un estudio realizado por el Dr. Ramiro Fernández en Punta Arenas⁶, localidad que para esta enfermedad podría tener sesgos positivos generados por su latitud distante del Ecuador y el origen de su población, con importantes inmigraciones europeas caucásicas (condiciones que se asocian a mayores tasas de prevalencia de EM) y comportamiento insular (condición que favorece el conocimiento de los casos de EM por los neurólogos locales). Por estos antecedentes podemos levantar la hipótesis que la tasa de trabajo propuesta representa un valor próximo al techo de proyección.

La Tabla 2 resume la proyección de casos para todo Chile, a partir de la estimación de prevalencia antes comentada.

La presunción asume los siguientes supuestos: con la tasa de 14 por 100.000 habitantes tendríamos aproximadamente 2.310 casos de EM en el país, asumiendo que el 70% es beneficiario del FONASA, el grupo se reduce a 1.617. De éstos, al menos el 70% (1.131 pacientes) debería ser formas recurrentes-remitentes, sin progresión, que son las que tienen indicación formal de tratamiento con inmunomoduladores. Finalmente, el 70% de este último grupo (792), probablemente tiene un nivel de discapacidad que aún se beneficiaría de los inmunomoduladores. Por tanto, los 80 cupos corresponden aproximadamente al 10% de los pacientes que, siendo beneficiarios de FONASA, tienen potencial indicación de tratamiento inmunomodulador.

Esto generó la necesidad de racionalizar y optimizar el empleo de los recursos terapéuticos,

⁶ Fernández R. Esclerosis Múltiple en la Región de Magallanes – Chile, Extremo Austral del Continente EN: Arriagada C., Nogales-Gaete, J. Edit. Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-panamericana, Segunda Edición, New York, Demos Medical Pub. 2008, pp 229-236.

Supuesto	Número de casos	%
- Tasa 14/100.000 (pobl. 16,5 millones)	2.310	100,0
- 70% sector público	1.617	70,0
- 70% forma R-R	1.131	49,0
- 70% fuera de silla de ruedas	792	34,3

en una situación de potencial demanda mayor a los cupos disponibles para tratamiento.

En este escenario, para seleccionar los casos a tratar dentro de este último grupo (de 800 casos potenciales), se optó por un criterio marco general de preferir aquellos casos que estuviesen en condiciones de lograr la mejor respuesta potencial y de mayor impacto posible, para evitar progresión y discapacidad y a la vez con el menor riesgo de efectos adversos. El segundo objetivo fue cautelar la equidad de acceso seleccionando a quienes no habían accedido a esta modalidad de tratamiento hasta ese momento.

Criterios de selección del fármaco

Antecedentes generales

Como es posible apreciar en la Tabla 3 las estrategias terapéuticas en uso y proceso de evaluación para la EM son diversas y numerosas.

La relación entre la evidencia de la eficacia de los diferentes fármacos versus la información pertinente a seguridad y toxicidad permite en este momento (en una situación muy dinámica), definir algunos de los fármacos inmunomoduladores e inmunodepresores empleados en monoterapia, como de primera y segunda línea para el tratamiento de la forma RR de la EM. Por otro lado, existen otras estrategias denominadas de tercera línea o de terapia combinada, para las formas más agresivas de EM, las modalidades evolutivas progresivas de EM y ante falla progresiva de tratamiento y finalmente como cuarta línea están los tratamientos experimentales (Figura 4).

La inmunoglobulina y la plasmaféresis que aparecen como de primera línea en la Figura 4, no son considerados como tratamientos cotidianos y su efectividad está en revisión.

En la selección de los fármacos para este programa piloto los principios generales fueron:

1. Que estuviesen aprobados para su uso en Chile, por el Instituto de Salud Pública (ISP).
2. Que estuviesen aprobados para su uso específicamente en EM, por entidades reguladoras internacionales como la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU (FDA) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
3. Que correspondan a fármacos considerados como de primera línea.

En Chile, los fármacos de primera y segunda línea disponibles en este momento se señalan en la Tabla 4.

Para este programa en específico, se consideraron con similar nivel de efectividad y seguridad a todos los fármacos de primera línea. Los argumentos sobre la relevancia clínica de una eventual mejor efectividad a determinadas dosis y frecuencia de empleo, los problemas de la mayor o menor antigenicidad (para el caso de los anticuerpos anti-interferón) dependiente de los mismos elementos y los efectos secundarios locales relacionados con la inyección, no fueron considerados como centrales en esta etapa del programa piloto.

Las eventuales diferencias entre la eficacia de los distintos interferones, es un tema aún en con-

Tabla 3. Estrategias Terapéuticas en la Esclerosis Múltiple		
Objetivo	Estrategia Terapéutica	
Inhibición Inespecífica del Sistema Inmune	Inmunosupresores	Azatioprina
		Ciclofosfamida
		Ciclosporina
		Metotrexato
		Mitoxantrona
		Deoxipergualina
		Anticuerpos Monoclonales
		Irradiación Linfoide
		Cladribina
		Sulfasalazina
	Inunomoduladores	Linomide
		Inmunoglobulinas EV
		Plasmaféresis
Complejo Trimolecular	Basada en el Antígeno	Copolímero I
		Mielina oral
		Proteína básica de mielina (PBM)
	Basada en el receptor de la célula T (RTC)	Vacunación con péptidos
		Anticuerpos contra RTC
Basada en CMH clase II :	Anticuerpos contra complejo CMH II / PBM	
Linfocitos	Retirada de Linfocitos T activados: Vacunación de células T	
Sistema de Citoquinas	Aumento de Citoquinas antiinflamatorias	Interferones α y β
		TGF- β
		Interleucinas (IL-4, IL-10)
	Descenso de Citoquinas proinflamatorias	Anticuerpo contra TNF α , linfotoxina, IFN γ
		Anticuerpo contra receptor TNF α , IFN γ
Inhibición de la Migración a través de la BHE	Bloqueo de moléculas de adhesión	Ac. contra ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, E-selectina, L-selectina Ligandos competitivos de moléculas de adhesión
	Bloqueo de Quimiocinas	
Inactivación de mediadores de la Inflamación	Anti Radicales Libres	
	Inhibidores de la Sintetasa del óxido nítrico	
	Inhibidores de la conversión del ác. Araquidónico	
	Inhibidores de las metaloproteasas	
	Receptor soluble del Complemento Recombinante (CR1)	
Remielinización	Factores de Crecimiento	
	Trasplantes de células Gliales	
* Tomada de O. Fernández y VE Fernández. Esclerosis Múltiple, Málaga, Fedem. 1998.		

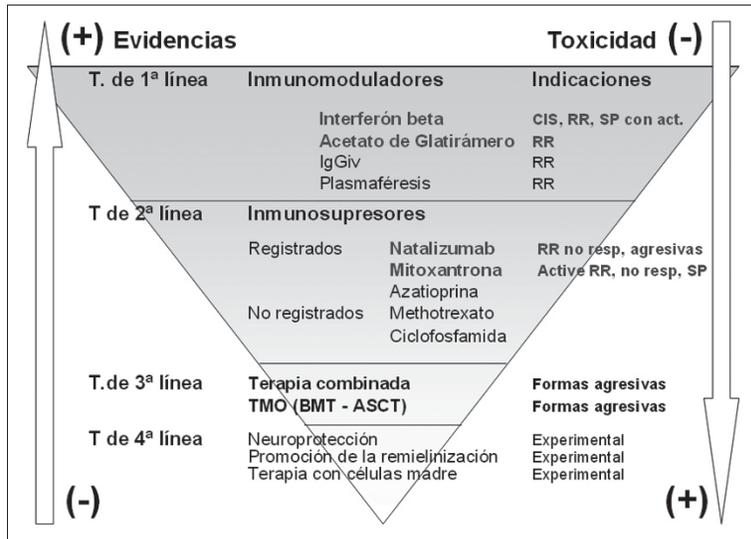


Figura 4. Eficacia y la seguridad-toxicidad de algunas terapias inmunomoduladoras. Tomada de: Fernández O. Tratamiento actual de la Esclerosis Múltiple EN: Arria-gada C, Nogales-Gaete J. Edit. Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-panamericana, Segunda Edición, New York, Demos Medical Pub. 2008, pp 725-779.

troversia. Para algunos, existen estudios definitivos que el uso de dosis mayores de interferón beta-1b son más efectivas que el interferón beta-1a en dosis menores, refiriéndose a EVIDENCE⁷ (*Evidence of Interferon Dose-Response: European North American Comparative Efficacy*). Pero para otros, persisten las dudas considerando los estu-

dios PROOF⁸ (*The Prospective and Retrospective Long-Term Observational Study of Avonex and Rebif*) y QUASIMS⁹ (*The Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy*). En este sentido un comentario de D.W. Wingerchuk, de la Mayo Clinic, en su presentación “Resarch Update: advances relevant to multiple sclerosis treatment” en la

⁷ Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005; 239 (1): 67-74.
Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62 (5): 785-92.
Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29 (9): 2031-48.
Traboulsee A, Al-Sabbagh A, Bennett R, Chang P, Li DK. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC Neurol* 2008; 8: 11.

⁸ Murray TJ. Rationale and design of the prospective and retrospective observational study of Avonex and Rebif (PROOF) for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (1): 25-30.
Minagara A, Murray TJ. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (4): 1049-55.
Boster A, Racke MK. Pharmacotherapy of multiple sclerosis: the PROOF trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (8): 1235-7.

⁹ Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, Koehler J, Japp G, Haller P, et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (1): 67-77.

Tabla 4. Inmunomoduladores modificadores de la enfermedad disponibles en Chile		
Primera Línea	Interferones Beta	Interferón Beta 1-a (Avonex, Rebif)
		Interferón Beta 1-b (Betaferón)
	Acetato de Glatiramero (Copaxone)	
Segunda Línea	Azatioprina	
	Mitoxantrona (Novantrona)	
	Natalizumab (Tysabri) -2010-	

American Academy of Neurology Meeting de Boston 2007 resulta paradigmático de los niveles de certeza que existen al respecto. Wingerchuk al comentar el trabajo de N. Koch-Henriksen (Neurology 2006; 66: 1056-1060), señala: “este estudio, no confirma que el uso de dosis mayores de interferón beta-1b sean más efectivas que el interferón beta-1a en dosis menores, evaluando clínicamente”. Concluyendo, estos resultados introducen una *incertidumbre adicional* a la determinación de la dependencia de la dosis y ruta de administración en respuesta a las terapias con interferón. No dice es el inicio de una incertidumbre, sino que simplemente; agrega incertidumbre (debemos asumir a la ya existente).

La Figura 5, tomada de la publicación de Marrie y Rudick 2006, ilustra el tema de la similar eficacia de los interferones para las formas RR (RRMS)¹⁰.

Consideraciones locales

Atendiendo que todos los fármacos de primera línea disponibles son de administración inyectable, para esta etapa del programa piloto se optó por la administración institucional del fármaco como una manera de cautelar la adherencia al tratamiento, el cuidado de efectos adversos y muy especialmente, garantizar que el medicamento sea recibido por el beneficiario selec-

cionado, considerando la experiencia de venta de medicamentos en el mercado negro, en situaciones similares de entrega gratuita por el sector público de salud, de fármacos de alto valor y acceso restringido (como ocurrió en el inicio del tratamiento para el VIH/SIDA). El control de la adherencia es central en un tratamiento mantenido como este, donde el abandono de tratamiento es la causa más importante de falla de tratamiento.

Considerando además, que es esperable que la necesaria adaptación de la red de salud pública nacional a un tratamiento y enfermedad poco conocidas, funcione mejor con una adecuación progresiva y que en situación de administración institucional, es mejor que el paciente concurra al centro asistencial con menor frecuencia para interferir lo menos posible con su actividad cotidiana, se optó por el fármaco con menor frecuencia de administración semanal, interferón beta-1a. Una externalidad de esta opción fue el menor impacto del volumen de tratamiento en la capacidad de bodegaje institucional a lo largo del país, para este tipo de fármacos que requieren cadena de frío.

La situación de selección centralizada de un sólo fármaco para el inicio de tratamiento, es claramente temporal y en la medida que se superen las consideraciones que condicionan una administración institucional del tratamiento, la opción terapéutica debería incluir a todos los

¹⁰ Marrie RA, Rudick RA. Drug Insight: interferon treatment in multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2 (1): 34-44.

fármacos disponibles y la decisión se debería basar en la ponderación de la evidencia técnica por el médico tratante y las preferencias y características del paciente*.

La experiencia sobre la respuesta a tratamiento indica que ésta es variable (no todos los pacientes responden positivamente, ni todos lo hacen con la misma fortaleza), es cambiante (la respuesta positiva inicial puede declinar en el tiempo) y por el momento es impredecible (no existen indicadores clínicos ni marcadores biológicos para proyectar como será la respuesta caso a caso). Por esto, es necesario asumir desde la partida del programa que con el tiempo se requerirá de los otros fármacos de primera y segunda línea para mantener la continuidad del tratamiento, ante la previsible situación de reemplazo de fármacos por falla de tratamiento o de manejo de efectos adversos (se sugiere ver complementariamente el cuadro 33, página 72).

Selección de pacientes

Considerando la indicación acreditada por la evidencia, la seguridad del paciente y el nivel de oferta de cupos, se seleccionaron como criterios de inclusión en la fase inicial del programa los detallados en la Tabla 5.

La principal causa de falla de tratamiento en el mundo es el abandono, de allí que es importante evaluar condiciones que proyecten problemas de adherencia (Ta-

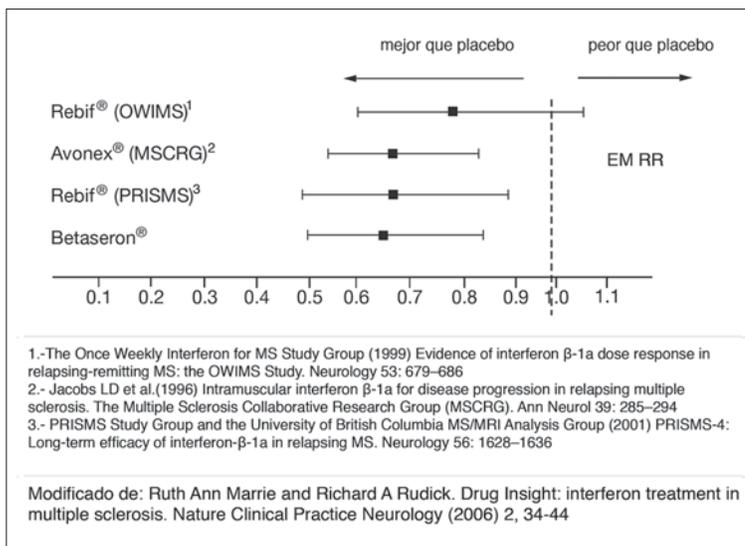


Figura 5. Estudios controlados randomizados de Interferon β en EM. Tasas de brotes anuales.

Tabla 5. Criterios de inclusión	
	Motivo del criterio
Criterios diagnósticos de EM de Mac Donald revisados -2005 *	Define el diagnóstico de la enfermedad, en forma clínicamente definitiva, con aceptable sensibilidad y especificidad.
Formas Recurrente Remitente (RR)	La efectividad del tratamiento con inmunomoduladores ha sido definida para este grupo específicamente.
Caso nuevo sin tratamiento con inmunomodulación	Se prefirió no redefinir casos ya definidos, para evitar controversia de diagnóstico o indicación de tratamiento. Por otro lado, se buscaba favorecer el ingreso de pacientes sin acceso previo.
Un brote en los últimos dos años	Enfermedad clínicamente activa. La EM es de evolución caprichosa e impredecible para cada caso en particular, por eso se optó por no tratar en esta fase del piloto formas naturalmente benignas. Esta opción no desconoce la existencia de progresión por deterioro axonal independiente de brotes.
Inicio de enfermedad desde 2004 (4 años o menos de evolución)	Enfermedad reciente, a mayor tiempo de evolución coexisten otros mecanismos de daño disminuyendo la potencial respuesta a tratamiento.
Tener discapacidad EDSS 5 o menos	Sobre EDSS 7.0 es discutible toda indicación de tratamiento inmunomodulador, en ese nivel el paciente es incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente está confinado a una silla de ruedas y tiene mínima posibilidad de trasladarse a otro lugar. El nivel de 5 fue fijado buscando tener capacidades motoras con diferencia significativa para llegar a 7, tanto por tener un margen funcional significativo que conservar, así como para definir con mayor claridad la falla o ausencia de respuesta a tratamiento (ver Figura 1).
Menor de 50 años	Se ha planteado que la mejor relación de costo efectividad se logra luego de al menos 5 años de tratamiento**, con esta edad se intenta optimizar el tiempo potencial de vida ganado sin o con menor discapacidad.

* Mark Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58(6):840-6.
 ** Mark Izquierdo G, Medina Redondo F. Interferón beta en la esclerosis múltiple. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. Pharmacoeconomics 2005;2:21-29.

* Esto ya ha sido acogido por el proyecto EM-Auge 2010.

bla 6), en ausencia de instrumentos o herramientas clínicas que permitan predecirla.

Seguridad del paciente y respaldo institucional

Dado que el tratamiento requiere monitorización clínica y de exámenes de laboratorio en el lugar de origen del paciente, es importante que exista un compromiso institucional formal a nivel local que asuma este compromiso antes de iniciar el tratamiento. Dentro de los efectos adversos establecidos para los inmunomoduladores se incluye: depresión, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hepatitis, empeoramiento de alteraciones tiroideas. Por esto se establecieron algunos exámenes y evaluaciones clínicas de seguridad como prerrequisito para el inicio del tratamiento y así garantizar que aquellos pacientes que cursan con estas condiciones estén bajo la monitorización clínica adecuada.

El compromiso del médico tratante se expone en la Tabla 7.

Centro de referencia y Flujograma clínico administrativo

Centro de referencia

Dado que uno de los objetivos de este programa es obtener información clínica, epidemiológica y administrativa para políticas públicas, se consideró importante establecer un ente que centralizara el registro y gestión de estos aspectos, así como también que pudiera asumir en el futuro una tarea de capacitación multiprofesional en este

Tabla 6. Criterios básicos para proyectar la adherencia	
Pacientes que quieren el tratamiento	El paciente siempre tiene la primera responsabilidad de la mantención y cumplimiento de tratamiento, si el tratamiento es sólo una inquietud médica, la adherencia probablemente será débil.
Pacientes que entienden la importancia del tratamiento	Los tratamientos crónicos siempre tienen algún grado de molestia, la que es mejor aceptada si se entiende y comparte la indicación, y se conoce el potencial impacto del tratamiento en la evolución de la enfermedad.
Pacientes que han tenido una experiencia sintomática clínicamente definida	En ocasiones las manifestaciones clínicas iniciales de la EM son muy tenues y transitorias, por lo que el paciente no suele asumir la enfermedad ni la necesidad de tratamiento, generando abandono de tratamiento*. Los pacientes abandonan tratamiento principalmente por tres causas: falla de efectividad, reacciones adversas y ausencia de nuevas manifestaciones**.
Si existe el antecedente de drogadicción, el problema debe estar superado	En cualquier condición crónica, la drogadicción activa y sin tratamiento dificulta la adherencia y seguridad del tratamiento.
Si se trata de una mujer en edad fértil, primero se debe asumir que el interferón representa un riesgo para el feto en caso de embarazo y tomar las precauciones que correspondan	No se recomienda el embarazo con este tipo de fármacos, por esto iniciar un tratamiento inmunomodulador sin definir este aspecto genera un riesgo primero de seguridad para el feto y luego de adherencia.
Si existe depresión debe estar en tratamiento	Es un criterio de adherencia y seguridad (riesgo de suicidio).
Si existe una epilepsia, no debe ser refractaria	Es un criterio de adherencia y seguridad (riesgo de empeorar otra enfermedad).
* Nogales-Collao A., De La Huerta E., Nogales-Gaete J. Esclerosis Múltiple: Experiencias y percepciones del paciente, sobre el impacto de la enfermedad en su vida. En: Arriagada C., Nogales-Gaete, J. Edit. Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-panamericana, Segunda Edición, New York, Demos Medical Pub.. 2008, pp 957-965	
** Shabas D, Heffner M. Multiple sclerosis management for low-income minorities. Mult Scler 2005;11(6):635-40.	

Tabla 7. Rol del médico tratante
Primera evaluación de criterios de ingreso, indicar el uso del interferón y presentar el caso para evaluación
Mantener el control del paciente y su tratamiento en una mirada global.
Registro y envío de informes de la condición clínica del paciente con EM en tratamiento, según protocolo.
Asumir explicaciones locales ante directivos de salud y familiares, por la enfermedad y tratamiento.
Solicitar y evaluar exámenes, ante problemas de la enfermedad o del tratamiento.
Gestionar traslados en los casos fuera de la Región Metropolitana
Gestionar la administración del tratamiento a nivel institucional en los casos fuera de la Región Metropolitana

tema. Con esa función se consideró necesario crear un centro de referencia nacional, para este piloto, responsabilidad que fue asignada al Servicio de Neurología del Hospital Barros Luco¹¹. La elección del centro se realizó en base los siguientes criterios: tratarse de un servicio de neurología que es parte formal de la red pública, ser un centro de formación de especialistas de neurología acreditado por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH), tener una reconocida trayectoria en la patología expresada en trabajo clínico, docente y publicaciones, tener testimonio de buena capacidad de gestión clínica administrativa, y finalmente tener experiencia y acreditación internacional en el empleo de escalas de valoración clínica como la EDSS, Escala de Evaluación Funcional Compuesta y Batería Breve de Rao.

La función fundamental de este centro, en esta etapa del programa, es evaluar si los pacientes cumplen o no con los criterios de ingreso al programa, revisar rigurosamente si tienen criterios de exclusión, administrar el fármaco a los pacientes de la Región Metropolitana y realizar un registro de los pacientes que ingresan y sus condiciones. Con este fin, en el centro se crearon o adaptaron instrumentos de seguridad de pacientes como criterios de selección, de consentimiento informado (aprobado por comité de ética local), protocolos de atención e instrumentos de evaluación basal y de respuesta clínica.

La función de evaluar uniformemente el diagnóstico y el cumplimiento de los criterios de ingreso, toma especial relevancia si consideramos que en esta etapa del programa piloto, la oferta de cupos de tratamiento es muy inferior a la eventual demanda. Esto agrega una necesidad clínica, social y ética en transparentar la razón de ingreso o no ingreso al programa, para cada paciente evaluado. La observación por un mismo equipo de cada caso clínico aplicando uniformemente instrumentos de evaluación rigurosos, reduce la variación de la aplicación de los criterios de ingre-

so. En forma adicional, un proceso centralizado de evaluación de ingreso, evita desgastadoras contiendas generadas ante eventuales disparidad de conclusiones por evaluaciones múltiples. En nuestra serie, incluso con este modelo centralizado de trabajo, pudimos observar la ocurrencia del fenómeno de reiteración encubierta de solicitud evaluación, usando distintos canales de referencia cuando la conclusión de la primera evaluación no permitía el ingreso al programa (el detalle de esta situación se expone la página 121, en el punto “Centro de Referencia” de la sección “Propuestas para el segundo año de trabajo”).

Como el diagnóstico de la EM y de la modalidad evolutiva depende de la clínica y no existen marcadores biológicos, esta situación muchas veces es compleja. Antes del apoyo diagnóstico mediante la resonancia magnética existía sub diagnóstico de la EM, hoy el problema es la sobre sospecha diagnóstica ante el frecuente hallazgo de alteraciones inespecíficas en la RM, relacionadas o no con clínica sugerente de EM.

Existen numerosos estudios que ilustran el aporte al diagnóstico y evaluación de pacientes de EM de los centros de referencia, la Tabla 8, tomada de Fleming J.O. “*The diagnosis of multiple sclerosis (MS)*”, American Academy of Neurology Meeting Boston 2007, ilustra algunos de ellos. Entre ellos, destacan los de Birnbaum y de Nielsen, que dan valores de 26 y 32% respectivamente, para la ausencia de confirmación diagnóstica en centros de referencia especializados en EM respecto de casos referidos por neurólogos acreditados. Es necesario hacer notar que esto ocurre en países con alto desarrollo profesional, tecnológico y mayor prevalencia de la enfermedad.

Aun cuando el diagnóstico correcto es siempre fundamental para la atención en toda enfermedad y naturalmente trasciende este programa, consideramos necesario enfatizar algunos aspectos. El cierre del proceso de diagnóstico con una conclusión errada, implica la persistencia de otra enfermedad sin diagnóstico y tratamiento, signi-

¹¹ Servicio de neurología CABL: cuenta con 28 camas propias que acogen 1.000 egresos anuales, realiza 12.000 consultas ambulatorias y cuenta con residencia de urgencia 24 hrs donde se prestan 6.000 atenciones anuales.

Tabla 8. Error en diagnóstico de EM, no confirmación diagnóstica en pacientes referidos a centros de expertos				
población de paciente, médico que refiere	número de pacientes	grupo de expertos	porcentaje en los que el diagnóstico de EM no fue confirmado	Referencia
pacientes con sospecha diagnóstica de EM, enviados a clínica especializada en EM, habitualmente referidos por Neurólogos	358	revisado por neurólogos clínicos especialistas en EM	26%	Birnbaum, 2004*
Pacientes con posible diagnóstico de EM, derivados por neurólogos a un centro de EM para una segunda opinión	377	confirmación de definitiva o probable EM por criterios de Poser, y datos clínicos y de laboratorio	32%	Nielsen, 2005**

* Birnbaum G, Morgan S, Choi T. determining depression in patients with multiple sclerosis. *Neurol.* 2004; 62 (suppl 5): A226

** Nielsen JM, Korteweg T, Barkof F, et al. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol.* 2005; 58:781-783

fica además la iatrogenia de iniciar sin justificación un tratamiento complejo en efectos orgánicos con eventuales efectos secundarios relevantes, y donde la esperable falta de respuesta a tratamiento condicionará una escalada de empleo de fármacos, con creciente riesgo de toxicidad, sin mencionar el injustificado gasto de tiempo y recursos económicos del paciente y sistema público de salud.

Las reacciones adversas son ilustradas en la Tabla 9, donde no se mencionan por su menor frecuencia otros aspectos importantes como: hepatitis, anemia aplásica y agravación de enfermedades como epilepsia, trastornos de la tiroides y psoriasis.

Flujogramas de ingreso y control de pacientes

El flujograma de atención de pacientes y la metodología de selección fue expuesto en el documento: Programa Piloto ESCLEROSIS MÚLTIPLE 2008. Orientaciones Clínicas y Administrativas. Grupo de Trabajo en Esclerosis Múltiple MINSAL.

A continuación en la Figura 6 se resume el proceso de ingreso de pacientes.

Flujograma de ingreso: (los números entre paréntesis corresponden a la figura 6).

Los antecedentes de los pacientes son enviados al centro de referencia vía correo postal o electrónico, o a veces son entregados en forma directa por sus médicos tratantes o los mismos

pacientes (1). Los documentos requeridos incluyen: consentimiento informado (donde el médico y paciente admiten conocer el procedimiento de ingreso y de control), ficha con antecedentes clínicos y registro gráfico de exámenes, incluyendo resonancia magnética.

Los pacientes son evaluados en forma directa cuando existe la posibilidad de calificar, por mínima que parezca (2). En el caso de pacientes en cuyos antecedentes existen criterios de exclusión, que claramente no se modificarán luego de un examen clínico directo como por ejemplo: edad, tiempo de evolución de la enfermedad y uso previo de tratamiento inmunomodulador, postración en cama de larga data, se informa al médico tratante, que por el momento no califican y se registran los antecedentes del caso (4). Si no existen estos criterios de exclusión, siempre se agenda una cita y se evalúa al paciente directamente (5). Si faltan documentos o es necesaria información complementaria se solicita al médico tratante (3).

Algunos pacientes han concurrido espontáneamente al centro de referencia alertados por otros pacientes, en esos casos se les realiza la evaluación de tamizaje y si califican se les solicita formalizar su derivación con la ficha de envío y consentimiento informado, desde el centro de atención neurológica de la red pública que les corresponde por residencia (8). Todos los pacientes que ingresan al programa deben tener un médico neurólogo tratante del sector público que garantice

Tabla 9. Reacciones adversas de fármacos inmunomoduladores			
Experiencia del CATEM (Centro de servicio y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple de la Santa casa de San Pablo)			
Total 270 pacientes. Reacciones adversas presentadas clasificadas en leves, moderadas y graves			
	Leves	Moderadas	Graves
Malestar	17	5	-
Cefalea	10	5	-
Reacción Local	9	17	5
Fiebre / Flu-like		10	9
Letargo	3	-	-
Prurito	1	-	-
Caída de cabello	-	4	-
Taquicardia	-	3	-
Insomnio	-	2	-
Depresión	-	-	9
Lipodistrofia	-	-	5
Alteraciones de Laboratorio	-	-	4
Anemia aplastica y Hepatitis	no observados en esta serie por tanto infrecuentes, pero muy importantes		
* solo el 10% condiciona suspensión de tratamiento			
Tomada de: Tylbery C. et col. en Arriagada C. y Nogales-Gaete J. Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-Panamericana, New York DEMOS 2008			

el control clínico permanente del paciente y la atención ante brotes y efectos adversos. El centro de referencia no reemplaza ni interfiere con esta función.

La evaluación clínica de tamizaje (5), incluye:

- Información general del programa de tratamiento.
- Datos demográficos generales.
- Historia clínica y Examen neurológico.
- Escala de discapacidad EDSS.
- Evaluación y registro fotográfico de exámenes de diagnóstico de seguridad.
- Chequeo de criterios de inclusión, exclusión y básicos de adherencia.
- Emisión de una conclusión del caso.

Si en la evaluación de tamizaje, que es el primer contacto directo con el paciente, se concluye

que aún existen elementos necesarios de aclarar (respecto de los criterios de ingreso) antes de tomar una resolución se considera el caso en proceso y se piden los antecedentes necesarios (8). Las solicitudes suelen incluir: exámenes de seguridad faltantes, informes de especialistas sobre condiciones asociadas, exámenes de diagnóstico diferencial, actualización de resonancia magnética (necesaria para definir falla de tratamiento). Cuando están disponibles se re-evalúa el caso (9) y se concluye si califica o no (11). Cuando los pacientes son de otras regiones se realiza la mayor parte del proceso de ingreso en forma epistolar para evitar nuevos viajes.

Si el paciente califica para el piloto, se llena una ficha *ad-hoc* de ingreso (14) que tiene un mayor detalle clínico sobre el paciente y su enfermedad. Esto precedido de una actividad informativa-edu-

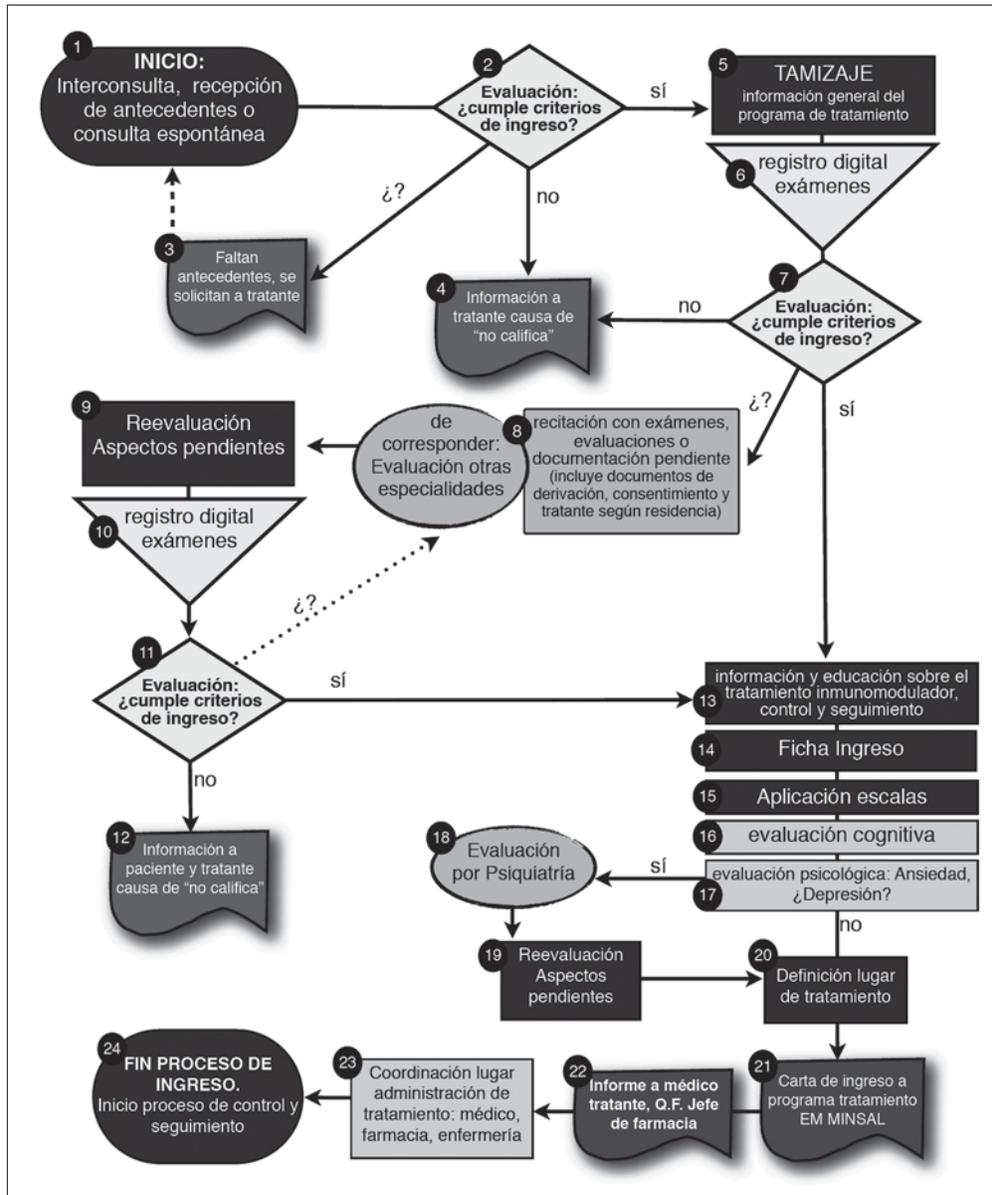


Figura 6. Flujograma de ingreso de pacientes.

cativa sobre la enfermedad, el tratamiento en general, los posibles efectos secundarios, la situación del embarazo y el flujograma de control del piloto (13). Tanto en esta actividad explícitamente informativa, como en todo el proceso de atención, consideramos central para nuestro centro el dar respuesta a todas las interrogantes del paciente y su familia y se le informa sobre la enfermedad, los efectos del tratamiento (incluyendo los adversos de este) y el control del programa piloto (13). Por

otro lado, se realizan otras evaluaciones complementarias del área cognitiva, fatiga impacto en su productividad y evaluación neuropsicológica (15 y 16). Para ello se aplica:

- Ficha de evolución.
- Escala de Evaluación Funcional Compuesta.
- Batería Breve de Rao.
- Escala de impacto laboral.
- Escalas de fatiga.
- Escala de productividad.

Además se aplican otras dos escalas que buscan definir el requerimiento de manejo de ansiedad y especialmente depresión (17).

Escala de ansiedad de Hamilton y Escala de depresión de Hamilton.

Si el paciente tiene sugerencias clínicas de depresión se solicita evaluación y manejo psiquiátrico, esto por el riesgo de suicidio de una depresión sin tratamiento sometida a este tratamiento (18).

Si el paciente califica, y es de la Región Metropolitana se informa al Minsal y médico tratante y se inicia el tratamiento (21).

Si el paciente es de otras regiones y su residencia es diferente a la ciudad del centro de referen-

cia se evalúa el mejor lugar donde concretar la administración del tratamiento (20) y se informa al Minsal (21) desde donde se contacta a las autoridades del centro respectivo para gestionar el tratamiento (22 y 23). Si el lugar de residencia corresponde al centro de referencia se informa al Minsal y médico tratante (22) con igual sentido.

Los puntos 3, 8, 18, 19 y 20, pueden ser fuente de prolongadas demoras y condicionan numerosas llamadas o contactos desde el centro de referencia al médico tratante o paciente para evaluar el estado de avance de la tarea pendiente.

Las Tablas 10 y 11 nos informan de los tiempos empleados en este proceso.

Tabla 10. Categorías de actividades de ingreso y tiempo empleado en su desarrollo		
Actividad	Descripción	detalle tiempo por actividad
Evaluación del caso (actividades 2,7,11)	Realizada en conjunto con uno de los neurólogos participantes en programa. En casos especiales en reunión de todo el equipo.	30 a 45 minutos
Consulta de Tamizaje (actividad 5)	Obtención datos de la persona y enfermedad, consulta incluye información a paciente sobre programa.	3 hrs
Registro de exámenes (actividades 6,10)	Fotografía y archivo de imágenes de RM, formularios y exámenes, y video de aspectos del examen físico.	1 hr
Información y educación sobre programa de tratamiento (actividad 13)	Explicación y aclaración de dudas al paciente y familiares respecto del tratamiento inmunomodulador y control de éste.	30 minutos
Confección Ficha de Ingreso (actividad 14)	Obtención detallada de datos biográficos y evolución de la enfermedad y brotes. Codificación respectiva.	1,5 hrs
Aplicación de Escalas (actividad 15)	Aplicación escalas de Fatiga, Escala funcional compuesta, productividad e impacto laboral.	30 minutos
Evaluación cognitiva y psicológica (actividades 16 y 17)	Evaluación por psicóloga, aplicación herramienta de screening de depresión y Ansiedad (Hamilton). Aplicación batería breve de Rao.	1 a 1,5 hrs
Reevaluación aspectos pendientes (actividades 9 y 19)	Consulta dirigida a recibir y revisar exámenes, evaluaciones de otros especialistas.	30 a 45 minutos
Definición Lugar del tratamiento (actividad 20)	En pacientes de la Región Metropolitana se realiza en el Hospital Barros Luco. En pacientes de regiones; en el Hospital público más cercano a su domicilio que cumpla requisitos básicos.	varía entre 5 minutos a varias horas en casos puntuales
Confección y envío de cartas a MINSAL y tratantes (actividades 3,4,21,22)	Redacción, revisión y envío de cartas a tratantes solicitando más antecedentes, informando y explicando no calificación de paciente, y cartas a tratante y MINSAL de ingreso a programa	30 a 60 minutos

Tabla 11.
Listado de todas las actividades de ingreso: Descripción y tiempo empleado en su realización

Act.	Descripción	Tiempo
1	Recepción de antecedentes.	-
2	Evaluación del caso, revisar si cumple criterios de ingreso junto a uno de los neurólogos del programa.	30m
3	Faltan antecedentes; redacción, revisión y envío carta a tratante solicitando información.	30m
4	Paciente no califica; redacción, revisión y envío carta a tratante informando y explicando motivos.	30-60m
5	Consulta de Tamizaje; obtención datos de la persona y enfermedad, consulta incluye información a paciente sobre programa.	3h
6	Registro de exámenes; fotografía y archivo de imágenes de RM, formularios y exámenes, y video de aspectos puntuales del examen neurológico de corresponder.	1h
7	Evaluación del caso, revisar si cumple criterios de ingreso junto a uno de los neurólogos del programa, o en reunión de equipo del programa en caso necesario.	30-45m
8	Solicitud de exámenes, interconsultas o evaluaciones complementarias necesarias.	10m
9	Reevaluación aspectos pendientes; consulta dirigida a recibir y revisar exámenes, evaluaciones de otros especialistas.	30-45m
10	Registro de exámenes; fotografía y archivo de imágenes de RM, formularios y exámenes, y video de aspectos puntuales del examen neurológico de corresponder.	1h
11	Evaluación del caso, revisar si cumple criterios de ingreso junto a uno de los neurólogos del programa, o en reunión de equipo del programa en caso necesario.	30-45m
12	Paciente no califica; redacción, revisión y envío carta a tratante informando y explicando motivos.	30-60m
13	Explicación y aclaración de dudas al paciente y familiares respecto del tratamiento inmunomodulador y control de éste.	30m
14	Ficha de ingreso; obtención detallada de datos biográficos y evolución de la enfermedad y brotes. Codificación respectiva	1,5h
15	Aplicación escalas de Fatiga, escala funcional compuesta, productividad e impacto laboral.	30m
16	Evaluación por psicóloga, aplicación herramienta de screening de depresión y Ansiedad (Hamilton). Aplicación batería neuropsicológica de Rao.	1-1,5h
17		
18	Solicitud de evaluación por psiquiatría; en caso de que screening de depresión sea positivo.	10m
19	Reevaluación aspectos pendientes; consulta dirigida a recibir y revisar exámenes, evaluaciones de otros especialistas.	30-45m
20	Definición del lugar de tratamiento; en pacientes de la región Metropolitana se realiza en el Hospital Barros Luco. En pacientes de regiones; en el Hospital público más cercano a su domicilio que cumpla requisitos básicos.	5m a 2h
21	Paciente ingresa a programa; redacción, revisión y envío carta a tratante y MINSAL.	30m
22		
23	Coordinación en lugar de administración de tratamiento, farmacia, médico y enfermera.	5m (HBLT)
24	Fin de proceso, paciente inicia tratamiento.	--

Proceso de control y seguimiento

Los pacientes de otras regiones son evaluados cada seis meses el primer año y luego anualmente, los de la Región Metropolitana al cumplir el 1-3-6-12 meses y luego anualmente. Este protocolo de evaluación y control busca insumos para definir una frecuencia racional y regular de control del paciente en tratamiento independiente de la condicionada por incidentes o imprevistos (Figura 7).

La administración del tratamiento de pacien-

tes de la Región Metropolitana es realizada en el centro de referencia del Servicio de Neurología del Hospital Barros Luco. En el caso de pacientes de otras regiones el tratamiento es enviado para su administración al centro de salud más próximo del lugar de residencia del paciente, que esté calificado para estos fines.

La centralización del tratamiento de los pacientes de la Región Metropolitana en el Centro de referencia del CABL definida para el primer

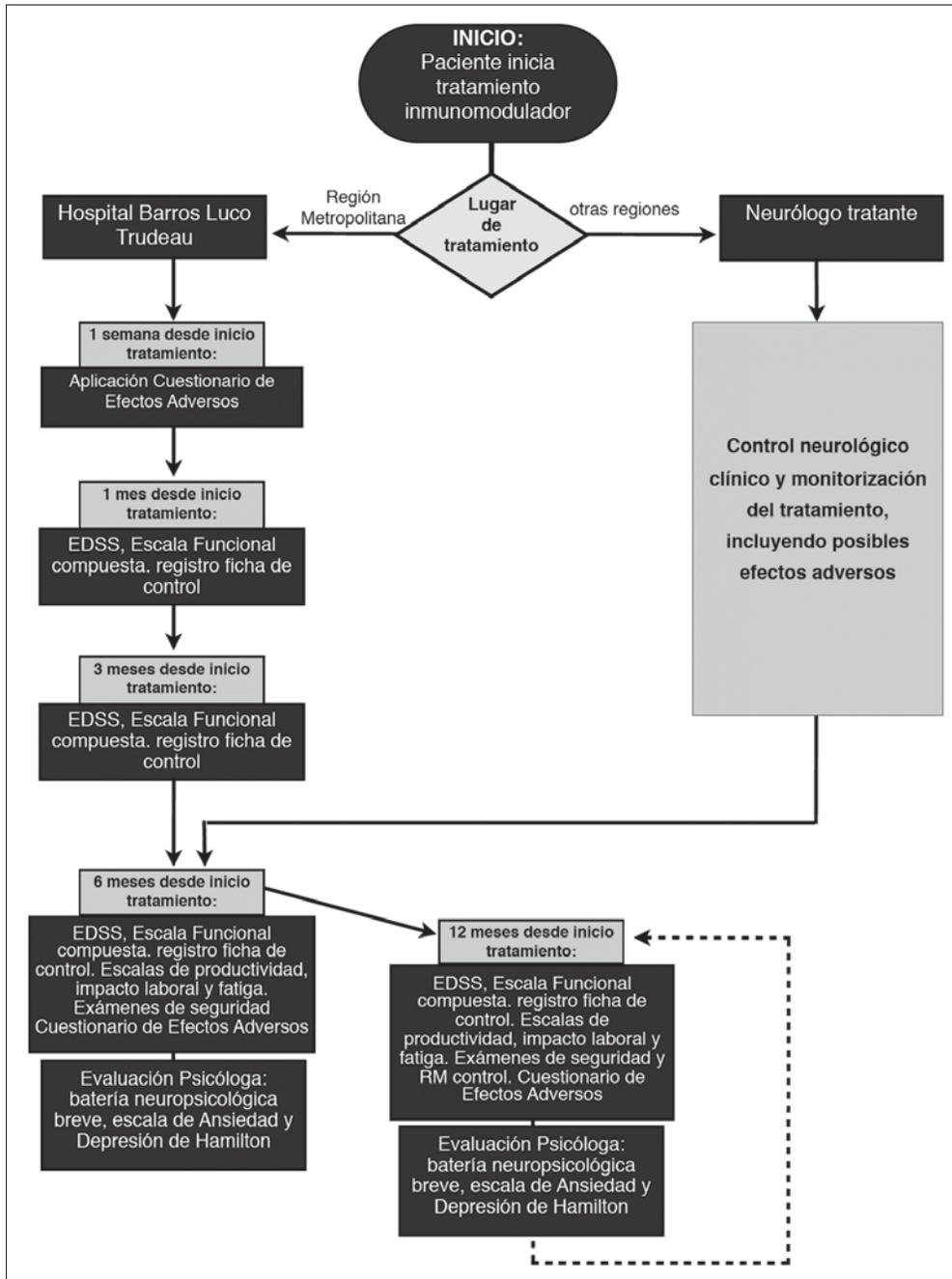


Figura 7. Flujograma de control y seguimiento.

año de tratamiento busco centralizar los reportes de falla de tratamiento y efectos adversos. Los casos de otras regiones, por su dispersión geográfica no permitían esta modalidad de monitorización clínica centralizada.

El programa se inició formalmente en su fase

operativa en julio del 2008, con el envío de los documentos informativos correspondientes, desde la Subsecretaría de redes a los directores de Servicios de Salud de todo el país. Un par de meses antes, en el Centro de referencia se realizó una marcha blanca para probar procedimientos e ins-

Tabla 12. Ampliación de criterios de ingreso		
Datos de la enfermedad	Criterio Inicial	Ampliación de Criterios a los 6 meses
Caso nuevo, sin tratamiento Inmunomodulador	SI	Ponderado caso a caso. Se acogen los casos en los cuales el financiamiento del tratamiento fue de origen público; sea de nivel nacional, regional o municipal
Un brote en los últimos dos años.	SI	NO
Tener discapacidad EDSS 5 o menos.	SI	NO: igual o menor de 6
Menor de 50 años de edad.	SI	NO: igual o menor de 60 años
Enfermedad de 4 años o menos de evolución.	SI	NO: enfermedad de 10 años o menos de evolución

trumentos, lo que explica que algunos pacientes iniciaran su tratamiento antes de julio 2008.

Desde el centro de referencia además se enviaron mensajes vía correo electrónico (e-mail), dirigidos directamente a todos los neurólogos de quienes teníamos una dirección electrónica.

Todos los meses se envían informes completos de la situación del programa explicitando la situación de cada caso evaluado, a los encargados ministeriales del programa piloto: Dra. QF Soledad del Campo, Dra. Dolores Tohá, y a la Sra. Verónica Medina del FONASA. Además, se entrego toda la información adicional que fue requerida.

Control de procesos y evaluación

Al cumplirse un semestre de funcionamiento del programa (corte de datos al 30 de diciembre 2008) y como estaba previsto desde el inicio, se realizó un informe *ad-hoc* y se evaluó la marcha de este en una reunión conjunta entre autoridades del MINSAL, FONASA y centro de referencia. Una de las conclusiones centrales de esta evaluación fue ampliar los criterios de ingreso, esto fue válido no sólo para los casos nuevos, sino también para los ya evaluados. Otro cambio fue incluir los exámenes de seguridad como parte del tamizaje, para reducir los retardos por este motivo. La Tabla 12 resume aquellos criterios iniciales de ingreso que fueron modificados.

Otro aspecto tratado en esta reunión fue la definición de la modalidad de administración del fármaco ante la situación de falla de tratamiento o efectos adversos serios en que se requiera cambio de medicamento. En esta situación si los pacientes exhiben una historia de buena adherencia y responsabilidad, se podrá pasar previa capacitación, a fármacos con mayor frecuencia de administración, transfiriendo la responsabilidad de administración y almacenaje del fármaco directamente al paciente. Esto, para evitar que el número de visitas al centro asistencial y la interferencia en la vida cotidiana que esto significaría, no sea limitante en usar fármacos que requieran administración día por medio o todos los días.

Funcionamiento del programa

A continuación en diversas tablas y gráficos se exponen resumidamente los antecedentes de la marcha del programa con fecha de corte 30 de junio 2009.

Información administrativa general

Progresión de programa piloto

La Tabla 13 permite advertir en forma sinóptica el desarrollo del programa en el tiempo.

Como ya fue comentado, aunque el primer

informe fue realizado el 20 de agosto 2008, a un mes del inicio formal del programa, antes se realizó una marcha blanca para probar procedimientos e instrumentos, lo que explica la diferencia en el número de casos del primer mes y la progresión posterior.

La Figura 8 ilustra la progresión del programa indicando los casos evaluados y los que calificaron, la Figura 9 el número de casos que calificaron

mes a mes en este primer año y la Figura 10 la variación de pacientes en tratamiento, respecto del total que calificaban para cada corte de datos.

Detalle de casos recibidos, procedencia

En el caso del SS Aconcagua, han calificado dos pacientes, pero hay tres en tratamiento. El tercer paciente al momento del ingreso residía en la comuna de San Miguel (SSMS) y luego de seis

Tabla 13. Resumen del desarrollo del programa entre el 10 de julio 2008 y el 30 de junio 2009

Características / Fechas	20 ago. 2008	30 sept. 2008	30 oct. 2008	30 nov. 2008	30 dic. 2008	31 ene. 2009	28 feb. 2009	31 mar. 2009	30 abr. 2009	31 may. 2009	30 jun. 2009
Nº total de pacientes con antecedentes recibidos	40	58	66	79	95	108	112	115	127	138	144
Nº total de pacientes evaluados directamente	32	43	58	69	85	96	102	107	113	123	126
Nº de pacientes que califican para ingresar al programa	18	24	29	34	43	47	55	64	71	76	79
Nº de pacientes nuevos que califican	18	6	5	5	9	4	8	9	7	5	3
% pacientes que califican de los recibidos	45,0	41,4	43,9	43,0	45,3	43,5	49,1	55,7	55,9	55,1	54,9
% pacientes que califican de los evaluados	56,3	55,8	50,0	49,3	50,6	49,0	53,9	59,8	62,8	61,8	62,7
Nº de pacientes en tratamiento efectivo	9	14	19	20	24	27	32	44	49	52	56
% pacientes en tratamiento de los que califican	50,0	58,3	65,5	58,8	55,8	57,4	58,2	68,8	69,0	68,4	70,9

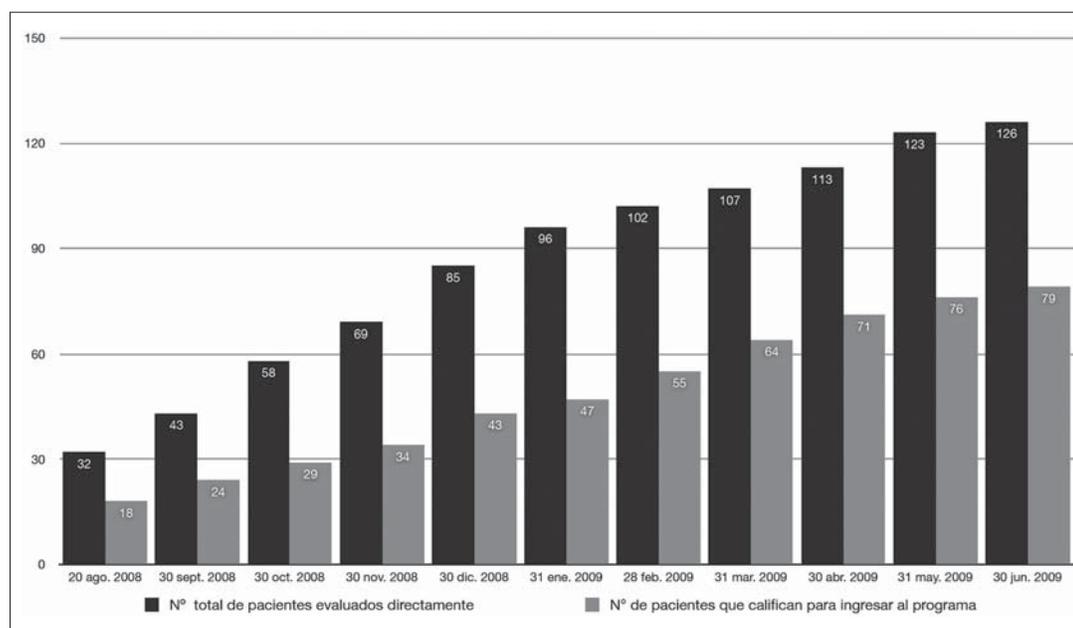


Figura 8. Progresión del programa piloto.

meses de tratamiento cambio su residencia a Los Andes (Tabla 14 y Figuras 11 a 13).

Tasas de envío de casos y de ingreso al programa (califican) por 100.000 habitantes, correlacionados según la latitud correspondiente a la capital regional (Figura 14).

La Tabla 15, presenta datos demográficos para ponderar la ausencia de casos en algunas zonas del país. Esta información debe ser analizada en conjunto con señalada en la Tabla 14, columna D, donde se realiza una proyección de casos es-

perados considerando una prevalencia de 14 casos por 100.000.

La densidad poblacional produce un fenómeno de efecto diferencial según escala, en otras palabras, siempre es más fácil que se produzca la consulta o detección de un caso en una población grande donde hay muchos casos, que en una pequeña donde son pocos los casos, más aún si están dispersos (ejemplo encontrar uno de los 4 casos estimados para Aysén es más difícil que hallar a uno de los más de 300 de la Región Metropolitana).

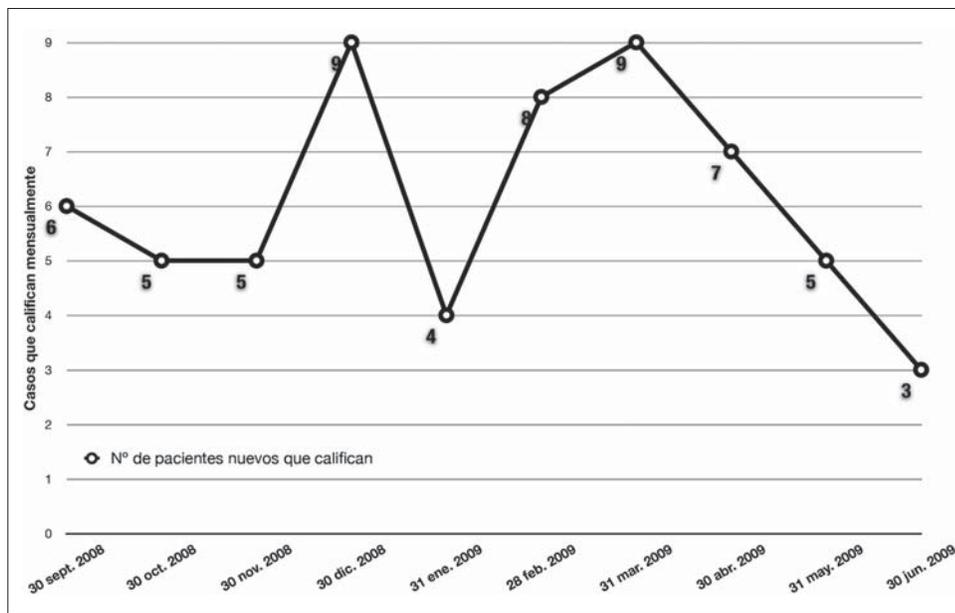


Figura 9. Variabilidad mensual de casos que califican.

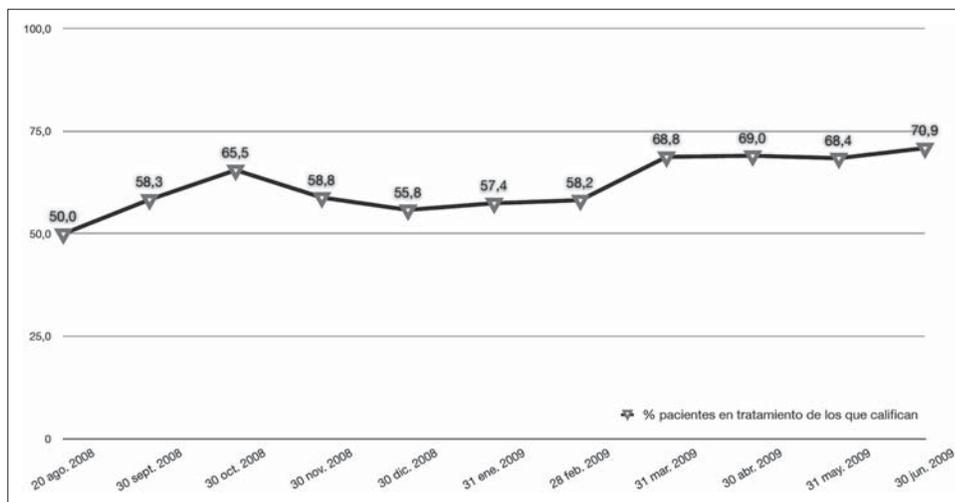


Figura 10. Variación de pacientes en tratamiento, del total que califican por mes.

Tabla 14.
Detalle de los pacientes evaluados al 30 de junio 2009 agrupados por servicio de salud de origen

DETALLE AL 30 DE JUNIO DEL 2009, SEGÚN SERVICIO DE SALUD DE PROCEDENCIA															
A: Casos recibidos 144. B: Califican para tratamiento 79. C: En tratamiento efectivo 56															
D: proyección con tasa de prevalencia de 14 por 100 mil según población censo 2002															
Servicios que no han enviado casos: 5 de 29 (Iquique, Bío Bío, Arauco, Araucanía Norte, Chiloé)															
(Existen 2 pacientes con Isapre que no califican para definir servicio de origen).															
	A	B	C	D		A	B	C	D		A	B	C	D	
Arica	2	1	1	9	Iquique	0	0	0	11	Antofagasta	2	0	0	24	
Atacama	4	2	1	12	Coquimbo	4	3	3	29	Valparaíso –San Antonio	7	3	1	21	
Viña del Mar – Quillota	2	0	0	42	Aconcagua	4	2	3	11	Metropolitano Norte	2	1	0	33	
Metropolitano Occidente	11	6	3	50	Metropolitano Central	8	6	3	42	Metropolitano Oriente	15	7	6	54	
Metropolitano Sur	31	22	16	50	Metropolitano Sur Oriente	6	2	1	63	O'Higgins	5	3	1	37	
Maule	2	1	1	44	Ñuble	3	2	2	21	Concepción	11	8	6	27	
Talcahuano	3	2	2	17	Bío Bío	0	0	0	17	Arauco	0	0	0	8	
Araucanía Norte	0	0	0	10	Araucanía Sur	10	2	2	32	Valdivia	1	0	0	17	
Osorno	1	0	0	11	Reloncaví	4	2	2	24*	Aysén	1	1	0	4	
Magallanes	3	3	2	7	Chiloé	0	0	0	*						

Tabla 15.
Información demográfica complementaria

REGIÓN	Población Estimada ¹		Superficie (Km ²) ²	Densidad (Hab/Km ²)
	Miles de personas	Porcentaje		
TOTAL	16.763,3	100,0^a	2.006.096,3	8,4
I de Tarapacá	300,3	1,8	42.225,8	7,1
II de Antofagasta	561,6	3,4	126.049,10	4,5
III de Atacama	276,5	1,6	75.176,20	3,7
IV de Coquimbo	698,0	4,2	40.579,90	17,2
V de Valparaíso	1.720,6	10,3	16.396,10	104,9
VI de O'Higgins	866,2	5,2	16.387,00	52,9
VII del Maule	991,5	5,9	30.296,10	32,7
VIII del Bío-Bío	2.009,5	12,0	37.068,7	54,2
IX de La Araucanía	953,8	5,7	31.842,30	30,0
X de Los Lagos	815,4	4,9 ^a	48.583,6	16,8
XI Aysen	102,6	0,6 ^a	108.494,4	0,9
XII de Magallanes y Antártica	157,6	0,9	1.382.291,1	0,1
Región Metropolitana de Santiago	6.745,7	40,2	15.403,2	437,9
XIV de Los Ríos	376,7	2,2 ^a	18.429,5	20,4
XV de Arica y Parinacota	187,3	1,1	16.873,3	11,1

1 Estimación realizada con antecedentes hasta Censo 2002.
2 Superficie obtenida por planimetría en cartas I.G.M. 1:50.000 para las regiones I a X, XIII, XIV y XV.
La actual D.P.A. 2007 no contempló las superficies de las regiones XI y XII, por no considerar aguas marítimas interiores.
a Excluye aguas marítimas interiores.

FUENTE: INE, Chile, Proyecciones de Población al 30 de Junio, por Sexo y Edad. Total País y Regiones: 1990-2020. Urbano-Rural.

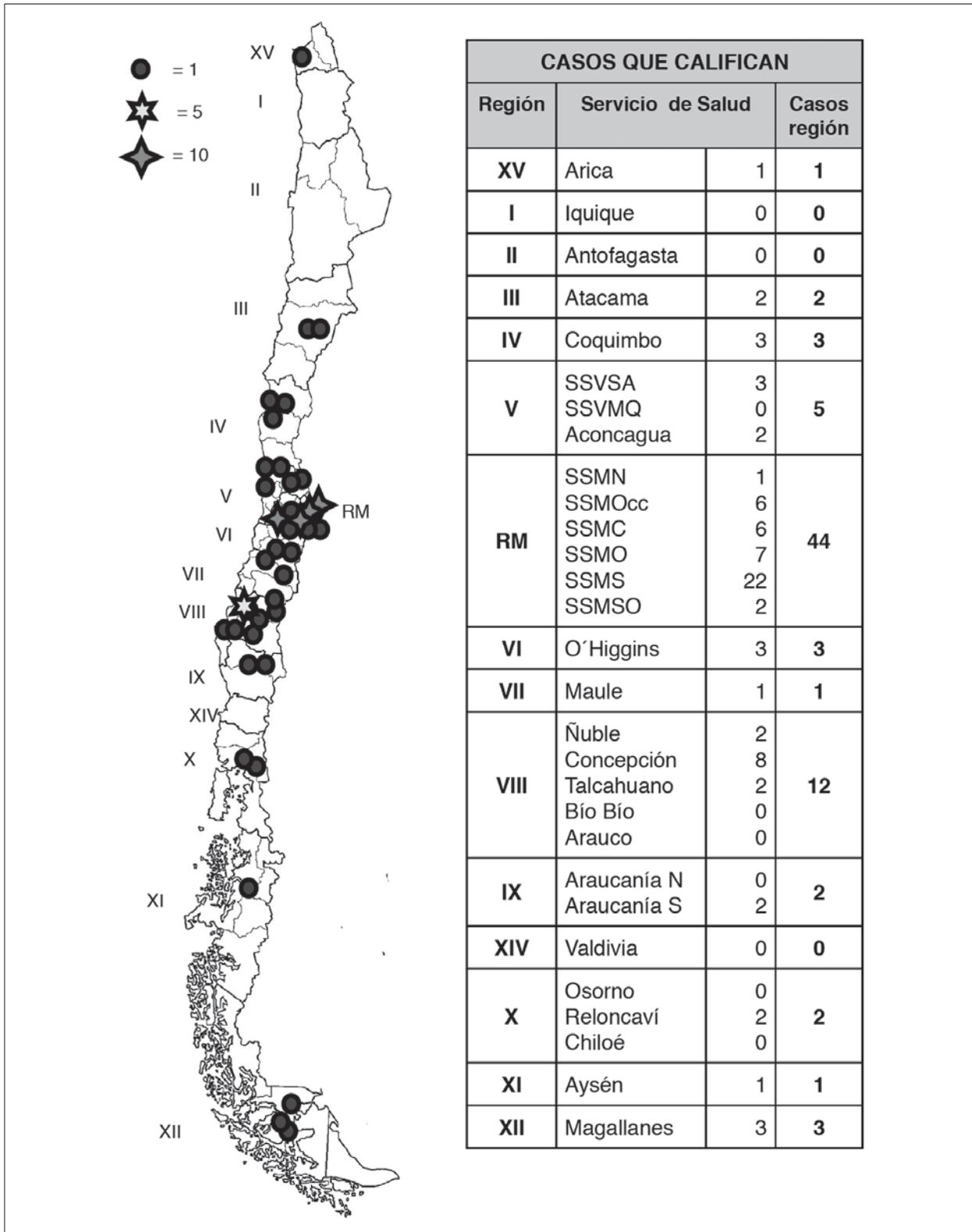


Figura 11. Representación geográfica-administrativa de los pacientes que calificaron para ingresar, al 30 de junio 2009.

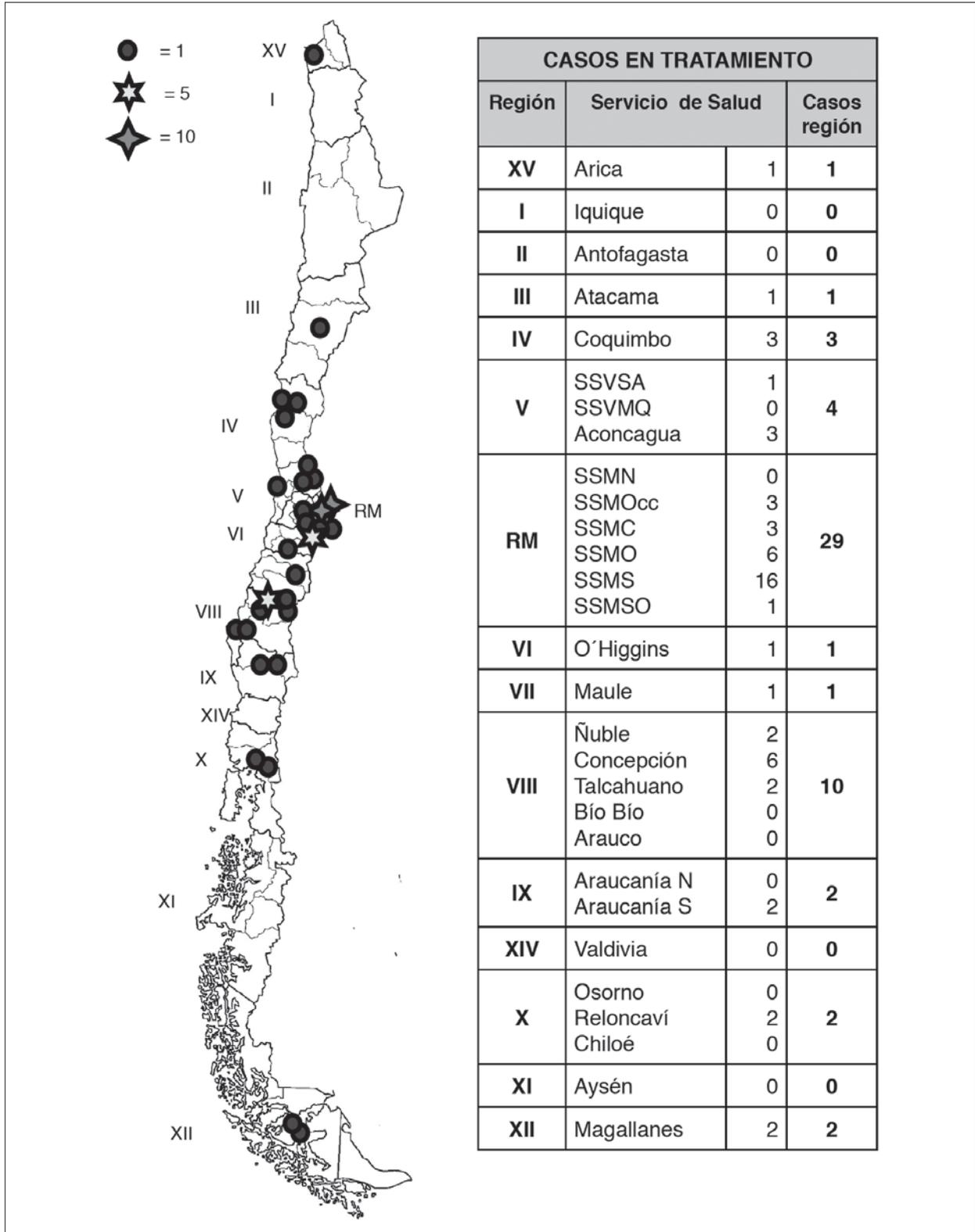


Figura 12. Representación geográfica administrativa de los pacientes en tratamiento efectivo al 30 de junio 2009.

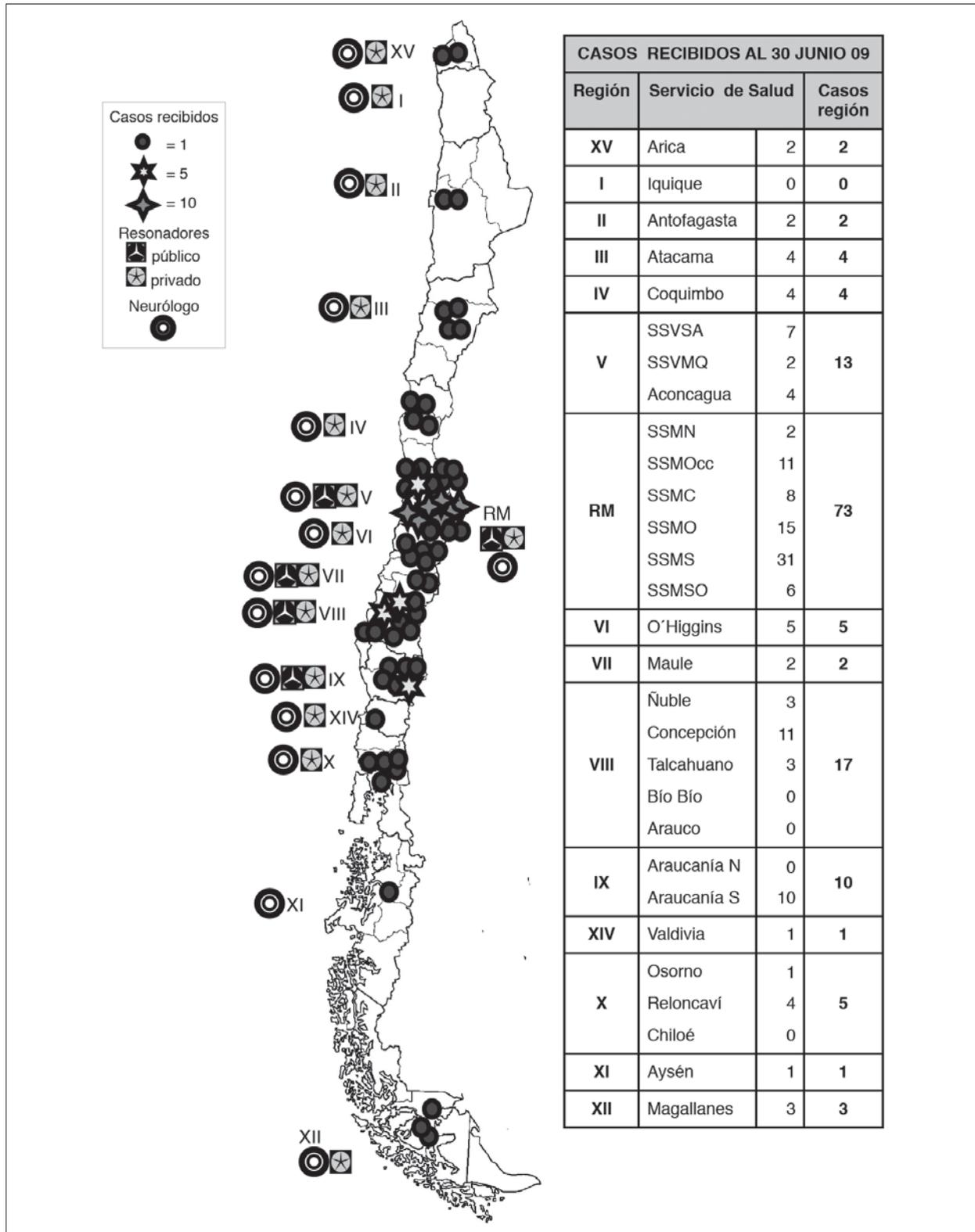


Figura 13. Disponibilidad de neurólogo y equipo de resonancia por región, servicio de salud y envío de casos.

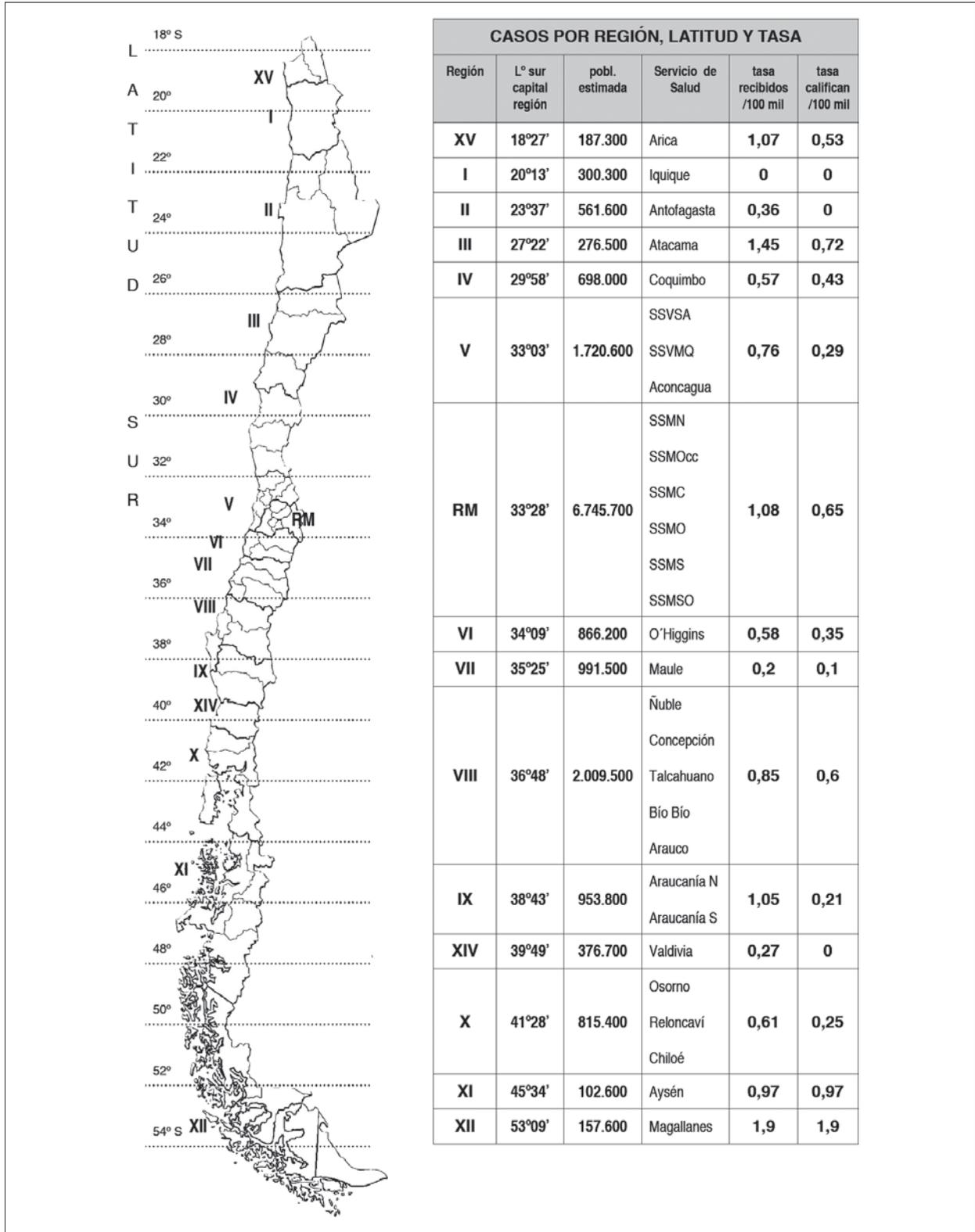


Figura 14. Dispersión geográfica de tasas de envío e ingreso.

Información clínica y epidemiológica

La información que sigue a continuación se expone y numera como “Cuadros”, forma como denominamos al conjunto de tablas y figuras que

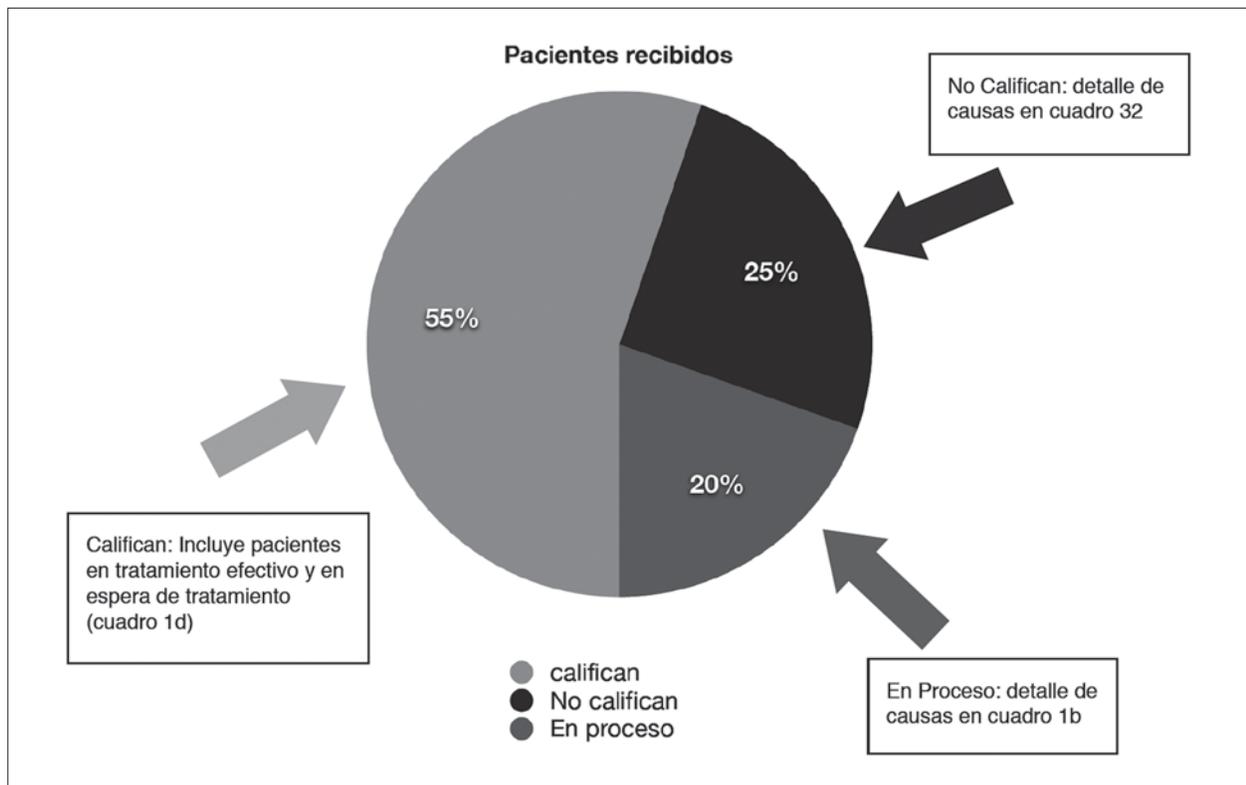
informan de un particular aspecto.

Esta información constituye sólo una línea basal descriptiva que permitirá posteriores análisis.

Cuadro 1a. Resumen general de casos recibidos, agrupados según su estado de proceso.

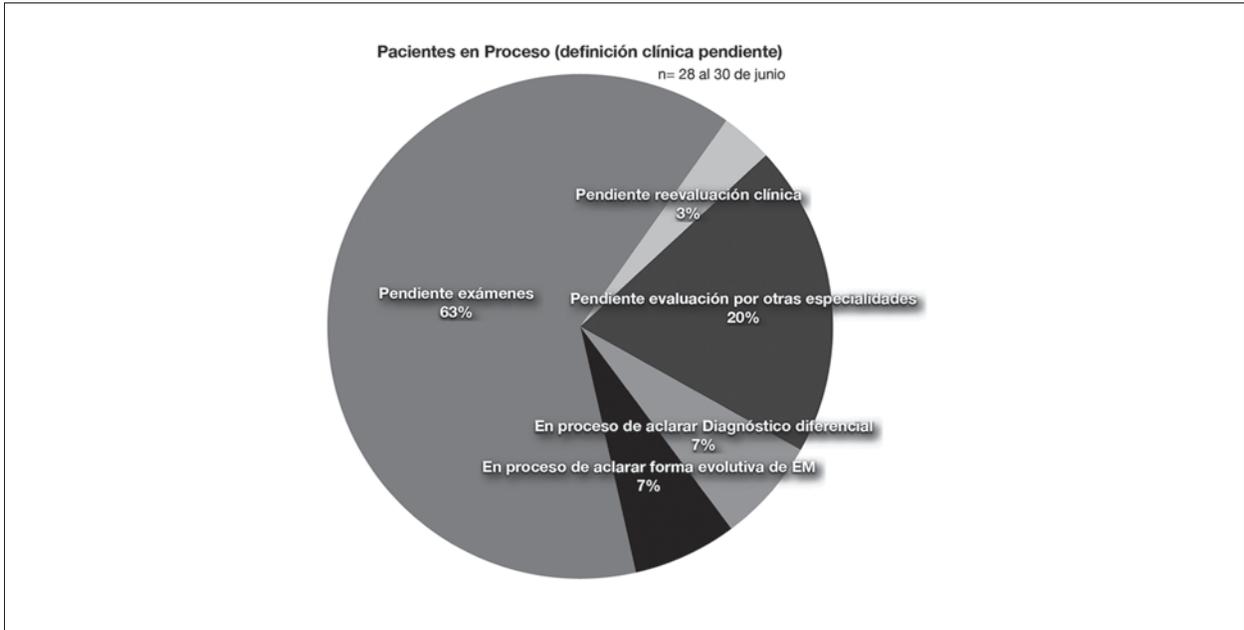
	Total	califican	En tratamiento	No califican	En proceso	caso especial
Pacientes registrados	144	79	56	36	28	1

El “caso especial” corresponde a una paciente que fue evaluada, que calificó para ingresar, pero que no puede ser incluida en ese grupo, ya que estaría siempre sin iniciar el tratamiento. La paciente desistió de tratarse en el programa por cambiar su residencia a México, país de origen. Esto determina que al mencionar el número de evaluados del programa se mencione 144, pero las tablas siempre consideren 143 casos.

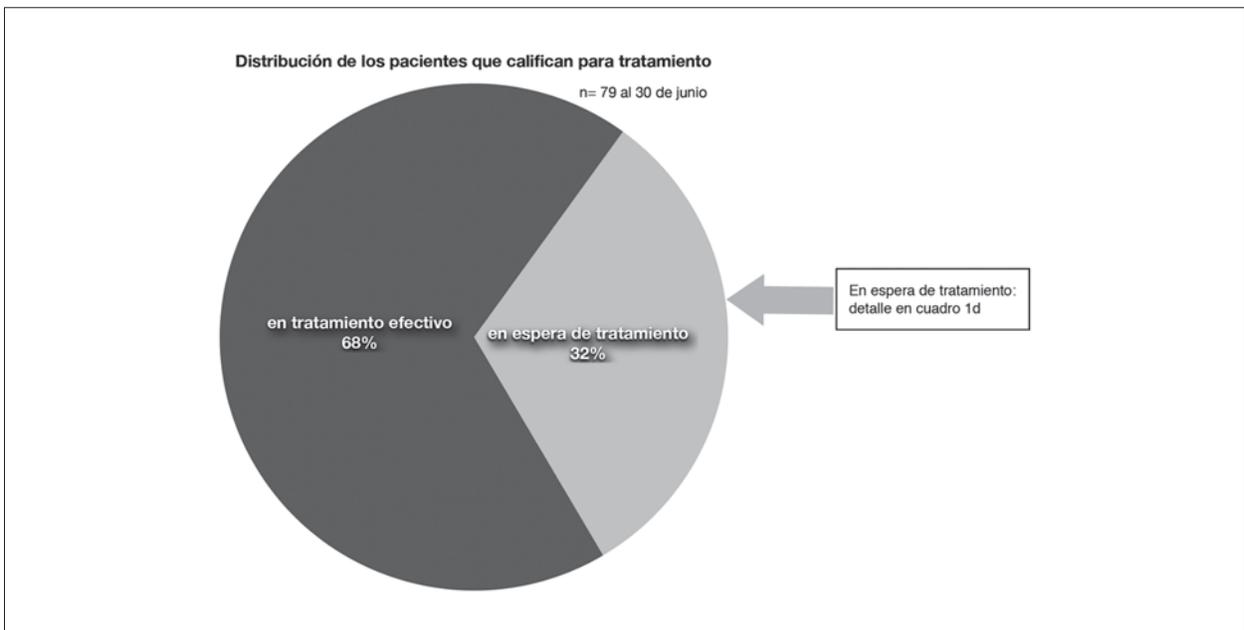


Cuadro 1b. Principales causas de los casos en proceso (con definición clínica pendiente).

En la categoría “en proceso”, la definición si califica o no aún está pendiente y se espera por algún antecedente relevante para tomar la decisión.



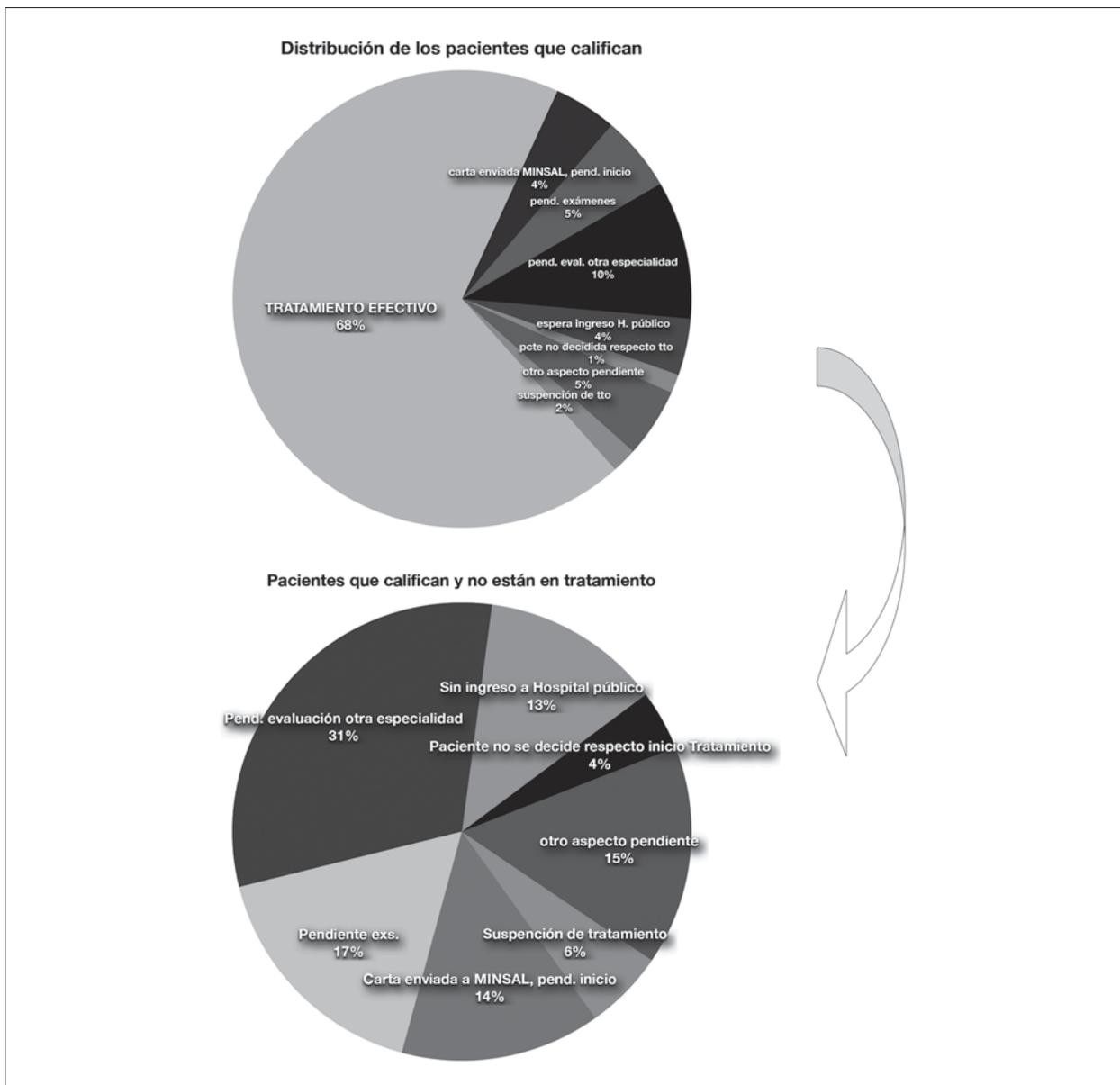
Cuadro 1c. Pacientes que califican: en tratamiento efectivo y en espera de tratamiento.



Dentro de la categoría “califican” existen pacientes en espera de inicio de tratamiento cuyas razones se presentan en el Cuadro 1d. Estos pacientes si bien los cumplen los criterios de ingreso, tienen algo pendiente. La gestión de este aspecto suele exceder el nivel de competencia del centro de referencia del CABL, los exámenes seguridad y las interconsultas médicas dependen del centro de origen del paciente, los trámites administrativos como ingreso a hospital público y definición de médico tratante dependen de la gestión de ese centro y del paciente y el envío del medicamento depende de la interacción del nivel Minsal con el lugar final de tratamiento.

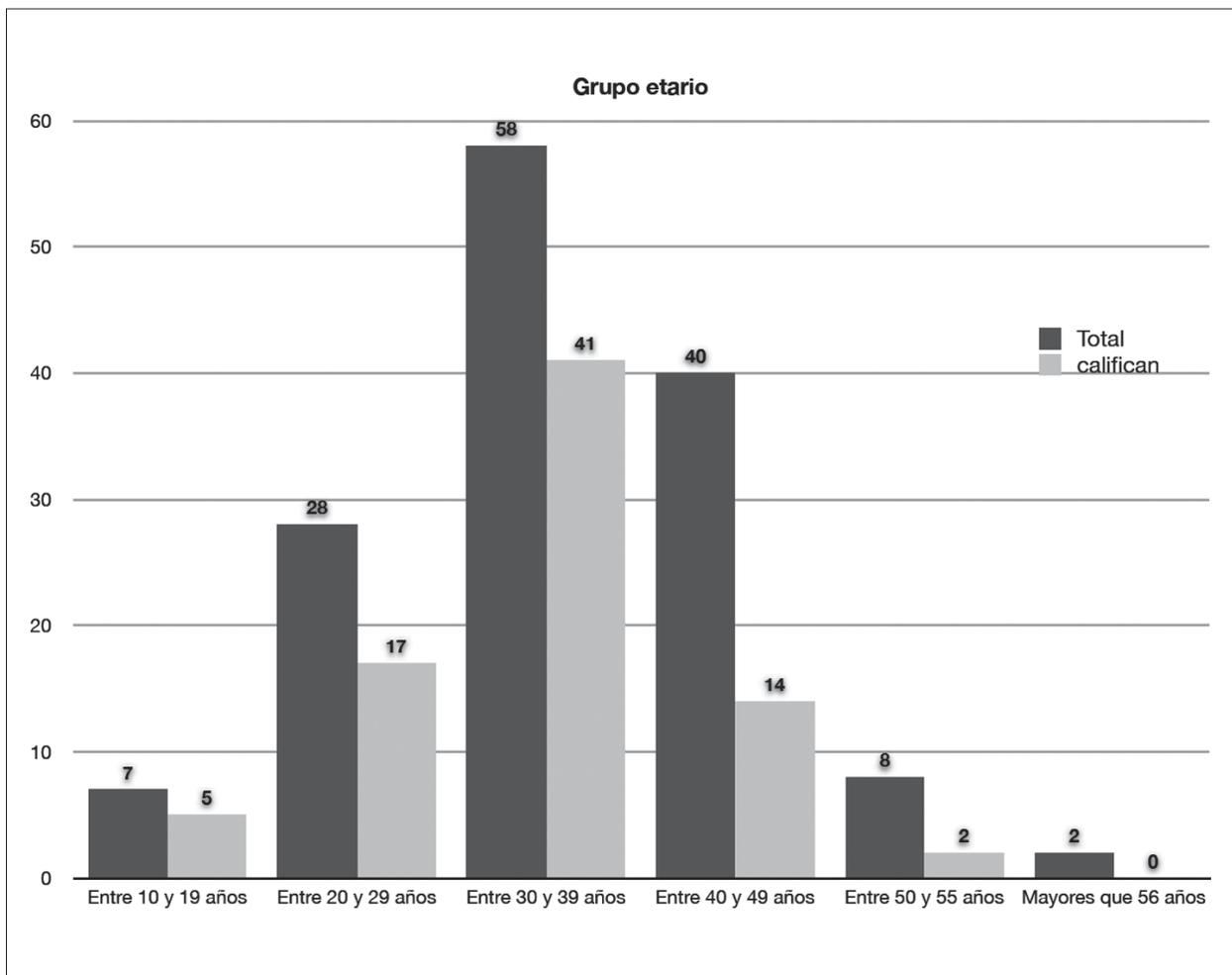
La Figura 10, muestra complementariamente la variación mensual de la categoría en tratamiento efectivo, al interior del grupo que “califican”.

Cuadro 1d. Situaciones que condicionan la espera de tratamiento, en aquellos que califican.



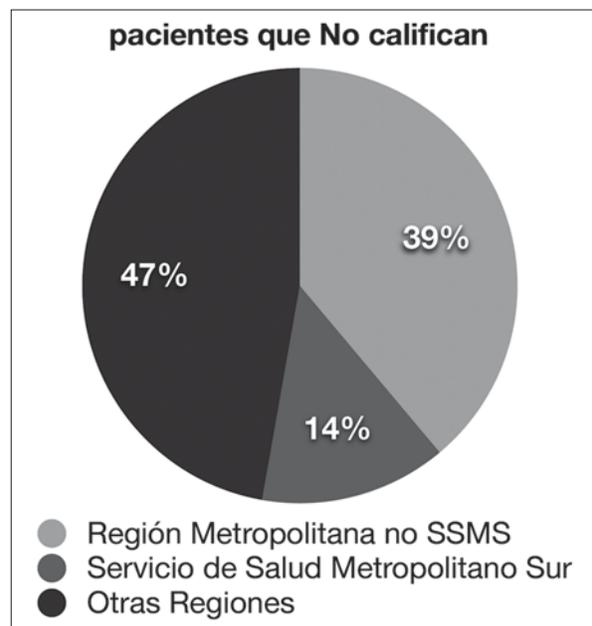
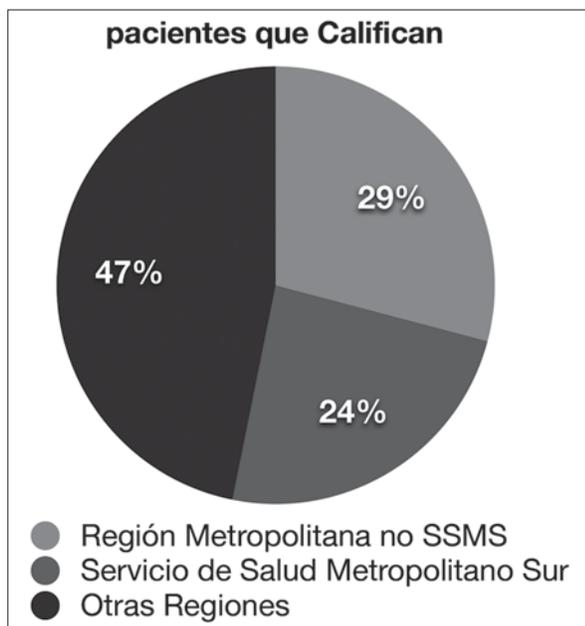
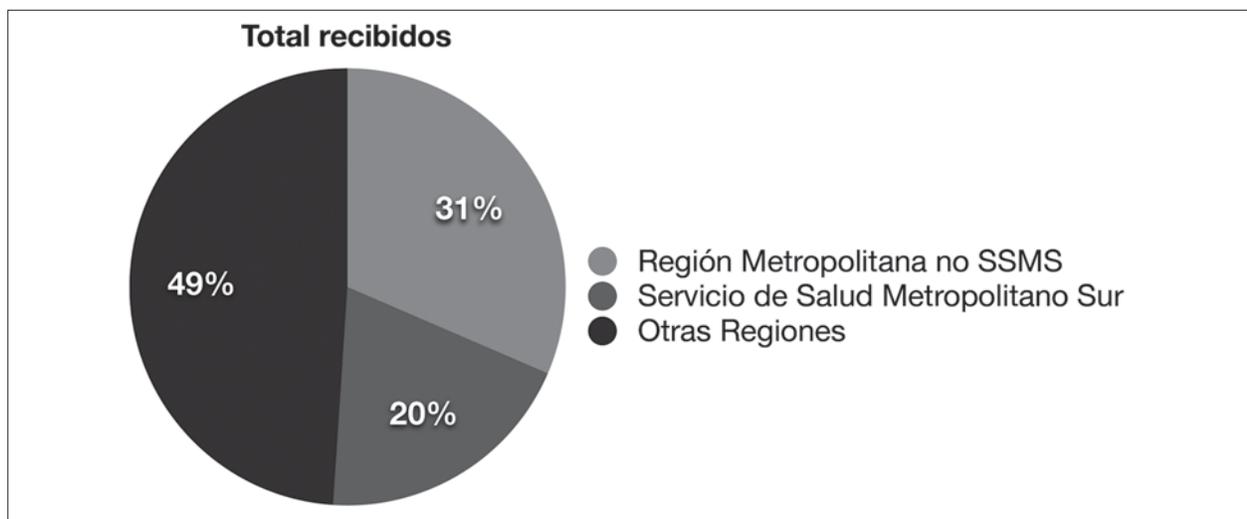
Cuadro 2. Edad de los pacientes

Grupo etario	Total	califican	En tratamiento	No califican	En proceso
Menores que 10 años	0	0	0	0	0
Entre 10 y 19 años	7	5	2	0	2
Entre 20 y 29 años	28	17	13	9	2
Entre 30 y 39 años	58	41	30	8	9
Entre 40 y 49 años	40	14	10	13	13
Entre 50 y 55 años	8	2	1	5	1
Mayores que 56 años	2	0	0	1	1
No registrados	0	0	0	0	0

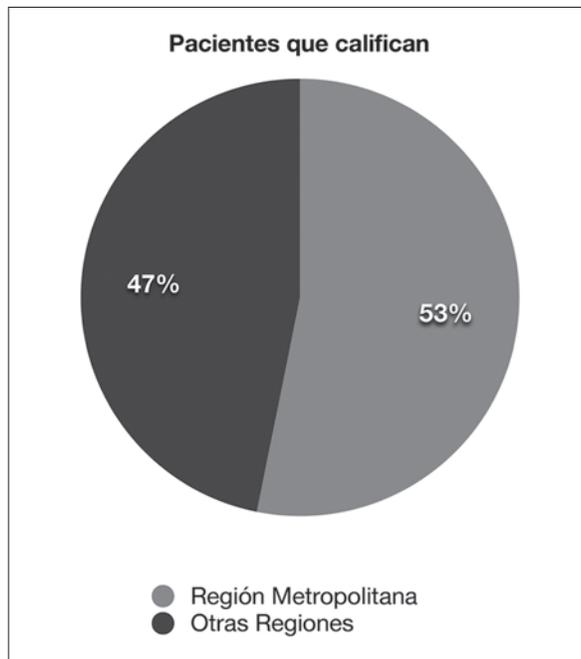
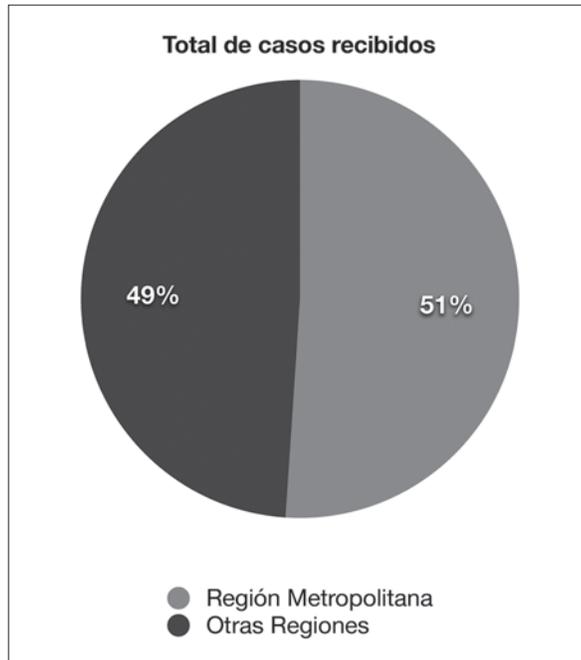


Cuadro 3. Procedencia de los pacientes agrupados en tres categorías de: SSMS, otros Servicios de la RM y el resto del país.

S.S Procedencia	Total	califican	En tratamiento	No califican	En proceso
Región Metropolitana no SSMS	45	23	16	14	8
Servicio de Salud Metropolitano Sur	28	19	14	5	4
Otras Regiones	70	37	26	17	16
No registrados	0	0	0	0	0

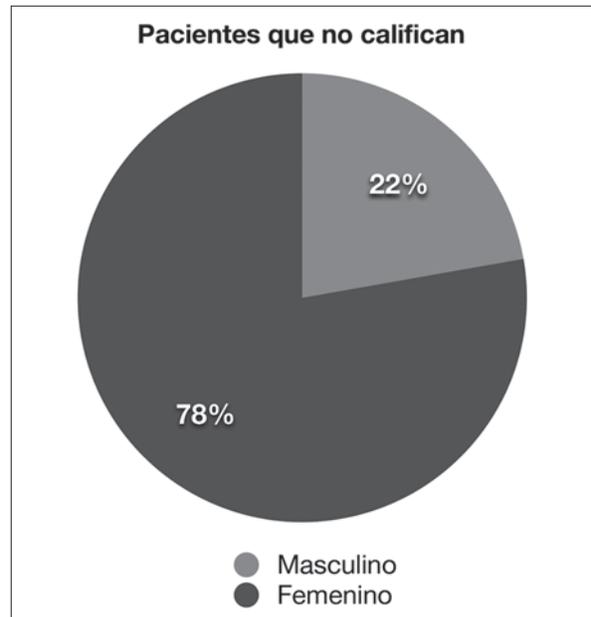
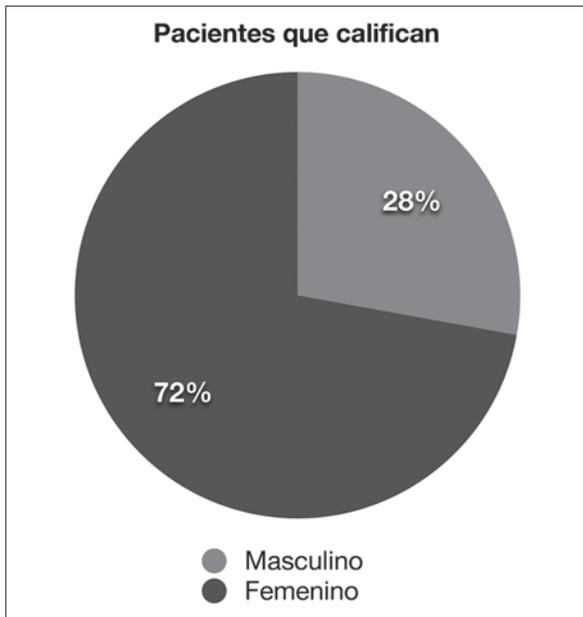
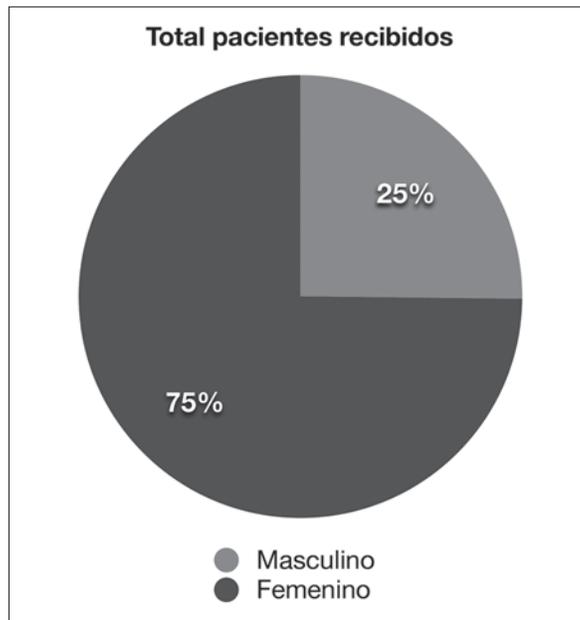


Cuadro 4. Procedencia de los pacientes agrupados en dos categorías, toda la RM y el resto de las regiones.



Cuadro 5. Distribución de los pacientes según género.

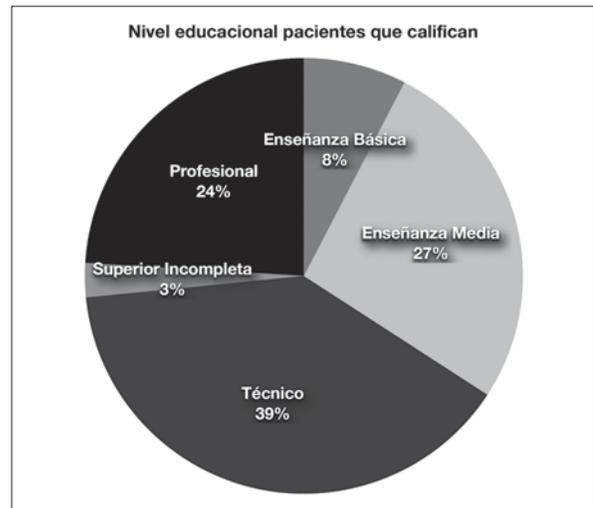
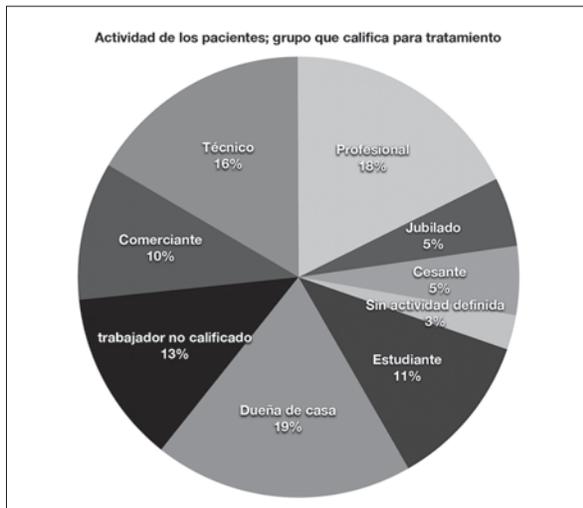
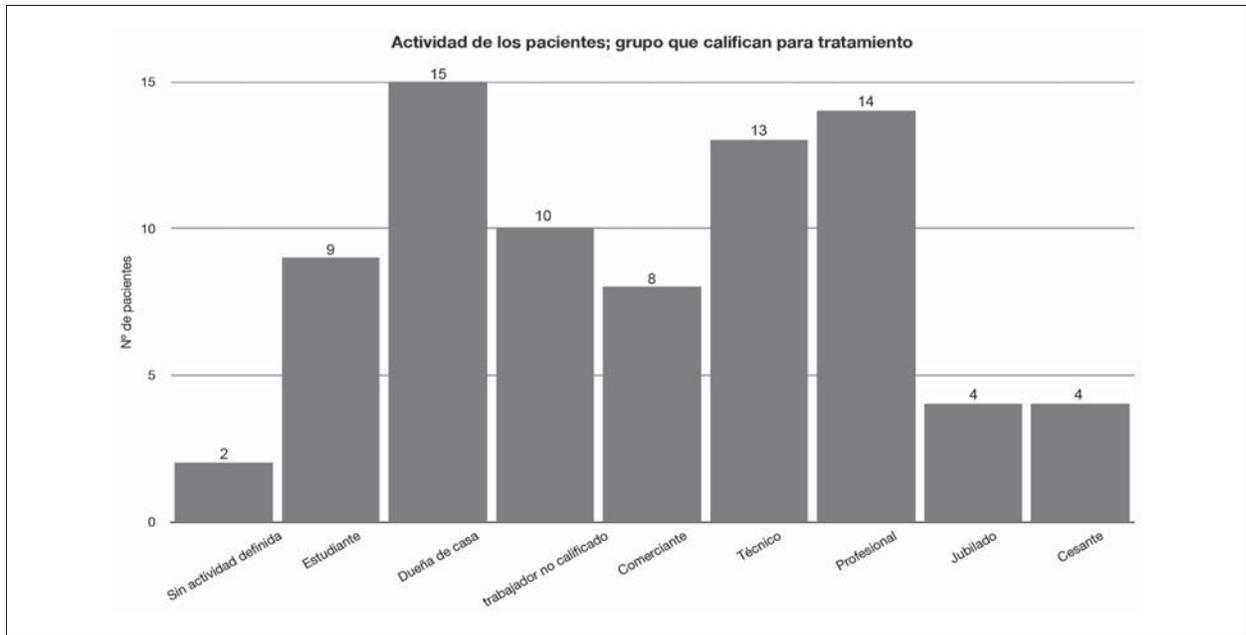
Género	Total	califican	En tratamiento	No califican	En proceso
Masculino	36	22	17	8	6
Femenino	107	57	39	28	22
No registrados	0	0	0	0	0



Cuadro 6. Distribución de los pacientes según actividad y estudios.
Gráfico de columnas representa valores absolutos y el gráfico de torta los porcentuales.

Actividad	Pacientes que califican para tratamiento
Sin actividad definida	2
Estudiante	9
Dueña de casa	15
trabajador no calificado	10
Comerciante	8
Técnico	13
Profesional	14
Jubilado	4
Cesante	4

Estudios de pacientes que Califican	
Enseñanza Básica	6
Enseñanza Media	21
Técnico	31
Superior Incompleta	2
Profesional	19

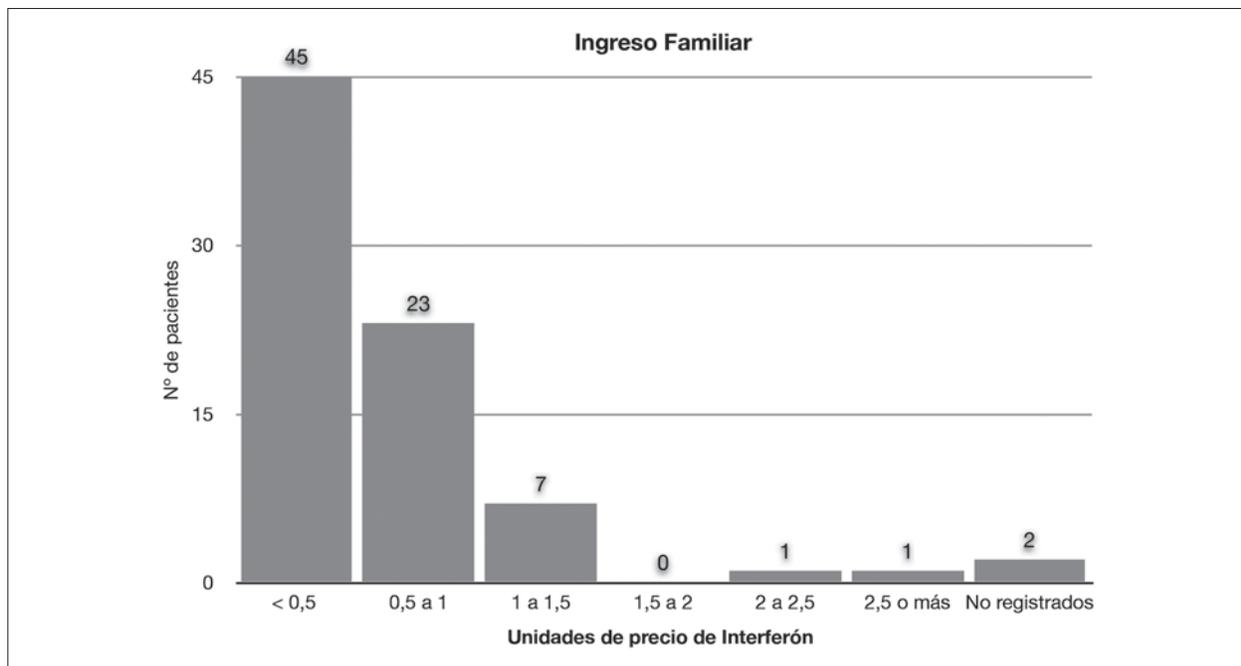
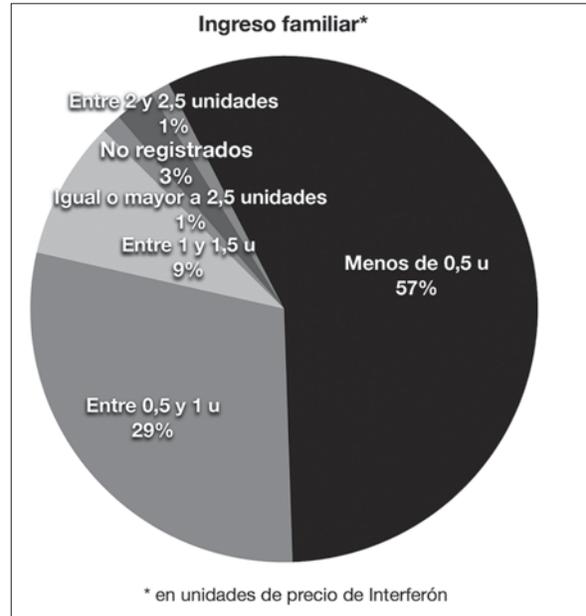


Cuadro 7. Ingreso familiar mensual y costo del tratamiento.

El ingreso familiar de los pacientes que califican fue contrastado con una unidad de referencia, la que se definió como el equivalente al valor mensual (de mercado) de un tratamiento completo con beta-interferon. El valor usado corresponde a \$ 745.000 aproximadamente (US\$ 1200 aprox), precio del fármaco puesto en farmacia, por lo que no representa el valor de adquisición del MINSAL.

El ingreso total del grupo familiar, se obtuvo de la consulta directa al paciente, la concordancia con el tramo Fonasa, sin verificación mediante otros documentos.

Ingreso familiar en unidades de precio de Interferón	Total	califican
Menos de 0,5 unidades	48	45
Entre 0,5 y 1 unidad	24	23
Entre 1 y 1,5 unidades	8	7
Entre 1,5 y 2 unidades	0	0
Entre 2 y 2,5 unidades	1	1
Igual o mayor a 2,5 unidades	1	1
No registrados	61	2

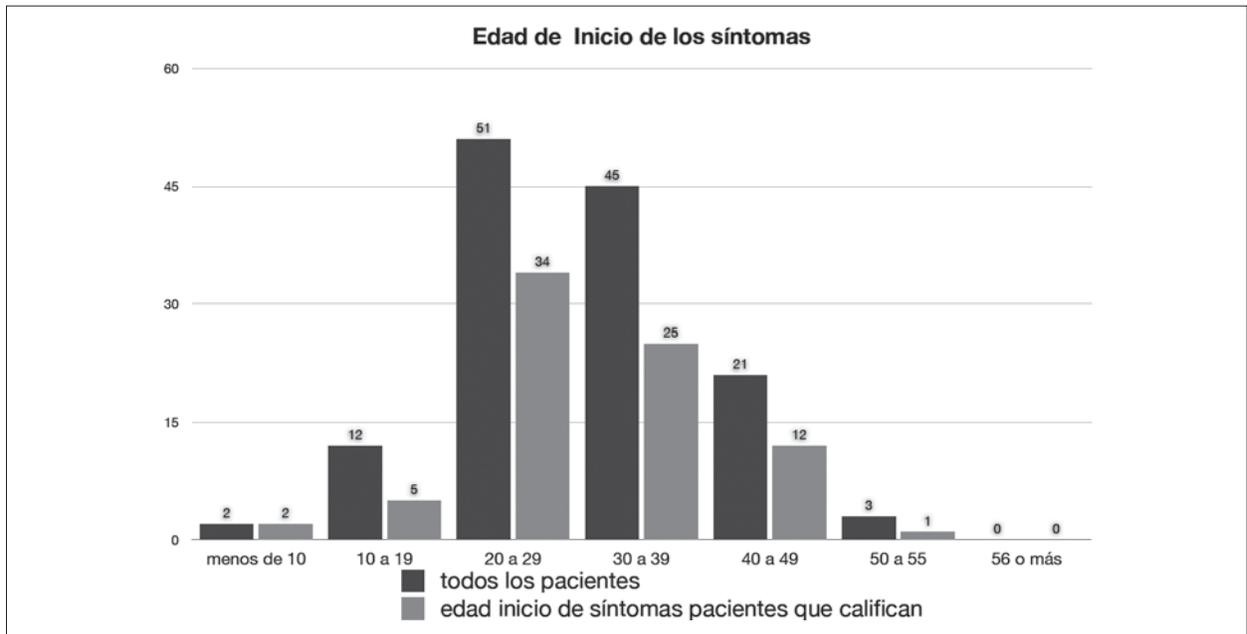


Cuadro 8. Estado civil y número de hijos.

Estado civil	Total	califican
Soltero	71	45
Conviviente	3	2
Separado	17	7
Casado	47	25
Viudo	1	0
No registrados	4	0

Número de hijos	Total	califican
Cero hijos	55	37
Un hijo	26	16
Dos hijos	25	16
Tres hijos	10	6
Cuatro hijos	5	3
Más de cuatro hijos	2	1
No registrados	20	0

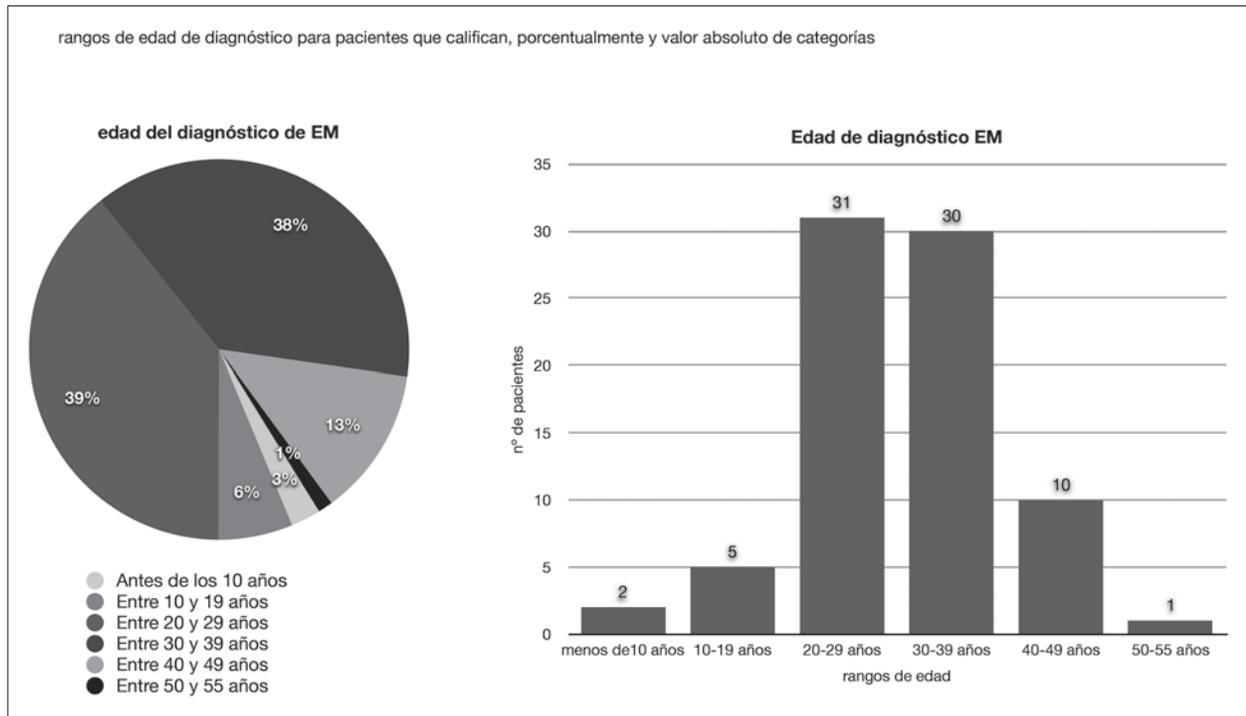
Cuadro 9. Edad de inicio de los síntomas.



Edad del inicio de los síntomas	pacientes que califican
menos de 10	2
10 a 19	5
20 a 29	34
30 a 39	25
40 a 49	12
50 a 55	1
56 o más	0

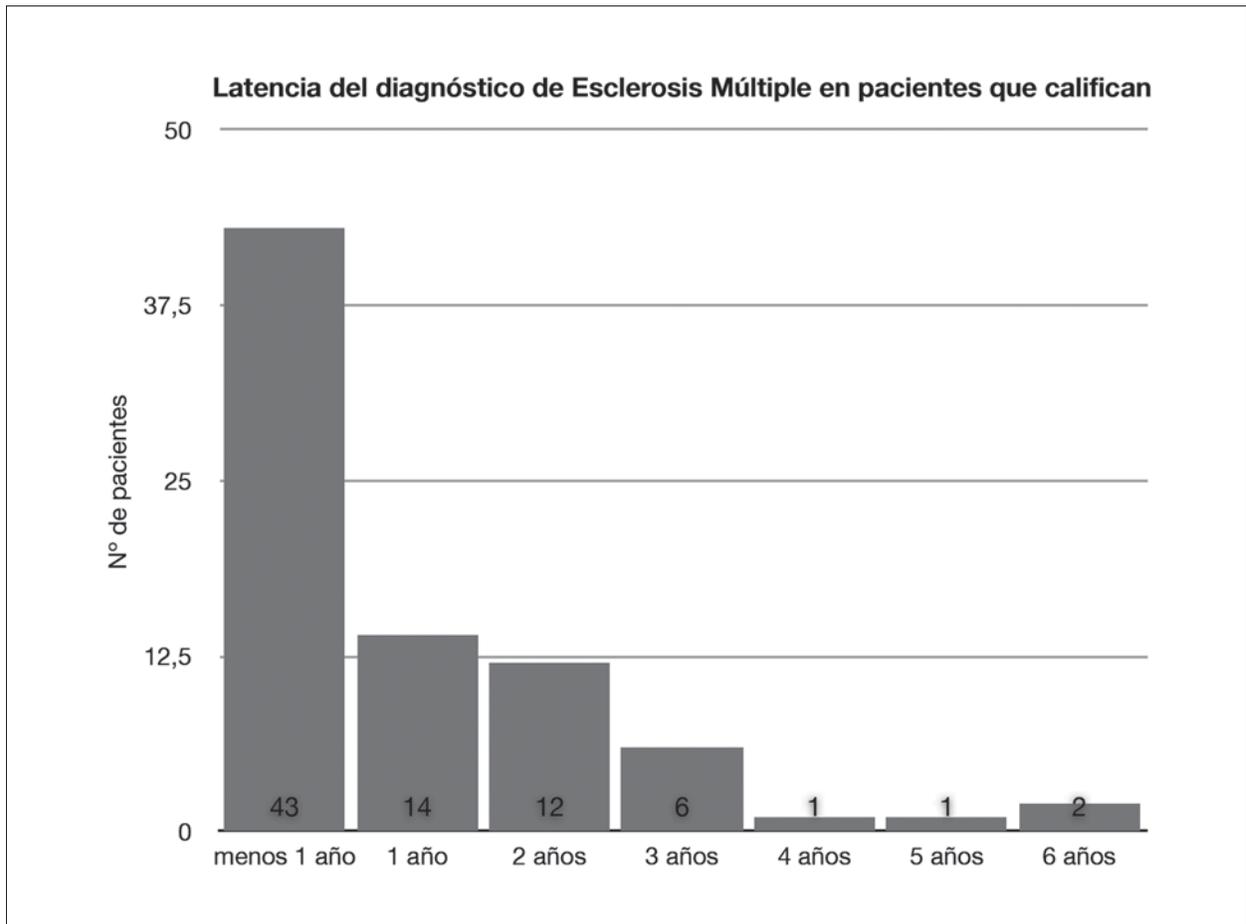
Cuadro 10. Edad del Diagnóstico.

Edad de diagnóstico de EM	Total	califican
Antes de los 10 años	2	2
Entre 10 y 19 años	11	5
Entre 20 y 29 años	46	31
Entre 30 y 39 años	49	30
Entre 40 y 49 años	23	10
Entre 50 y 55 años	3	1
Después de los 56 años	0	0
No corresponde	8	0
No registrados	1	0



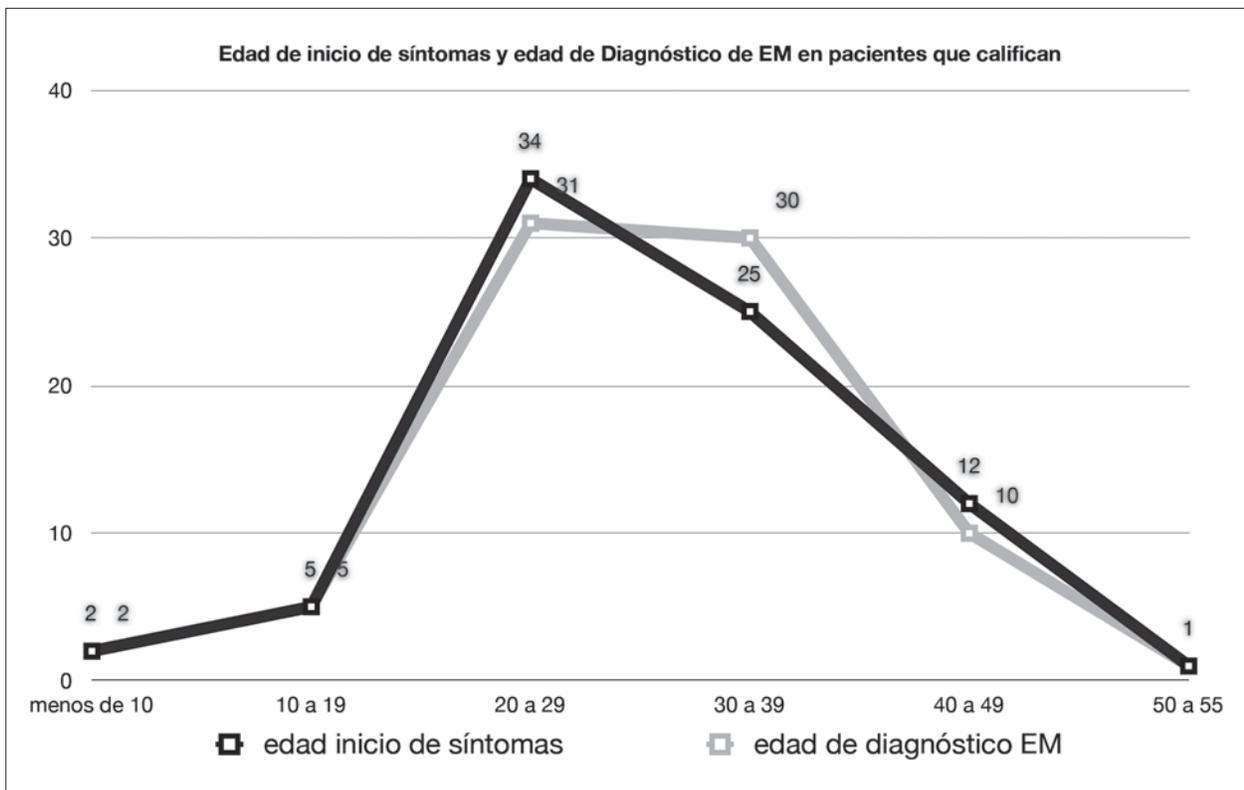
Cuadro 11. Latencia de diagnóstico.

Latencia al diagnóstico de EM para grupo que califica	
menos 1 año	43
1 año	14
2 años	12
3 años	6
4 años	1
5 años	1
6 años	2



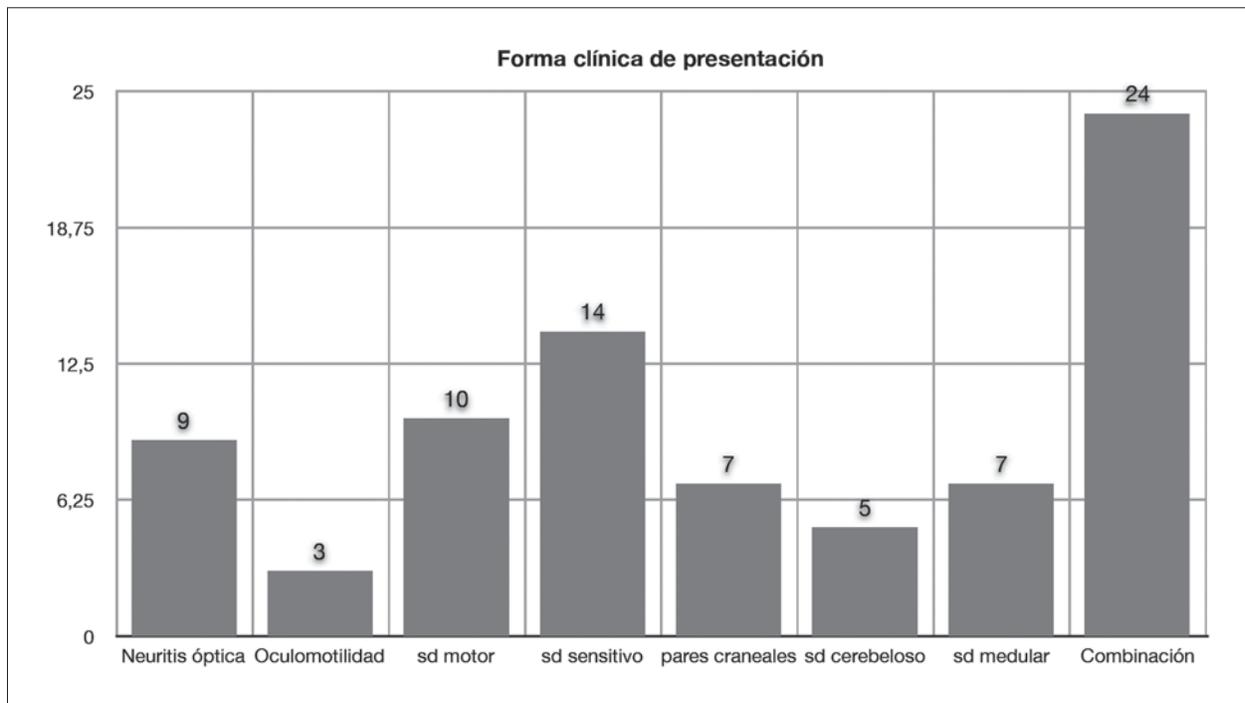
Cuadro 12. Comparación de curvas de edad de inicio y de diagnóstico.

Edad del inicio de los síntomas	edad inicio de síntomas pacientes que califican	edad de diagnóstico pacientes que califican
menos de 10	2	2
10 a 19	5	5
20 a 29	34	31
30 a 39	25	30
40 a 49	12	10
50 a 55	1	1
56 o más	0	0



Cuadro 13. Forma clínica de presentación.

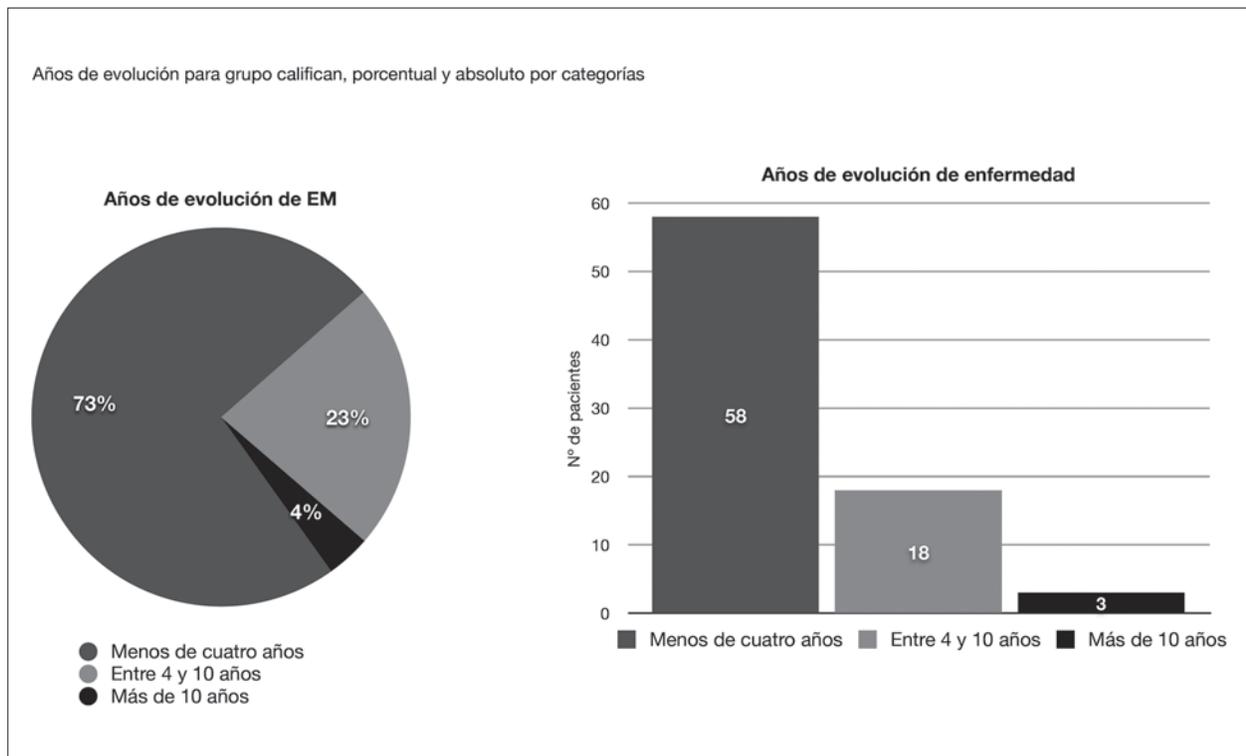
Forma de presentación	Total	califican
Neuritis óptica	17	9
Oculomotilidad	4	3
Sd motor	21	10
Sd sensitivo	17	14
Sd comp pares craneales	11	7
Sd cerebeloso	8	5
Compromiso de esfínteres	0	0
Fatiga	0	0
Alt cognitiva	0	0
Sd medular	18	7
Convulsiones	2	0
Combinación	42	24
No registrados	3	0



Cuadro 14. Años de evolución de enfermedad en los que califican.

Años de evolución de la enfermedad	Total	califican
Menos de cuatro años	81	58
Entre 4 y 10 años	40	18
Más de 10 años	20	3
No registrados	2	0

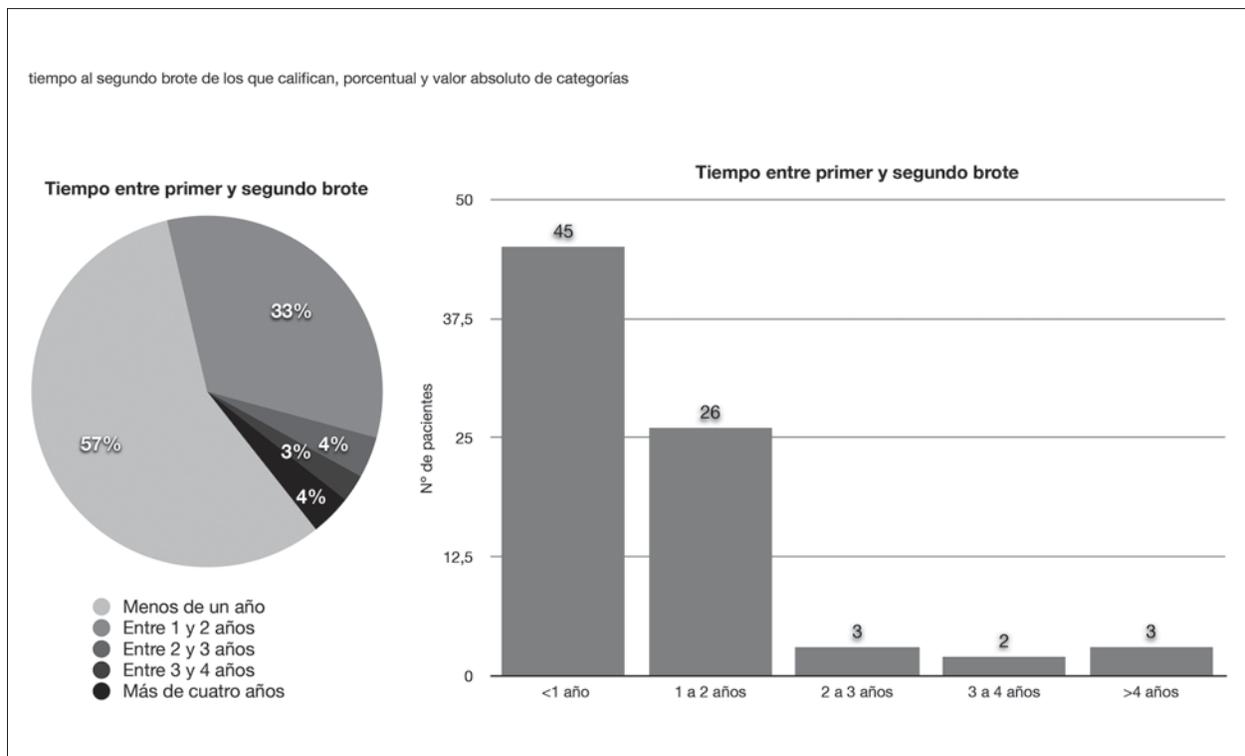
Años de evolución los casos que califican



Cuadro 15. Tiempo entre el primer y segundo brote de los que califican.

Tiempo entre el 1er y 2do brote	Total	califican
Menos de un año	64	45
Entre 1 y 2 años	45	26
Entre 2 y 3 años	7	3
Entre 3 y 4 años	5	2
Más de cuatro años	9	3
No corresponde	2	0
No registrados	11	0

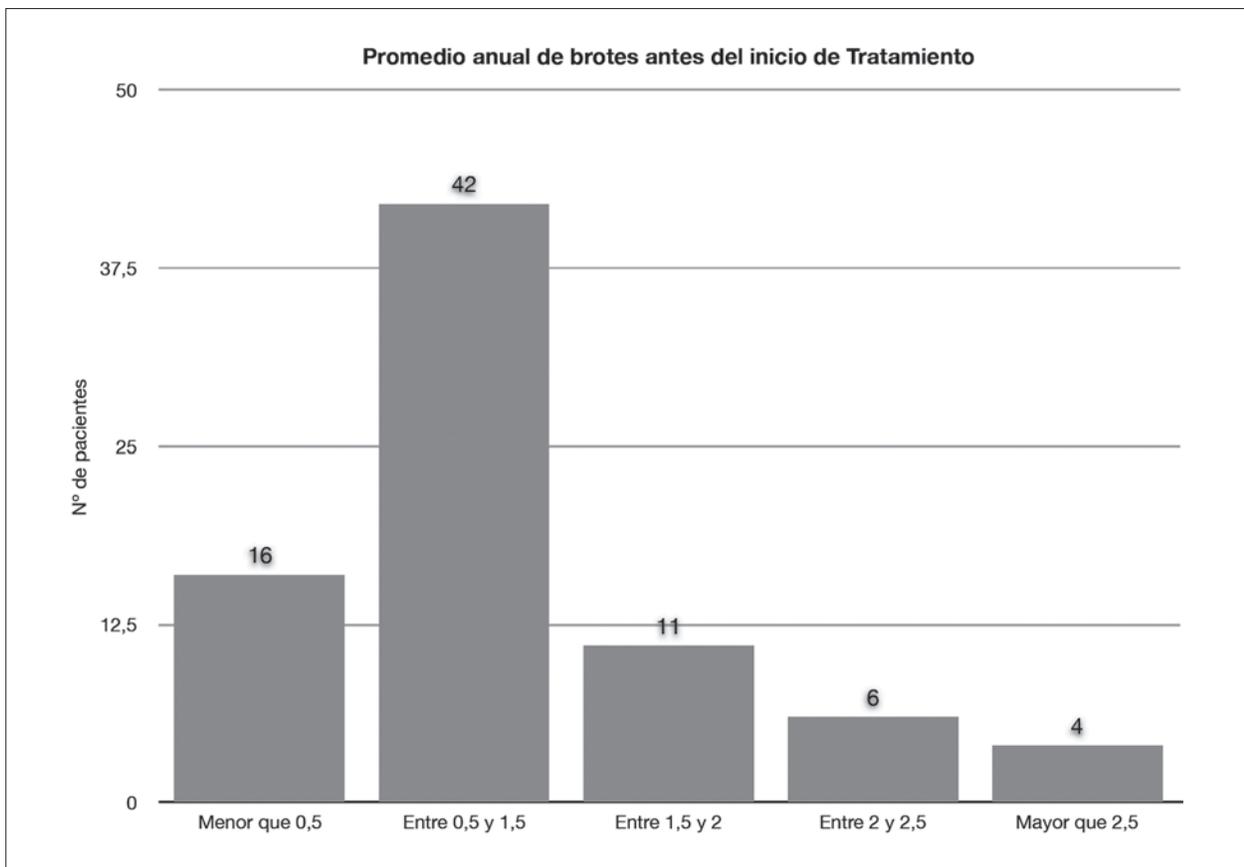
Tiempo entre el primer y segundo brote en los casos que califican



Cuadro 16. Promedio anual de brotes en casos que califican.

Frecuencia promedio anual de brotes	Total	califican
Menor que 0,5	36	16
Entre 0,5 y 1,5	65	42
Entre 1,5 y 2	14	11
Entre 2 y 2,5	7	6
Mayor que 2,5	5	4
No corresponde	2	0
No registrados	14	0

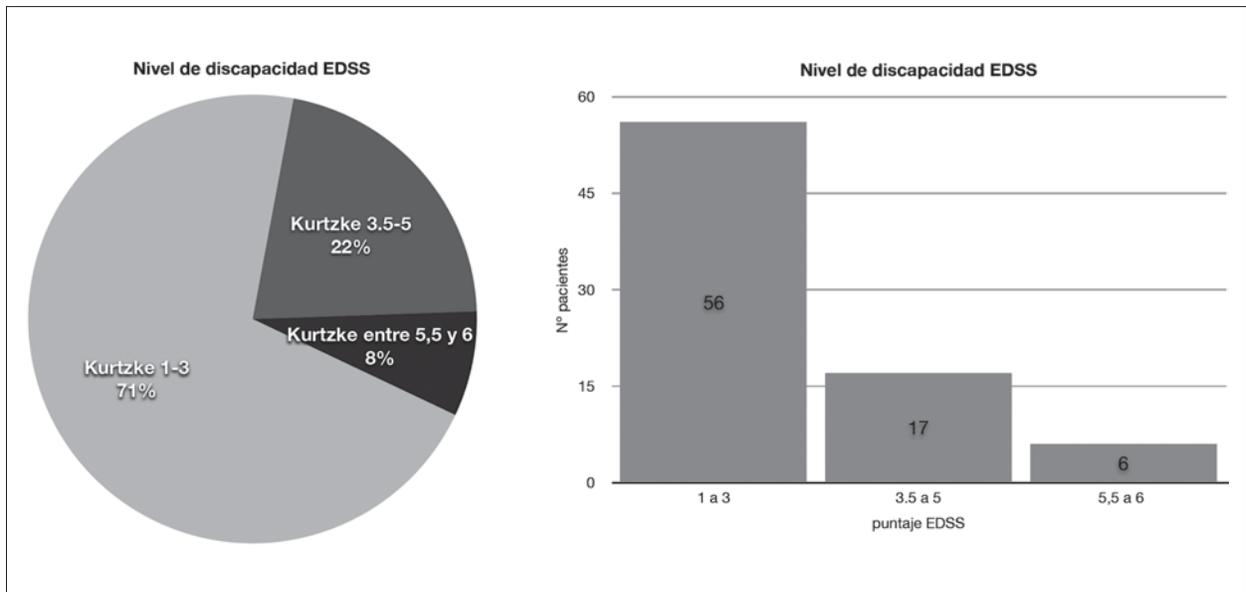
Promedio anual de brotes en los casos que califican



Cuadro 17. Nivel de discapacidad EDSS (Escala de discapacidad ampliada de Kurtzke) de todos los casos.

Nivel de discapacidad EDSS	Total	califican	En tratamiento	No califican	En proceso
Kurtzke 1-3	80	56	40	11	13
Kurtzke 3.5-5	29	17	14	6	6
Kurtzke entre 5,5 y 7	22	6	2	11	5
Kurtzke igual o mayor 8	4	0	0	4	0
No evaluado	5	0	0	4	1
No registrado	3	0	0	0	3

Nivel de discapacidad EDSS en el grupo de pacientes que califican



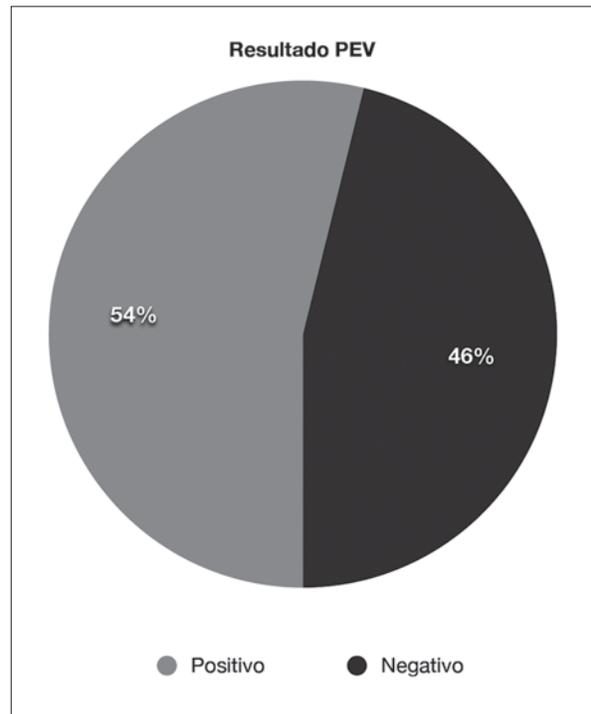
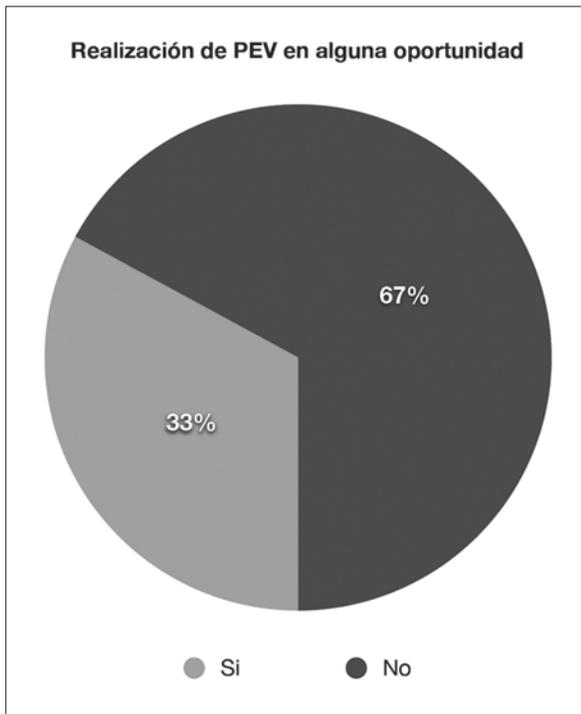
Todos los pacientes que califican tienen evaluación de la discapacidad mediante la EDSS. En las categorías “no califican” o “en proceso” existen casos donde no se evaluó la EDSS, corresponde a pacientes de regiones en cuyos antecedentes se mencionaban criterios de exclusión que hacían injustificable el viaje a Santiago para evaluación directa o tienen pendiente algún antecedente para definir la pertinencia del viaje de evaluación.

Cuadro 18. Potenciales evocados visuales (PEV) en los casos que califican.

Realización PEV	Total	califican
Si	49	26
No	89	53
No registrados	5	0

Resultado PEV	Total	califican
Positivo	26	14
Negativo	23	12
No registrados	5	0
No corresponde	89	53

Potenciales evocados visuales (PEV) en el grupo que califica

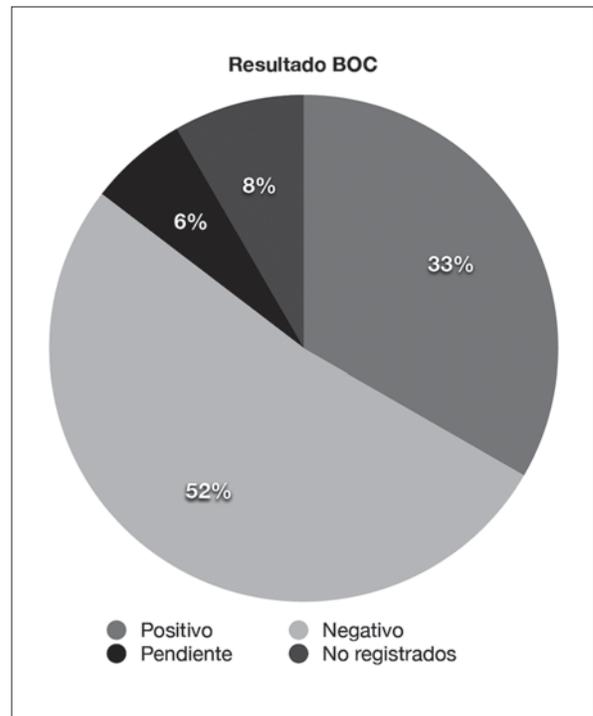
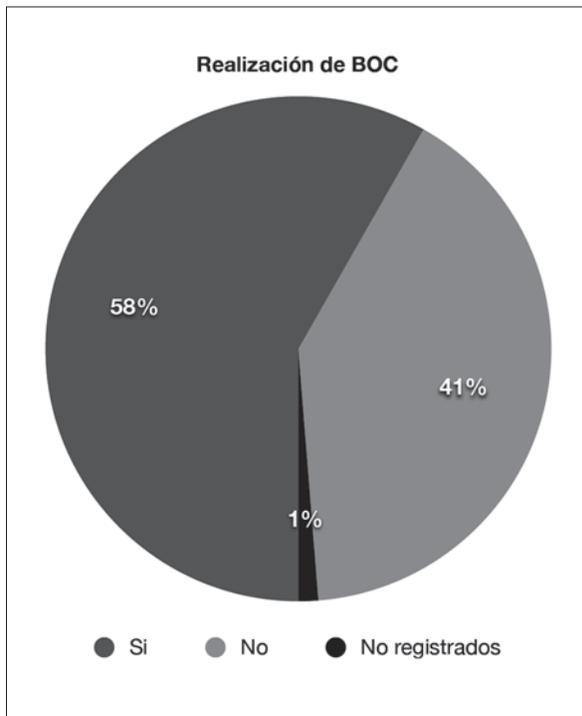


Cuadro 19. Bandas oligoclonales (BOC) en LCR en los casos que califican.

Realización BOC	Total	califican
Si	69	46
No	68	32
No registrados	6	1

Resultado BOC	Total	califican
Positivo	22	16
Negativo	38	25
Pendiente	5	3
No registrados	10	4
No corresponde	68	31

BOC en los casos que califican

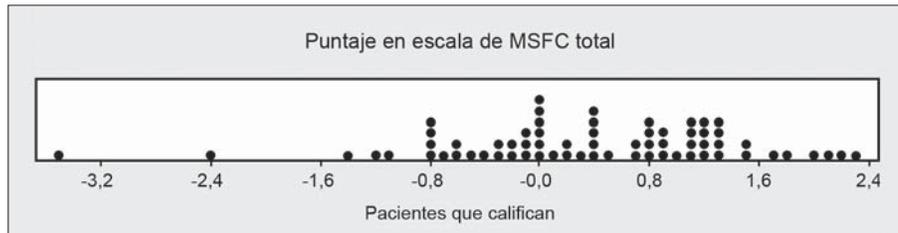


Evaluaciones mediante escalas

Escala de Evaluación Funcional Compuesta MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite-MSFC)

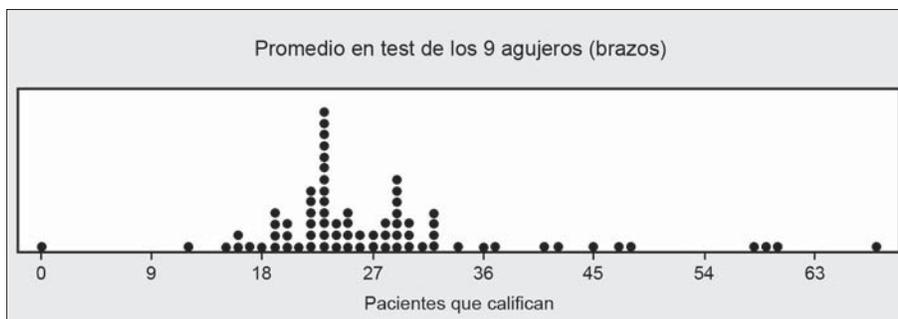
Cuadro 20. Puntaje total MSFC (valor Z).

Puntaje MSFC total	Total	califican
Evaluados	80	67
Promedio	0,28	0,4
Máximo	2,28	2,3
Mínimo	-3,51	-3,5
Mediana	0,33	0,4
Desviación estándar	1,03	1,1
No evaluados	63	12



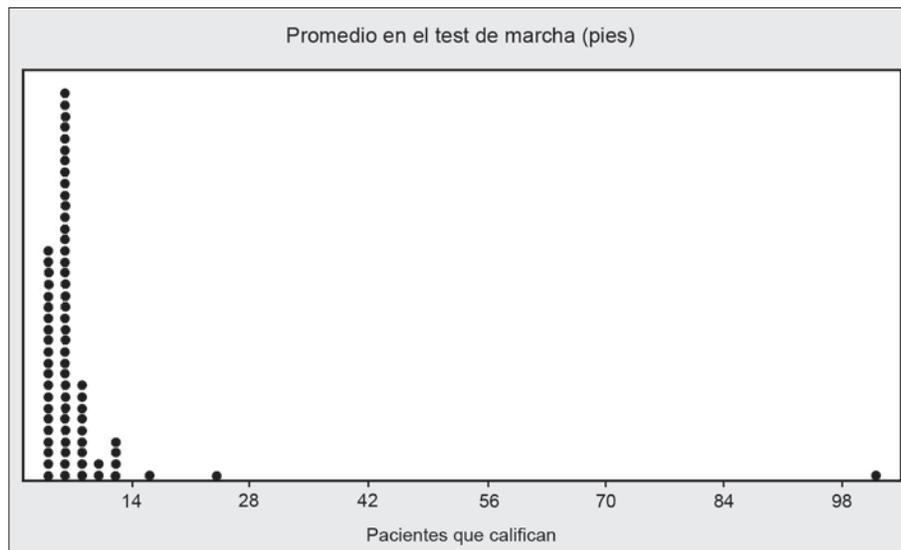
Cuadro 21. MSFC: puntaje en la prueba de los nueve agujeros y clavijas.

Promedio Test 9 agujeros (en segundos)	Total	califican
Evaluados	106	75
Promedio	28,0	27,6
Máximo	67,8	67,8
Mínimo	-0,4	-0,4
Mediana	25,4	24,7
Desviación estándar	10,2	11,1
No evaluados	37	4

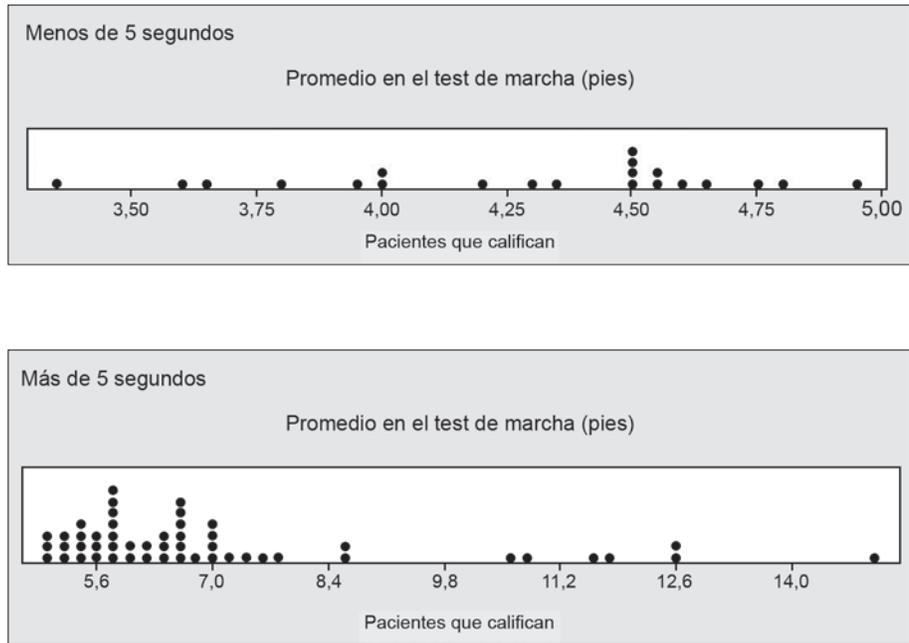


Cuadro 22. MSFC: puntaje en la prueba de marcha de 7,6 metros.

Promedio Test Marcha (en segundos)	Total	califican
Evaluados	101	74
Promedio	7,72	7,8
Máximo	101,4	101,4
Mínimo	3,3	3,3
Mediana	5,9	5,8
Desviación estándar	9,9	11,4
No evaluados	42	5

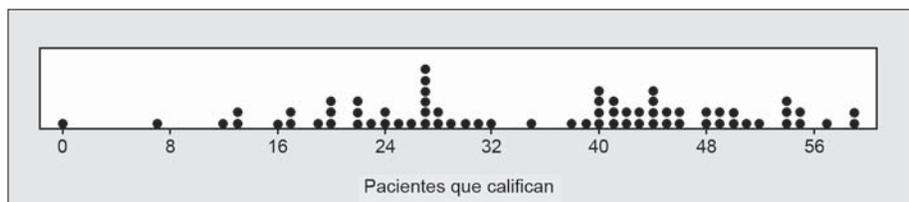


Cuadro 23. MSFC: puntaje en la prueba de marcha de 7,6 metros, agrupados según si el tiempo empleado es inferior o mayor a 5 segundos.



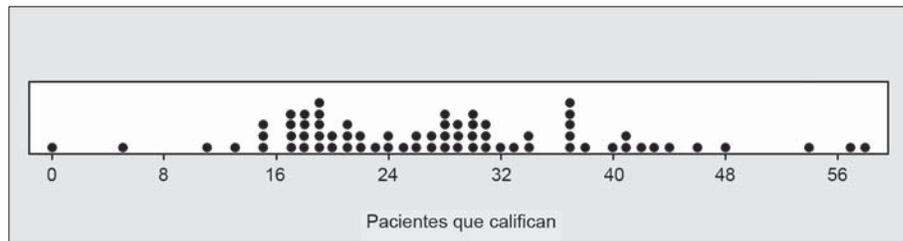
Cuadro 24. MSFC: PASAT versión 2 segundos.
(PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test)

Promedio PASAT 2 segundos	Total	califican
Evaluados	86	70
Promedio	33,93	35,3
Máximo	59	59,0
Mínimo	0,0	0,0
Mediana	34,5	39,5
Desviación estándar	13,9	14,0
No evaluados	57	9



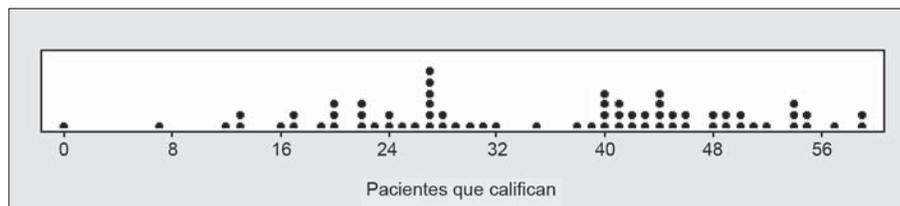
Cuadro 25. MSFC: PASAT versión 3 segundos.
(PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test)

Promedio PASAT 3 segundos	Total	califican
Evaluados	86	70
Promedio	26,26	27,7
Máximo	58	58,0
Mínimo	0,0	0,0
Mediana	26,0	27,5
Desviación estándar	11,9	11,4
No evaluados	57	9



Cuadro 26. Escala de fatiga de Krupp (valores del 1 al 9)¹²

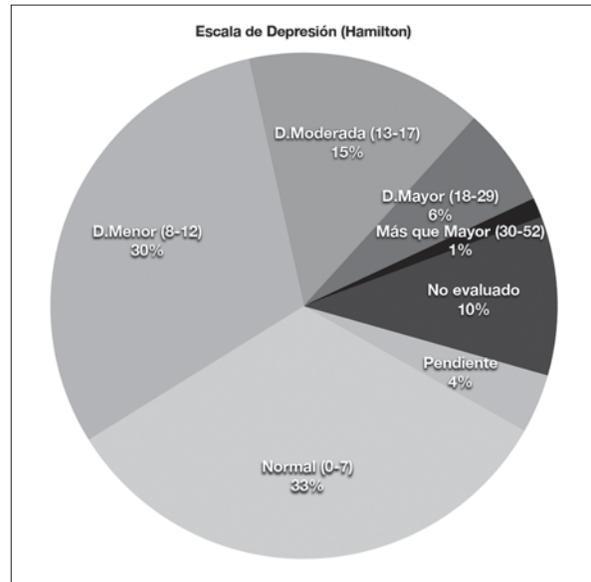
Puntaje fatiga	Total	califican
Evaluados	61	57
Promedio	4,1	4,2
Máximo	7,0	7,0
Mínimo	1,0	1,0
Mediana	4,5	4,5
Desviación estándar	1,9	1,9
No evaluados	82	22



¹² Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989; 46 (10): 1121-3.

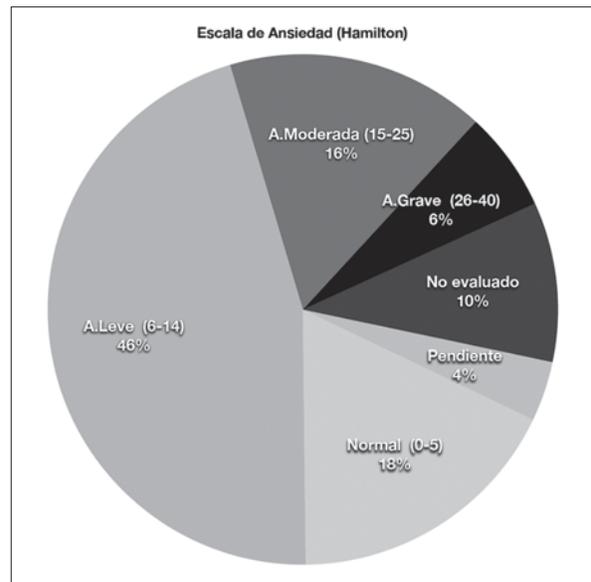
Cuadro 27. Puntajes en las Escalas de depresión de Hamilton.

Escala de depresión de Hamilton	Total	califican
Normal (0-7)	31	26
D. Menor (8-12)	26	24
D. Moderada (13-17)	16	12
D. Mayor (18-29)	6	5
Más que Mayor (30-52)	2	1
No evaluado	45	8
No registrado	5	0
Pendiente	12	3



Cuadro 28. Puntajes en las Escala de Ansiedad de Hamilton.

Escala de ansiedad de Hamilton	Total	califican
Normal (0-5)	16	14
A. Leve (6-14)	44	36
A. Moderada (15-25)	16	13
A. Grave (26-40)	5	5
A. Muy grave (41-56)	0	0
No evaluado	45	8
No registrado	5	0
Pendiente	12	3



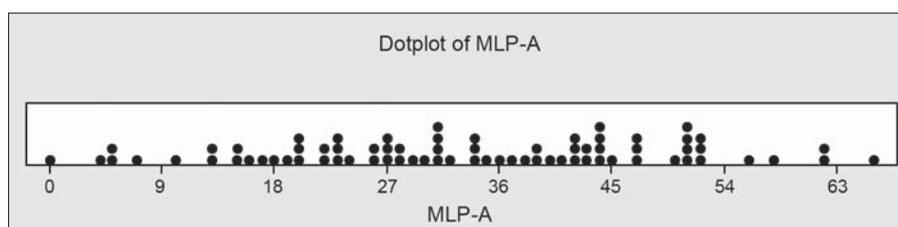
Cuadro 29. Batería neuropsicológica repetible breve de Rao¹³

Cuadro 29a. Resumen de los resultados por test en el grupo de pacientes.

Batería neuropsicológica repetible breve de Rao.	Promedio	Mediana	Desviación Standard	Puntaje mínimo	Puntaje máximo
Test selectivo de memoria: memoria largo plazo- almacenamiento MLP-A	33.14865	33	15.27706	0	66
Test selectivo de memoria: memoria largo plazo- recuperación MLP-R	23.74324	23	15.2073	0	66
Test selectivo de memoria: memoria diferida MLP-D	6.337838	6	2.844254	0	12
Test 7/24 respuestas correctas	24.91892	25.5	7.960531	7.5	40
Test 7/24 recuerdo inmediato	4.886364	6	2.334931	0	7
Test 7/24 recuerdo diferido	4.662162	5	2.277207	0	10
Fluencia verbal: versión fonológica	36.08219	34	14.77682	7	73
Test símbolo dígito	41.95946	42.5	13.8983	1	75
PASAT Versión 3 segundos	27,27	27,5	11,4	0	58
PASAT Versión 2 segundos	35,3	39,5	14	0	59

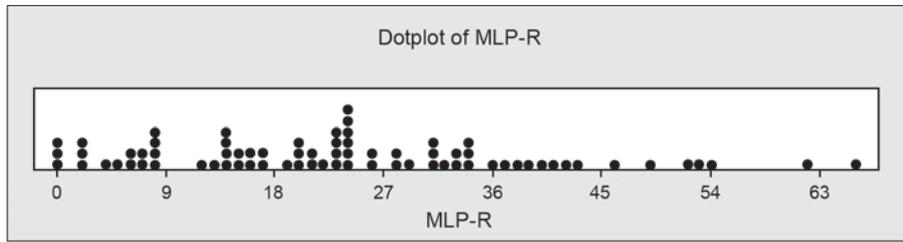
Cuadro 29b. Mapas de dispersión gráfica de casos.

Test selectivo de memoria: memoria largo-plazo almacenamiento: MLP-A.

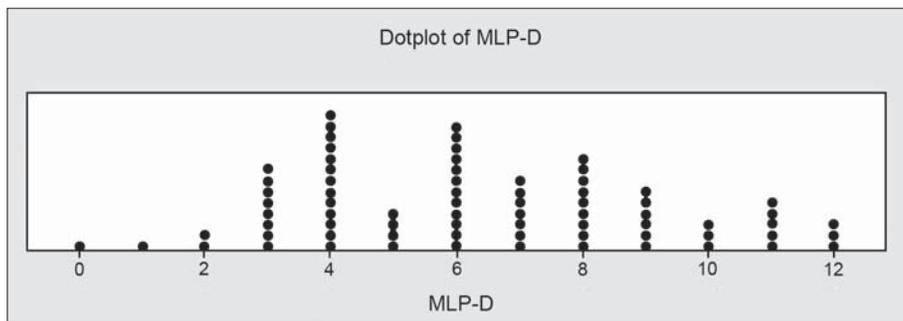


¹³ Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41(5): 685-91.

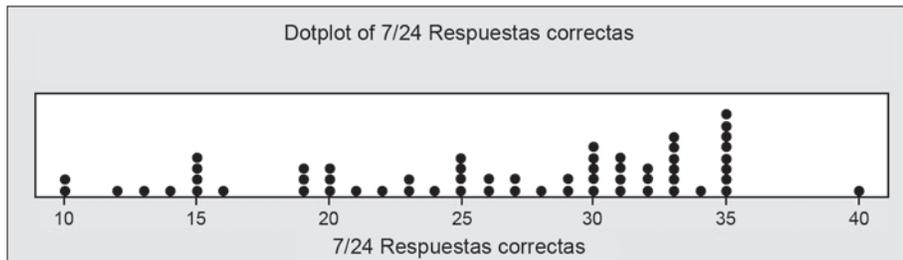
Test selectivo de memoria: memoria largo-plazo recuperación: MLP-R.



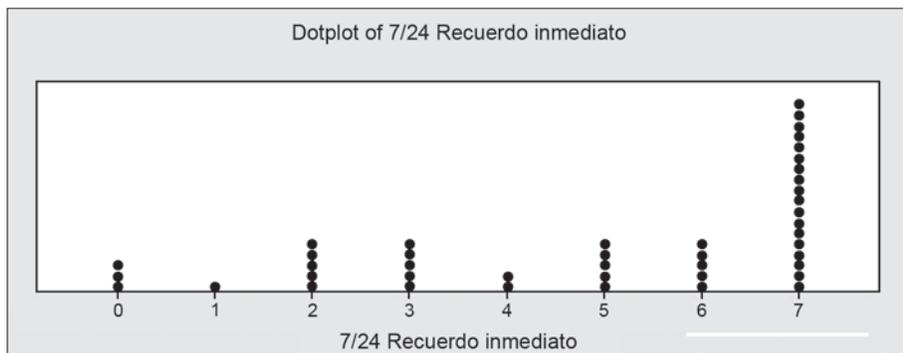
Test selectivo de memoria MLP-D.



Test 7/24 Respuestas correctas.

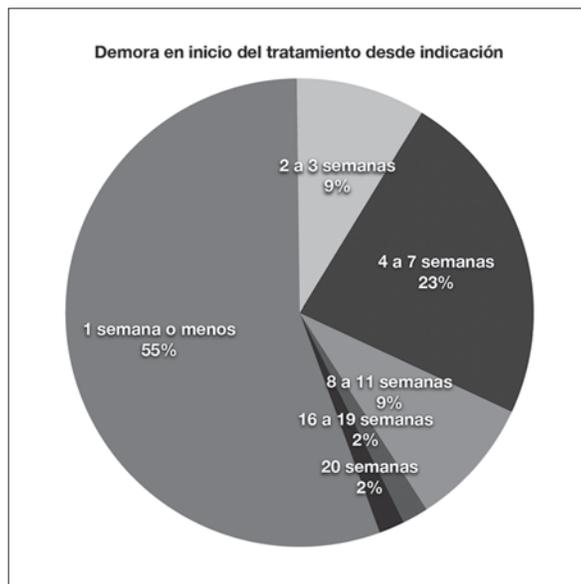
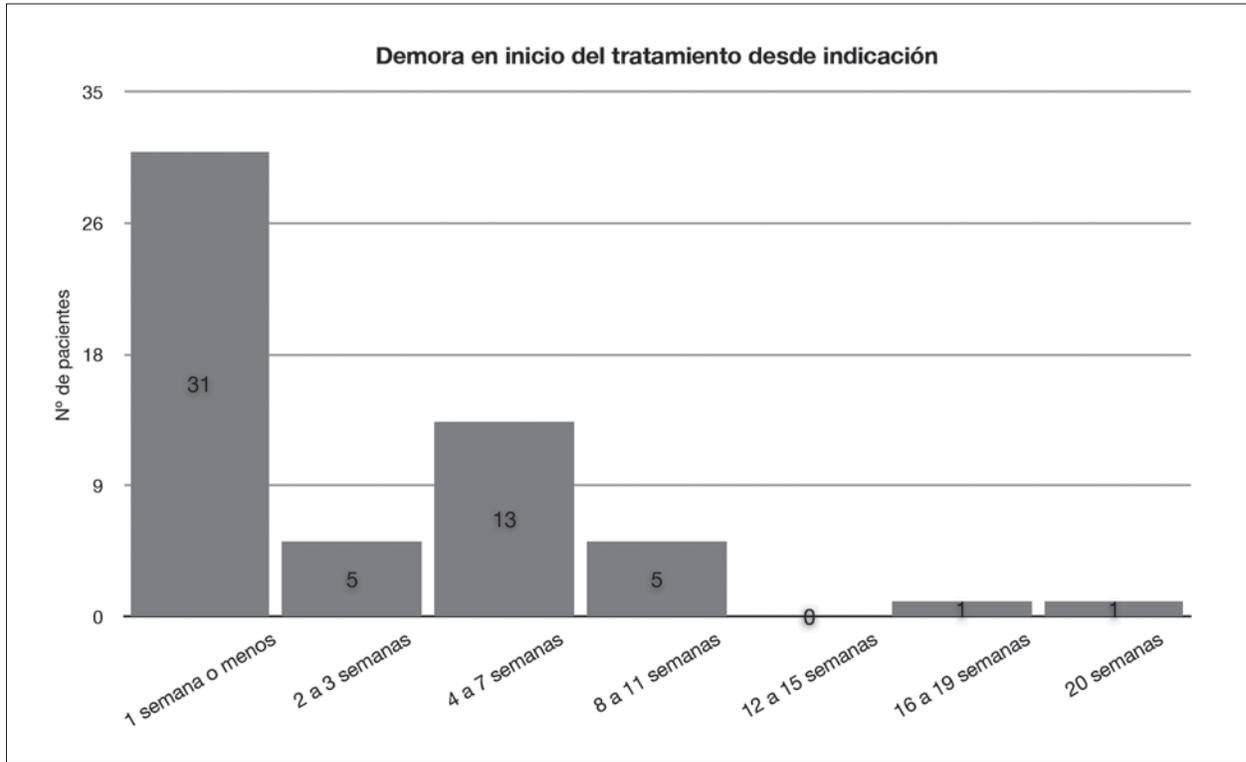


Test 7/24 Recuerdo inmediato.

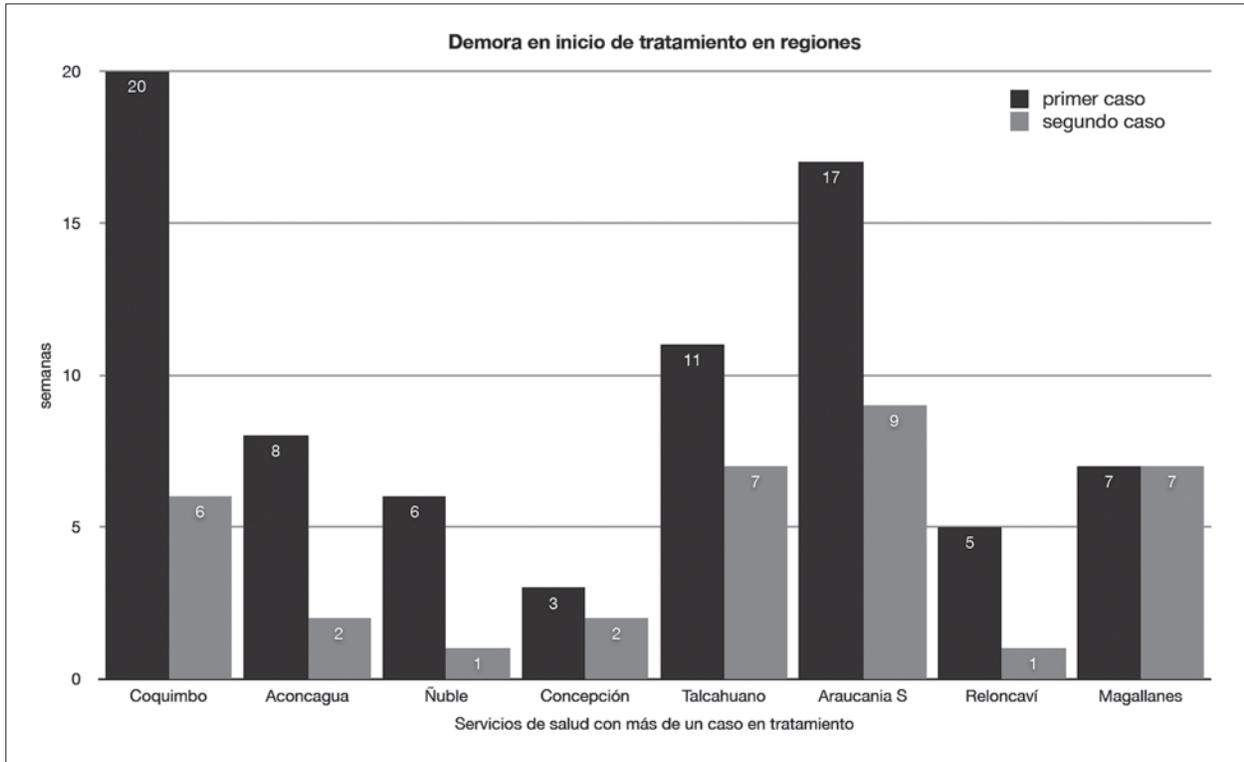


Cuadro 30. Tiempo de latencia entre calificación e inicio efectivo de tratamiento.

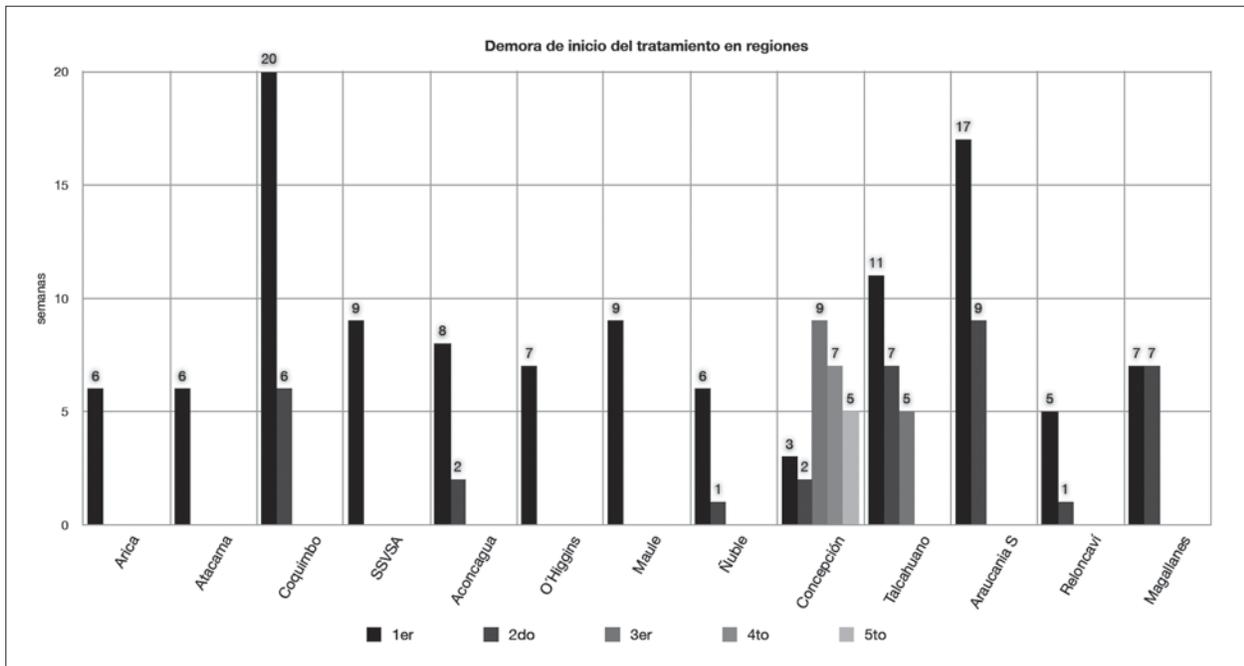
30a. Todos los casos.



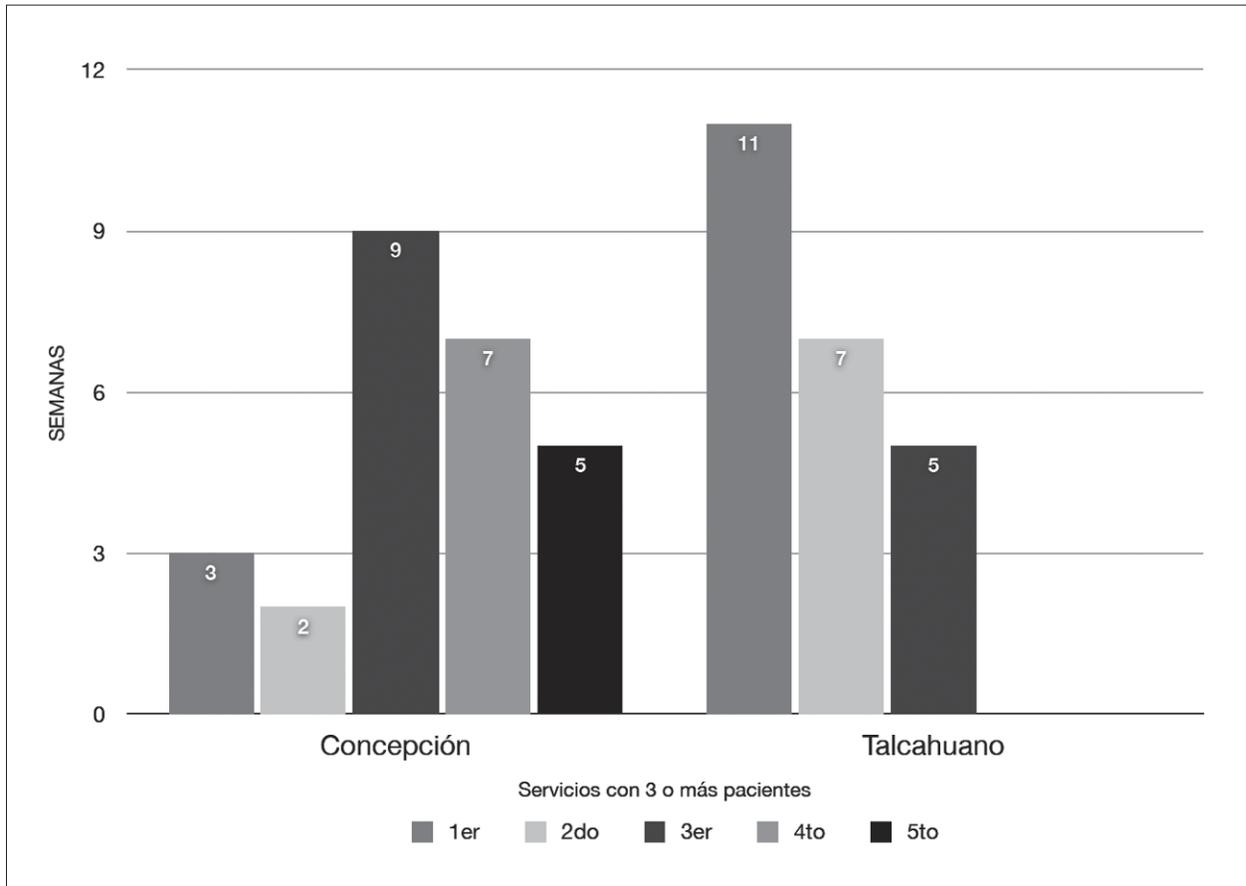
30b. Latencia en el primer y segundo caso, para aquellos servicios que corresponda.



30. c. Latencia por regiones, todos los servicios.



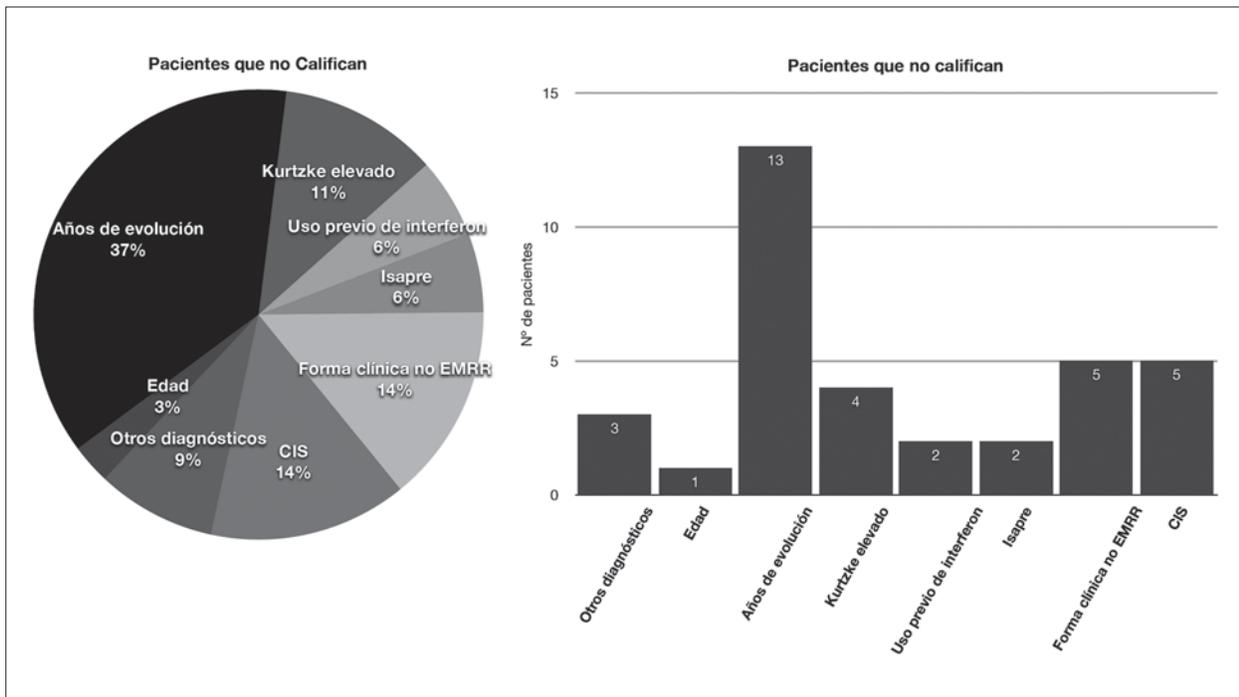
30d. Latencia por regiones, detalle de servicios con tres o más casos.



Cuadro 31. Causas por las cuales los pacientes no calificaron, desagregadas en forma independiente.

Causa de No califican	
Otros diagnósticos	3
Edad	1
Años de evolución	13
Kurtzke elevado	4
Uso previo de interferon	2
Isapre	2
Forma clínica no EMRR	5
CIS	5
NC criterio adherencia	1

(NC: no cumple)



Cuadro 32. Causas por las cuales los pacientes no calificaron, visión por paciente.

Nº	SEXO	AÑO INICIO	EDSS	INTERFERON PREVIO	EDAD	FORMA CLINICA	ISAPRE	CIS	OTRO DIAGNOSTICO
1	H	1986	5	NO	43	RR	NO	NO	NO
2	M	1997	4,5	NO	36	RR	NO	NO	NO
3	M	1988	5	NO	50	RR	NO	NO	NO
4	M	1985	4,5	NO	43	RR	NO	NO	NO
5	M	1990	3,5	NO	47	RR	NO	NO	NO
6	M	1997	5,5	NO	43	RR	NO	NO	NO
7	M	1996	2	NO	32	RR	NO	NO	NO
8	M	1997	7	NO	51	RR	NO	NO	NO
9	M	1995	2,5	NO	48	RR	NO	NO	NO
10	H	1996	3,5	NO	35	RR	NO	NO	NO
11	M	1990	3,5	NO	38	RR	NO	NO	NO
12	M	2006	7	NO	40	RR	NO	NO	NO
13	M	2000	8	NO	45	RR	NO	NO	NO
14	H	1997	7	NO	37	RR	NO	NO	NO
15	H	2001	2	SI	26	RR	NO	NO	NO
16	M	2008	8	NO	29	PP	NO	NO	NO
17	M	2005	6,5	NO	27	PP	NO	NO	NO
18	M	1996	8	NO	52	RR	NO	NO	NO
19	M	2003	7	NO	51	SP	NO	NO	NO
20	M	1998	7	NO	47	RR	NO	NO	NO
21	M	2005	6	NO	34	PP	NO	NO	NO
22	M	2003	6,5	NO	50	PP ?	NO	NO	¿ SJOGREN ?
23	H	1992	7,0	NO	69	RR	NO	NO	NO
24	M	2002	0	SI	43	RR	NO	NO	NO
25	M	1999	5	NO	43	--	NO	NO	HTLV-1
26	H	2002	<5	NO	20	--	NO	NO	OBS. NEURO BEHÇET
27	M	2004	1,5	NO	47	--	NO	NO	NEURITIS OPTICA A REPETICION
28	H	2003	7	SI	23	RR	SI	NO	NO
29	M	2007	0	NO	21	--	SI	SI	NO
30	M	2008	1	NO	32	--	NO	SI	NO
31	M	2006	3,5	NO	23	--	NO	SI	NO
32	M	2008	1,5	NO	43	--	NO	SI	NO
33	M	2008	1	NO	23	--	NO	SI	NO
34	H	2006	0	NO	29	--	NO	SI	NO
35	M	1993	6,5	NO	49	SP	NO	NO	NO
36	M	Citada reiteradamente a tamizaje, no acude. No cumple criterio de adherencia.							

Cuadro 33. Situaciones especiales respecto del tratamiento.

Situaciones especiales respecto del tratamiento
A.- Falla de tratamiento y conducta
B.- No inicio de tratamiento por opción del paciente
C.- Efectos adversos

A. Falla de tratamiento, definición, observación y conducta

La falla o respuesta insuficiente a tratamiento con inmunomoduladores/inmunosupresores, oscilaría, dependiendo de la definición que se emplee, entre un 10-60%. Para este informe hemos elegido como referente, una presentación de O. Fernández sobre este tema¹⁴.

Asumiendo que no existe consenso, en este programa piloto consideramos como falla o falta de respuesta a tratamiento las siguientes situaciones clínicas:

- Incremento de la tasa de brotes respecto de la situación previa al tratamiento, consideramos de forma arbitraria como período de comparación, el año previo al inicio de inmunomoduladores.
- Constatación de un aumento sostenido de un punto en la EDSS en la progresión de la discapacidad durante un período de 6 meses a 1 año tras el inicio del tratamiento.
- Constatación en la RM de actividad persistente; lesiones que captan Gd, lesiones nuevas secuencias ponderadas T2 o lesiones que aumenten de volumen en las mismas secuencias.

Por este último punto, si un paciente no tiene

una RM reciente (de menos de 6 meses), solicitamos una antes de iniciar el tratamiento.

En rigor cualquier actividad, de deterioro clínico o de la RM, en pacientes en tratamiento, tendría que considerarse como un criterio alarma de una eventual de respuesta insuficiente y condicionar una activa monitorización, aumentando la frecuencia y rigurosidad de los controles (clínicos y de RM). Las escalas de valoración son herramientas de registro particularmente útiles en esta situación, por su menor variación intra e inter observador y regularidad de los elementos de observación. Nosotros empleamos regularmente una serie de escalas (mencionadas en la sección flujograma de ingreso), con la finalidad de tener más opciones de comparación cuando existan sugerencias de progresión por falla de tratamiento.

El sentido práctico de definir una falla de tratamiento es buscar alguna alternativa terapéutica o tratamiento complementario, con el fin de intentar estabilizar la enfermedad lo antes posible. En este primer año del programa, nuestra respuesta ha sido, excluir la presencia de un brote prolongado mediante el empleo de corticoides y luego implementar un cambio del fármaco inmunomodulador.

¹⁴ Fernández O. Tratamiento actual de la Esclerosis Múltiple EN: Arriagada C., Nogales-Gaete, J. Edit. Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-panamericana, Segunda Edición, New York, Demos Medical Pub 2008; pp 725-779.

Aun cuando las posibles causas de la falla de respuesta son desconocidas, estas podrían agruparse en las siguientes categorías.

Abandono o suspensión

- Mala adherencia: alude a los pacientes que no cumplen adecuadamente el tratamiento, este grupo podría ser amplio y representar un porcentaje variable del 10 al 30% aproximadamente. Como ya ha sido comentado la modalidad de administración institucional del tratamiento optada en este programa, nos permite conocer con propiedad qué está pasando con la adherencia en cada caso. No es posible adelantar, si además ésta modalidad de administración institucional se traducirá en una reducción de la tasa de falla de adherencia.
- Abandono por mala tolerancia del tratamiento: aquí el origen del abandono es la existencia de efectos adversos y por ello los pacientes no reciben el tratamiento de forma correcta o deben finalmente suspenderlo, esto ocurre en cifra no inferior al 10%. En el programa piloto ha ocurrido en un caso

Error en la indicación

- El interferón beta no tiene indicación en fases avanzadas de la enfermedad, en enfermedad sin actividad o en la forma Progresiva Primaria, por lo que su uso en estas circunstancias no está recomendado.

Interacción inmunológica de anticuerpos neutralizantes

- No menos importante, pero aún sin una conclusión está el rol en las fallas de tratamiento de los Anticuerpos neutralizantes (AcNs) al IFN beta. En términos generales, se plantea que un porcentaje pequeño de pacientes (1-10%) presentan AcNs a títulos altos y mantenidos y que esta presencia probablemente esté relacionada con la falla de respuesta, o la respuesta insuficiente.

Evolución propia de la enfermedad

- Gravedad propia de la enfermedad: como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes crónicas, en la EM podemos observar una falta de eficacia de la terapia presumiblemente por el incremento de la actividad de los mecanismos de daño, los que superan la capacidad de “contención de la enfermedad” del tratamiento.

En nuestra serie existe una paciente con falla de tratamiento (durante este año, presentó 4 brotes recibiendo tratamiento, de un promedio previo de 2 y progresión en su discapacidad, de más de un punto). En la selección del nuevo fármaco, ante igualdad de respuesta teórica entre Interferón beta 1b y el Acetato de Glatiramer (Copaxone), se informó y consultó la preferencia de la paciente, quien optó por Copaxone (inyección diaria).

B. No inicios de tratamiento por opción del paciente

En el primer año no hemos tenido abandono de tratamiento, pero sí dos renuncias a iniciarlo. Una paciente que calificó, cambió su residencia fuera de Chile. Otra paciente luego de calificar sin incidentes, decidió reconsiderar su deseo de recibir de tratamiento.

C. Efectos adversos graves

En una paciente debimos suspender el tratamiento por una hepatitis, que el hepatólogo atribuyó inicialmente al ibuprofeno y luego al interferón. Luego de 6 meses finalmente se han normalizado las pruebas hepáticas. Por indicación tanto del hepatólogo como consideración nuestra, el retorno a tratamiento en este caso no incluirá ninguna presentación de interferón por el riesgo de la reactivación de la hepatitis, por eso la opción es el uso de Copaxone, ya que este fármaco no tiene metabolismo hepático.

Resumen de datos de los pacientes que calificaron

Datos demográficos

Calificaron para tratamiento inmunomodulador 79 pacientes, el 53% de ellos (42 casos) procedían de la región metropolitana. Tres regiones (V, Metropolitana y VIII) concentraron el 77% de los casos (61 pacientes). Hubo 57 mujeres con una relación de género F/M de 2,4/1. La mayoría de los casos (52 pacientes) eran solteros o no tenían pareja estable al momento de la evaluación.

Al momento de la evaluación inicial, el 86% de los pacientes desarrollaba alguna actividad productiva regular (laboral o académica). En el 26,5 % de los casos se obtuvo el antecedente de educación superior. La edad promedio de la serie fue 33 años (12 a 62). El inicio de la enfermedad ocurrió en promedio a los 30 años observándose una dispersión entre los 7 y 53 años. Agrupados por rango etario, el 83% (63 pacientes) eran menores de 40 años y el 73% se concentraban entre la tercera y cuarta década de la vida.

Datos clínicos y paraclínicos

En el 46% de los casos la latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue superior a un año. La forma más frecuente de presentación de la enfermedad fue la combinación de síntomas reflejando la afectación de más de un sistema funcional. Cuando el inicio ocurrió con síntomas aislados los más frecuentes fueron los sensitivos, motores y neuritis óptica con 18, 13 y 11% respectivamente.

El 57% de los pacientes (45 casos) presentó un segundo brote clínico antes del año del inicio de la enfermedad. El promedio anual de brotes de la serie fue entre 0,5 y 2 en el 67% (53) de los casos. Al momento de la evaluación, el 71% de los casos presentaba un puntaje igual o menor de 3 en la EDSS.

Con relación a los estudios realizados, todos los pacientes se realizaron resonancia magnética

cerebral espinal o ambas. Potenciales evocados visuales se realizaron en 26 casos apoyando el diagnóstico en el 57%. Estudio de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo fue realizado en 46 pacientes apoyando el diagnóstico en el 35% de ellos.

Datos neuropsicológicos

La aplicación de la batería neuropsicológica repetible breve de Rao, se realizó en 74 pacientes. Los resultados en los subtest de memoria de almacenamiento mostraron resultados inferiores a los obtenidos en el estudio de validación del instrumento en pacientes de Argentina y España¹⁵.

Se aplicó la escala de Hamilton para depresión a 68 pacientes observándose normalidad en el 45,6% y algún grado de depresión en el resto, siendo "mayor" en el 9%. En el caso de la escala de Hamilton para ansiedad, sólo el 20,6% presentó valores normales y el resto diversos niveles del ansiedad, siendo en el 7% una ansiedad grave (cuadro 27).

Los hechos señalados muestran que las características epidemiológicas y clínicas generales de nuestros casos son similares a series de pacientes de diversos países comparables al nuestro como se ilustra en la Tabla 16.

Comentarios

En términos generales la serie de casos del programa piloto que califican comprende una población fundamentalmente femenina, joven o en edad media de la vida en su gran mayoría con actividad productiva y con un nivel de discapacidad física leve.

No observamos la presencia de la clásica gradiente geográfica sur-norte planteada en estudios epidemiológicos de esclerosis múltiple. La Figura 14 muestra los datos de las tasas de envío de casos y de ingreso (califican) por 100.000 habitantes. A pesar que estos datos claramente no corresponden a prevalencias, considerando que todas las regiones fueron convocadas a enviar casos y

¹⁵ Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006; 12: 187-95.

Tabla 16. Cuadro comparativo de datos epidemiológicos de diversas series de pacientes con Esclerosis Múltiple, respecto de la nuestra							
	Programa Piloto tratamiento EM	Vizcarra-Escobar	Portillo	Fragoso	Adnan Al-Araji	García-Gallego	Cheng
País de origen	Chile	Perú	Perú	Brasil	Iraq	España	Shangai, China
Año	2009	2005	2005	2005	2005	2002	2007
Número de pacientes	79	65	20	81	300	54	123
Forma evolutiva	R-R	Todas	R-R	Todas	Todas	Todas	
Porcentaje (n) de formas R-R	100%	49% (31)	60% (12)	83% (67)	66% (199)	54%(29)	
Promedio de edad de la serie	33	40		41	36.4	46,6	46,1
Dispersión etaria de la serie	12 a 62	9 a 66 años	18 a 60 años	14 a 74	-	20 a 78	
Edad promedio de inicio de la enfermedad	30	31.5		32.2	29.2	33,7	46,9
Razón de género F/M	2.4	1.9	1.2	3.2	1.2	2,4	1.8
Porcentaje de casos con EDSS igual o menor a 5	92%	46 %	100%	76%	52%	52%	
Porcentaje (n) de realización de RM	100%	77% (50)	100%	-	100 %	100%	96%
Porcentaje (n) de realización de potenciales evocados visuales/ Porcentaje de positividad	33% (26) 57%	43% (28) 53%	-	-	92% (276) 80%	69%(37) 72%	
Porcentaje (n) de realización de bandas oligoclonales/ Porcentaje de positividad	58% (46) 35%	26% (17) 6%	-	-	-	50% (27) 70%	54%(66) 51%
Porcentaje (n) de uso de inmunomoduladores	100%	30% (20)	100%	83% (68)	3% (10)	29,7% (16)	2,4% (3)

Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana-Barbaran M. Esclerosis múltiple en Perú. Descripción clínico epidemiológica de una serie de pacientes. *Rev Neurol* 2005; 41 (10): 591-5.

Portillo-Vallenas R, Rojas-Huerto E, Inca-Parra J. Control clínico de pacientes con esclerosis múltiple tratados con interferón beta en un hospital peruano. *Rev Neurol* 2005; 41(9): 575-6.

Fragoso YD, Fiore AP. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of Sao Paulo-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63 (3B): 741-4.

Al-Araji A, Mohammed AI. Multiple sclerosis in Iraq: does it have the same features encountered in Western countries? *J Neurol Sci* 2005; 234 (1-2): 67-71.

García-Gallego A, Morera-Guitart J. Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Rev Neurol* 2002; 34 (8): 732-7.

Cheng Q, Miao L, Zhang J, Ding SJ, Liu ZG, Wang X, et al. A population-based survey of multiple sclerosis in Shanghai, China. *Neurology* 2007; 68(18): 1495-500.

los criterios para calificar fueron universales, podríamos decir que estas son tasas comparables entre ellas y eventualmente indicadoras de mayor o menor presencia de casos.

Observamos una concentración de casos de casi el 80% en las tres regiones más pobladas del país cuya población representa sólo el 62,5% del total, ello quizá refleje un sesgo en el acceso a atención neurológica y por tanto, oportunidad diagnóstica, aun cuando como lo muestra la Figura

13, el recurso, de al menos un neurólogo y RM existe en casi todo el país.

Nos llama la atención el bajo rendimiento en algunos aspectos de la evaluación cognitiva de nuestros casos respecto de una población teóricamente comparable. Ello podría traducir una disociación cognitivo-motora en nuestros enfermos mayor a la esperada o quizá en forma más probable nos indica que necesitamos tener datos locales de validación del instrumento en pacien-

tes y controles sanos, con los ajustes de edad y escolaridad correspondientes.

Conclusiones y Comentarios

Factibilidad y cobertura

Se revisaron antecedentes, se evaluaron y calificaron directamente para su ingreso y están en tratamiento efectivo en este momento, pacientes provenientes desde Arica a Punta Arenas. Esto muestra que un programa de esta naturaleza y diseño es posible de implementar.

De los pacientes 143 casos enviados a evaluación un 55% calificaron para ingresar al programa según los criterios en uso (modificados luego del informe del primer semestre) y un 20% no calificaron (ver tablas 5-7 y 12), el resto de los casos están en proceso de evaluación. El 100% de los pacientes que cumplieron los criterios pudieron ingresar al programa.

El número total casos referidos ha sido menor a lo esperado, en base a nuestra proyección de prevalencia. Llama la atención la ausencia completa de referencias de casos desde cinco servicios de salud: Iquique, Bío Bío, Arauco, Araucanía Norte y Chiloé. Es importante mencionar, sin embargo, que salvo el caso del SS de Iquique, en los otros cuatro servicios de salud, al menos un paciente cuya residencia asienta en su territorio de cobertura, ingreso por un servicio de salud geográficamente adyacente. En la Tabla 14 se expone la proyección de casos esperables según población y tasa de prevalencia. Allí es posible establecer la diferencia entre lo esperado (columna D) y lo recibido efectivamente (columna A). La explicación de carencia de especialista o de RM es refutada en la Figura 13, donde es posible advertir que todos los servicios de salud, sin casos referidos, cuentan con a lo menos un neurólogo, así como también existe un equipo de RM público o privado con convenio con el sistema público, con relativa proximidad.

¹⁶ Datos de la Cepal.

Cumplimiento de objetivos

1. Cumplimiento del objetivo de iniciar tratamiento inmunomodulador a 80 pacientes con EM, beneficiarios de Fonasa, de acuerdo a determinados criterios de inclusión y exclusión.

El objetivo de beneficiar con tratamiento a un número acotado de pacientes portadores de EM que cumplieran con determinados criterios de indicación de tratamiento, se cumplió con rigurosidad y plenitud.

Como ya fue comentado, existen pacientes en tratamiento efectivo de casi todas las regiones del país con lo que hemos avanzado significativamente, no sólo en el acceso al tratamiento, sino en la equidad territorial de éste. Si bien el presente informe corta los datos al 30 de junio con 79 pacientes que calificaban, podemos complementar la información mencionando que al 10 de julio calificaban 83 y al 30 de diciembre calificaban 110 casos.

Es de hacer notar, como se muestra en el cuadro 7, que el ingreso del grupo familiar (no el personal), es equivalente en el 57% de los pacientes que calificaron, a menos de la mitad del valor del tratamiento mensual con inmunomodulador (a precio de farmacia), en un 29% de los casos a menos del valor de un tratamiento mensual y en un 9% el ingreso familiar es equivalente al valor de costo de uno a 1,5 tratamientos al mes. Es decir el 86% de los grupos familiares de los pacientes que calificaron estaban imposibilitados de acceso económico directo para este tratamiento o incluso de un copago significativo. Esto es sin duda otro aspecto donde se ha logrado un significativo avance en la equidad de acceso a un tratamiento de alto costo.

En una mirada consistente y complementaria, es importante recordar que el sueldo mínimo legal mensual del año 2009 es de \$159.000, para los trabajadores mayores de 18 años y hasta los 65 años. El 16,7% del total de los ocupados gana hasta un salario mínimo al mes y el 54% de los trabajadores gana hasta dos sueldos mínimos¹⁶. Estos ingresos representan un 21 y 43% respectivamente, del valor de un mes de tratamiento.

2. Cumplimiento del objetivo de obtener información clínica y epidemiológica relevante de los pacientes que calificaron para ser tratados en este programa.

La información clínica obtenida y presentada en este informe es objetivamente un insumo inédito en su tipo en nuestro país. Los 79 pacientes que calificaron –y por tanto reciben o recibirán tratamiento con inmunomoduladores–, son probablemente la serie de pacientes más numerosa del país con EM, cuya evaluación ha sido realizada con un riguroso protocolo común y por un mismo equipo.

Atendiendo a que el objetivo central del programa es el tratamiento de pacientes, la definición diagnóstica de casos muy complejos o dudosos se extremo sólo cuando esto era necesario y determinante para el ingreso al programa. Cuando el caso presentaba dudas de diagnóstico, pero además tenía un criterio de exclusión o no cumplía algún otro criterio de ingreso de carácter inmodificable como: edad, discapacidad severa, tiempo de evolución o progresión de la discapacidad sin identificación de brote, se informaba al médico tratante de la situación y se suspendía el proceso de evaluación. Esto resulta importante de considerar al momento de ponderar el bajo “error diagnóstico” como causa de no calificación. No podemos excluir ni afirmar error diagnóstico en estos casos.

3. Cumplimiento del objetivo de identificar las barreras y facilidades clínicas y administrativas que se dan naturalmente en la incorporación de un tratamiento de estas características en la red pública.

Durante este primer año de desarrollo de programa piloto ocurrieron dificultades en la implementación cuya detección servirá para correcciones del mismo piloto y de programas de mayor envergadura que se implementen en el futuro. Este informe resume estos aspectos.

El riguroso y extenso trabajo de evaluación y registro de cada caso, necesario para esta etapa exploratoria y la ausencia de una enfermera para la parte administrativa, ha generado una gran

carga de horas de trabajo médico. Esta modalidad de trabajo, si bien claramente excede los requerimientos mínimos necesarios para tomar una conducta clínica, nos ha parecido necesaria considerando tanto nuestro rol como centro de referencia, como la ausencia de datos epidemiológicos clínicos nacionales.

A pesar de lo anterior el potencial “cuello de botella” en la atención médica de pacientes a nivel del centro de referencia del CABL no ha ocurrido, a pesar de la carencia de recursos asociados, la lista de espera para evaluación ha sido de 10 a 15 días. Esto contrasta con las dificultades de los pacientes para obtener sus exámenes de seguridad o que médicos de los hospitales de origen llenen un documento con datos clínicos básicos. La lista de espera para cualquier atención neurológica electiva en nuestro sistema público de salud, suele superar el par de meses a lo largo de Chile.

Como se detalla en el texto, existen algunos pacientes que califican para ingresar al programa, que por alguna razón han tardado en iniciarlo, denominamos este grupo “califican, en espera de inicio de tratamiento”. Por otro lado, existen pacientes que tienen aspectos pendientes que impiden tomar la decisión si cumplen o no los criterios para tratamiento, a esta situación la denominamos “en proceso”. Muchas de las condiciones que generan estas situaciones, expuestas en el cuadro 1b-1d son comunes a los “problemas de proceso” y “en espera de tratamiento” por eso las comentamos en esta sección como un conjunto.

Estas situaciones han determinado demoras en la etapa de definición o inicio de tratamiento de los pacientes independientes del trabajo y competencia del “Centro de Referencia del CABL”.

Espera de exámenes: 1 a 6 meses* (promedio 2).

Espera de evaluación por otro especialista: 1 a 6 meses* (promedio 2).

Espera por ingreso a servicio público: 1 a 5 meses (promedio 2).

(* Espera por atención en el sistema público, a veces el paciente recurre a compra directa de servicios en el sector privado).

Problemas de comunicación del centro de referencia con la red y con el paciente

Minsal-Red

En general el proceso de inicio de tratamiento para pacientes de regiones es lento. Nosotros notificamos a Minsal y médico tratante, pero siempre debemos insistir. Durante el primer semestre la retroalimentación era generalmente mala, en la actualidad ha mejorado significativamente gracias al esfuerzo personal de la Dra. Q.F. Soledad del Campo y Dra. Dolores Tohá. En la actualidad el proceso de gestión entre el Minsal y el lugar de tratamiento, representa el 14% de la categoría “califican, en espera de inicio de tratamiento” y el tiempo de espera se ha reducido globalmente.

Centro de referencia-Red y Pacientes

Existe dificultad de comunicación efectiva entre centro de referencia y médicos tratantes y pacientes: localizar a los pacientes a veces es todo un desafío y a pesar del cuidado puesto en el registro de datos básico existe: omisión de datos en documentos de envío, error o suspensión de servicios de telefónicos y correos electrónicos.

En ocasiones ocurre abandono de control en el centro de origen, el paciente deja de estar ubicable y no cumple con reiteradas citaciones para evaluación, esto ha ocurrido incluso con pacientes referidos desde el mismo CABL. Esta situación, no era esperable por nosotros por la alta expectativa que teóricamente existe por el acceso a este tratamiento. Es importante hacer notar que el comportamiento de los pacientes con EM es el habitual de todos los pacientes con enfermedades crónicas, es decir, fallan con similar frecuencia a las citaciones que el resto de los pacientes neurológicos o no neurológicos.

Problemas de información sobre el programa

Red en General

La situación de inicio de programa, con la consecuente falta de información de los todos los actores involucrados, probablemente explique las prolongaciones de tiempos de proceso clínico-ad-

ministrativo, ya mencionadas. Es interesante advertir en el cuadro 30, sobre la latencia del inicio del tratamiento en regiones, respecto de la fecha de indicación, en el cuadro 30b, la diferencia de más de un 50% entre la latencia del primer y segundo caso para un mismo servicio de salud. Sin embargo, en el cuadro 30d, de servicios con más de dos casos es posible observar que esta reducción de tiempo de los casos subsiguientes no se cumple siempre, esto porque cada caso tiene su complejidad particular como por ejemplo la situación ya comentada, puede que no sea el primer caso del servicio de salud, pero el paciente va a recibir el tratamiento en un hospital diferente que el centro que refiere el paciente, esto es nuevo y se enlentece todo. Del mismo modo pudimos constatar que el proceso es más lento durante los meses de enero y febrero (período de vacaciones estivales).

Médicos

Conversaciones en instancias de encuentro de neurólogos del país (congresos y cursos) nos permiten plantear que existe falta conocimiento sobre el programa. Esto ha generado la entrega equívoca de información por parte de algunos colegas ajenos al programa y centro de referencia. En el mismo sentido, hay que admitir que no ha existido una política formal de difusión del programa, por parte del Minsal a pesar de nuestra solicitud. En consecuencia, la información y conocimientos que tienen los médicos y pacientes en gran parte se deben a su propio interés y nuestra acción directa (de carácter informal).

Nuestra aspiración es que este informe tenga carácter público, para que se constituya en una fuente de información autorizada y una herramienta efectiva para conocer el programa.

Lentitud de respuesta de la red ante problemas agregados, que requieren de evaluación complementaria o ingreso a la red institucional

Evaluación por otros especialistas

A pesar que la información respecto de cuáles son los antecedentes que deben traer los pacientes

ha sido comunicada por escrito y que es reiterada al momento de concertar la primera cita, casi siempre falta algo, lo que implica un retardo en cerrar el caso y repetición de citas. Los antecedentes suelen ser incompletos, por ejemplo si alguien tiene alteración de pruebas tiroideas no trae la evaluación por el especialista y si la trae, este no menciona en ninguna parte si puede usarse o no inmunomoduladores. Por otra parte, la evaluación por especialistas para definir estas situaciones es muy lenta, incluso en nuestro complejo asistencial, y no existen mecanismos de priorización de atención para estos pacientes.

Exámenes de seguridad y de diagnóstico diferencial

En el informe del primer semestre comentamos sobre el retraso en los exámenes generales definidos como de seguridad para monitorizar efectos adversos o interacciones de riesgo (GOT, GPT, GGT, fosfatasas alcalinas, bilirrubina, creatinina, hemograma con recuento plaquetario, T3, T4, TSH). Hasta ese momento solicitábamos los exámenes de seguridad a aquellos pacientes que calificaban para ingresar, para solucionar la demora optamos por pedir como prerequisite de evaluación todos los exámenes mencionados. Sin embargo, a pesar de insistir en ello, muchas veces al final falta algún examen de seguridad lo que retrasa el ingreso efectivo del paciente a tratamiento.

En la categoría de exámenes de diagnóstico diferencial que incluye: VDRL, HIV, ENA, ANCA y Anticardiolipinas, también existen demoras, especialmente en casos muy seleccionados con exámenes específicos como anticuerpos anti NMO.

Ingreso del paciente a la red pública

Si el paciente califica, pero procede desde el sistema de FONASA libre elección, el trámite de ingreso al sistema público, es lento y difícil. En la versión de algunos pacientes (no corroborada por el suscrito), algunos neurólogos de hospitales dilatan o se niegan a llenar el formulario de consentimiento informado. Ello quizás se deba a que los pacientes, no siguen el conducto regular de una citación a especialista debido probablemen-

te a su premura en lograr acceso a dicha atención y posterior tratamiento. El formulario de envío es simple, en lo fundamental parafrasea los criterios diagnósticos de EM, los criterios de ingreso al programa piloto y los criterios de exclusión para este. En algunos centros, la designación de un médico a cargo de los pacientes con EM o al menos de un médico encargado de coordinarse con este programa específicamente ha mejorado la respuesta ante esta situación.

Discordancia entre el lugar de referencia del paciente respecto de donde recibirá el tratamiento

Existen casos de pacientes de regiones, en que la residencia del paciente (y por tanto el mejor lugar de administración del tratamiento) está en una ciudad diferente de donde se ubica el hospital que refirió el caso a Santiago: Ejemplos: paciente enviado desde Concepción que vive en Lebu, paciente enviado desde Temuco que vive en Angol. Es posible predecir que los tiempos y costos propios del traslado para concurrir a recibir el tratamiento influirán negativamente en la adherencia. En estos casos hemos tenido que contactar al director del centro hospitalario correspondiente a la residencia efectiva del paciente, el lograr un pronunciamiento del director, toma tiempo y requiere perseverancia, a pesar que lo que se requiere es básico, refrigerador, enfermera y primera atención médica por efectos adversos. Desde la evaluación de primer semestre esta gestión está a cargo de la Dra. Q.F. Soledad del Campo, lo que ha facilitado la solución del problema por la formalidad y ascendiente que significa el contacto con una autoridad ministerial.

Centro de referencia

Hemos realizado todo lo descrito sin recursos adicionales, a fuerza de voluntad y esfuerzo de todo el equipo del Servicio de Neurología del CABL, incluso de quienes no han participado directamente en trabajo de diseño o evaluación de pacientes, ya que cuando algunos nos hemos dedicado con mayor énfasis a este programa, otros han debido cubrir nuestro trabajo en otras labo-

res, destacando en este rol los Drs. David Sáez, Osvaldo Trujillo y Daniel Valenzuela.

Los flujogramas de ingreso y de control presentados en la Figura 6 y 7 respectivamente, junto a las Tablas 10 y 11, dan cuenta de la complejidad y carga de trabajo que significa tanto la modalidad de trabajo, como la condición de ser pioneros. Por otro lado, los 33 cuadros en que se representa la información clínico-epidemiológica obtenida en este primer año, permiten valorar el producto de esta modalidad de proceso.

Propuestas para el segundo año de trabajo

Mejorar la información sobre el programa (A cargo del Minsal)

Realización de teleconferencia para los neurólogos y equipos de trabajo del país que tengan eventual relación con el programa piloto*.

Configurar un directorio formal y oficial de los correos electrónicos de los neurólogos del sistema público del país, por Servicio de Salud, para el envío de información periódica.

Convocar a una conferencia de prensa informativa por parte de alguna autoridad del Minsal.

Generar un documento oficial de información para los pacientes sobre el programa.

Cambios de la modalidad de control y proceso clínico

La evaluación del trabajo realizado nos permite proponer algunos ajustes al proceso clínico:

A. El "control" de pacientes en el centro de referencia CABL que incluye acciones clínicas, evaluación mediante uso de escalas y evaluación cognitiva, para pacientes originarios tanto de la Región Metropolitana como de las otras regiones se realizará cada seis meses en el primer año y luego una vez al año, salvo solicitudes del médico tratante por presencia de un segundo brote en el año, efectos adversos o aumento de un punto en la escala de EDSS.

B. El médico tratante será el responsable de controlar periódicamente (cada cuatro meses) a los pacientes ingresados al programa: en cada visita se realizará una evaluación clínica convencional, se preguntará específicamente por nuevos brotes, se verificará la aplicación de la escala de discapacidad ampliada EDSS y una encuesta estructurada sobre efectos adversos. El rendimiento de esta acción debería corresponder a dos consultas. El registro de estos datos será enviado al centro de referencia del CABL.

C. Con la entrada en funciones de la enfermera del centro de referencia del CABL, se iniciará el proceso paulatino de traslado del lugar de tratamiento de los pacientes de la región metropolitana desde el CABL al centro hospitalario de origen. El traslado será la oportunidad, para evaluar eventuales solicitudes de algún paciente para cambiar la administración a otro centro de atención más próximo a la residencia del paciente. En estos casos el médico tratante deberá definir y gestionar esta situación, conversando con el paciente, contactándose con la dirección del centro asistencial respectivo, evaluando específicamente las condiciones de almacenamiento que cauteleen la cadena de frío, las facilidades locales de administración del tratamiento, el procedimiento de entrega receta. La opción por otro centro de administración no debe interferir con la verificación programada de los controles del paciente con el médico tratante y centro de referencia del CABL, según corresponda**.

D. Administración del fármaco para los pacientes de la Región Metropolitana, se verificará en los casos nuevos (se iniciara y mantendrá) en el centro de origen o en un centro de atención próximo a su domicilio o trabajo si así lo prefiere el paciente.

*Fue realizada el 31 de agosto de 2009, incluyendo la participación de neurólogos desde Arica a Punta Arenas.

**Se está implementando actualmente.

Definición de Conducta ante falla de tratamiento

Cuando ocurre una falla de respuesta al tratamiento, se necesita implementar un cambio de fármaco inmunomodulador o a veces adicionar otro fármaco inmunosupresor. Atendiendo a que los otros fármacos de primera línea tienen una mayor frecuencia de administración; “días alternos” o “todos los días”, la administración del fármaco no podrá seguir siendo institucional, ya que una concurrencia tan frecuente a un hospital para inyectarse es extremadamente perturbador de la calidad de vida del paciente. En esta situación, los argumentos esgrimidos para la administración institucional del tratamiento, es decir: cautelear que sea el beneficiario seleccionado quien reciba el tratamiento, monitorización de la adherencia y evaluación de efectos adversos, tendrán que proyectarse juzgando el testimonio de continuidad, adherencia y responsabilidad exhibida por el paciente hasta ese momento. Para esta situación se prevé la capacitación del enfermo y su familia, así como aumentar la frecuencia de controles por su médico tratante a cuatro al año, oportunidad en que el paciente recibiría las recetas correspondientes al período para retirarlas de farmacia mensualmente*.

La falla de tratamiento sin duda aumentará, en la medida que el número de pacientes y tiempo de tratamiento aumenten. Por esto es relevante considerar, el financiamiento para la compra de servicios de exámenes de determinación de anticuerpos neutralizantes anti interferón beta, para monitorizar aquellos casos con signos de alarma o sugerencias de falla de tratamiento. A partir de este segundo año de tratamiento se debería considerar un número de 20 exámenes anuales para la evaluación de 10 casos eventuales. Otra alternativa es realizar algún convenio internacional con algún centro extranjero que lo realice, ya que en Chile no está disponible el examen y debe enviarse a la Clínica Mayo a través de la Clínica Las Condes o Alemana.

*En función actualmente.

Ajuste de Criterios de ingreso al programa

En la medida que el balance entre oferta y demanda por cupos de tratamiento no sea limitante y no obligue a seleccionar a los casos con mayor impacto y rendimiento entre pares, los criterios de selección de pacientes deben tender a incluir progresivamente sólo razones de seguridad, eficacia y efectividad, por lo que proponemos tres modificaciones:

- A. Situación de uso de interferón previo. En el primer ajuste de criterios, este ya se modificó ingresando aquellos pacientes que lograron acreditar que su tratamiento previo fue financiado a través de algún ente público. En esta oportunidad, proponemos dejar de considerar el tema de la fuente de financiamiento de tratamientos previos, solicitando sólo la condición de ser beneficiarios de Fonasa. Por cierto, se entiende que estos pacientes cumplen el resto de los criterios y aceptan las regulaciones, fármacos empleados y modalidad de tratamiento institucional del programa piloto*.
- B. Criterio “tiempo de evolución de la enfermedad de 10 años o menos” como limitante aislada. Los casos de más de 10 años de enfermedad podrían ingresar si se demuestra en una RM reciente (< 6 meses) una lesión activa, que se refuerza con gadolinio. Del mismo modo, también podrían ingresar los casos con documentación de lesiones (placas) recientes en secuencias de TR largo objetivadas mediante dos resonancias en los últimos seis meses, separadas estas por al menos 3 meses. Esto implica que el mecanismo placa de *novo* aún es significativo como mecanismo de daño y la progresión no sólo se debe a daño axonal crónico*.
- C. Edad “menor de 60 años”, se propone suprimir este criterio, como limitante única no asociado a otros argumentos de la enfermedad, adherencia y seguridad del paciente. En nues-

tra serie existe sólo un caso no ingresado que tenía más 60 años, pero además tenía una discapacidad de 7,0 y una enfermedad iniciada en 1992, por tanto en ningún caso de los evaluados, este criterio fue una causa aislada de exclusión. El límite de edad, se fijó exclusivamente para cautelar el mejor uso de los cupos ante una oferta presumiblemente insuficiente. En ese escenario, este grupo de mayores de 60 como causa aislada de exclusión, si bien cumpliría con criterios de eficacia y efectividad, presenta problemas con la eficiencia, ya que la relación coste utilidad comenzaba a ser desfavorable, considerando que se requieren más de 5 años e idealmente 15 años para lograr una relación favorable¹⁷. Al respecto los estudios indican que se gana al menos un año de vida ajustado por calidad a la enfermedad

a lo largo de los 15 primeros años, y que se puede observar que los costes aumentan a medida que la actividad en el empleo decrece, pero sobre los 65 años edad legal de jubilación en nuestro país, la EM como causa única de desempleo comienza a ser marginal. Sin embargo, los datos obtenidos, durante este primer año de programa piloto, han mostrado que esta es una discusión más conceptual que práctica, en la medida que los otros criterios de seguridad, eficacia y efectividad, son suficientes.

Este ajuste nivela los criterios de ingreso del programa a los existentes en lugares como EEUU, Canadá, Australia o la Unión Europea.

La Tabla 17 ilustra el ajuste de los criterios, si se acogiera la modificación propuesta.

Tabla 17. Modificaciones de los criterios de inclusión

Criterios Iniciales (Tabla 5)	Modificación de criterios Evaluación de fin de primer semestre (Tabla 12)	Propuesta de modificación Evaluación de fin de primer año
Criterios diagnósticos de EM de Mac Donald revisados - 2005.	Se mantiene	Se mantiene
Formas Recurrente Remitente (RR)	Se mantiene	Se mantiene
Caso nuevo sin tratamiento con inmunomodulación	Puede tener el antecedente de tratamiento previo si este fue financiado con fondos públicos. Cumple con todos los otros criterios. Se adapta a modalidad de tratamiento de Programa Piloto	Beneficiario de FONASA Cumple con todos los otros criterios. Se adapta a modalidad de tratamiento de Programa Piloto
Un brote en los últimos dos años	No	No
Inicio de enfermedad desde 2004	Menos de 10 años	En casos de más de 10 años de enfermedad, se evalúa persistencia de "actividad de mecanismo lesional focal" objetivada mediante RM y ausencia de cualquier otro criterio de exclusión
Tener discapacidad EDSS 5 o menos	Igual o menor de 6	Igual o menor de 6
Menor de 50 años	Menor de de 60 años	En casos mayores de 60 y menores de 70 años, se evalúa persistencia de "actividad de mecanismo lesional focal" , objetivada mediante RM y ausencia de cualquier otro criterio de exclusión

¹⁷ Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, et al. Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía. Rev Neurol 2004; 39: 1-6.
Izquierdo G, Medina Redondo F. Interferón beta en la esclerosis múltiple. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. Pharmacoeconomics 2005; 2: 21-29.

Avanzar en la integralidad de atención de los pacientes del programa piloto

Durante el segundo semestre del programa piloto han acontecido promisorias señales públicas de la continuidad y progreso de este programa. Primero se aumentaron los cupos del programa piloto y segundo se incluyó a la EM en el listado de enfermedades que serán evaluadas para su eventual incorporación al sistema AUGE-GES*.

Nuestra propuesta es avanzar no sólo en más cupos para tratamiento, sino evaluar cómo mejorar el acceso a Resonancia magnética, exámenes de diagnóstico (BOC y PEV) y exámenes de diagnóstico diferencial de la EM, incorporando su financiamiento. Por otro lado, es imperativo desarrollar un programa de tratamiento con una concepción integral que considere: tratamiento sintomático, rehabilitación motora, cognitiva y soporte psicológico.

Generar instancias regulares de información e interacción con los pacientes del programa

El trabajo de las agrupaciones de pacientes, ha posicionado sinérgicamente con el programa piloto, aunque por caminos completamente independientes, el tema de la EM en los medios y en las autoridades del poder ejecutivo y legislativo. Esto muy probablemente ha tenido un positivo estímulo para incorporar progresivamente el tema de la EM, antes desconocido, en la agenda pública cotidiana. Durante el primer año participamos en dos reuniones informativas sobre el programa en reuniones de pacientes. Para este año nos proponemos aumentar las reuniones de información e interacción con los pacientes del programa en específico, para realizar educación, evaluación y sentar las bases de grupos de autoayuda.

Evaluación de ausencia de casos de algunas regiones y avanzar en definir la prevalencia nacional

Para investigar la razón de la ausencia de referencia de casos en algunas regiones, nuestra propuesta, al Minsal es realizar una investigación de

campo de la prevalencia de EM en Iquique, para este fin hemos presentado algunos proyectos en conjunto con la Dra. Claudia Cárcamo de la PUC así como hemos establecido los contactos de para una asesoría del Prof. Oscar Fernández de Málaga, quien ha sido el pionero y es una de las máximas autoridades de estos estudios de España (El informe original incluye información mayor información al respecto).

La situación de Iquique es algo muy interesante y trascendente de investigar, puesto que esta ciudad que tiene comportamiento insular, tiene neurólogos, tiene resonador aunque es privado, y su latitud es muy distante de la de Pta. Arenas (de donde ya tenemos datos) y en forma curiosa parece no tener casos de EM luego de un año de un programa piloto público de tratamiento.

Centro de referencia

Al momento del informe presente existe conocimiento de la aprobación del Minsal-Fonasa de un aumento significativo de los cupos de tratamiento para el segundo año del programa (julio 2009-2010) de 100 cupos, superior al 100% de los cupos del primer año. Esto que es recibido como un respaldo al trabajo del primer año, necesariamente debe asociarse a un aumento de recursos y espacio de trabajo para el centro de referencia, que ha trabajado usando al extremo de sus recursos disponibles por más de un año, pero que no podría seguir así, ni siquiera con el número actual de cupos. Más casos no sólo significa necesidad de más recursos asociados a la compra de inmunomoduladores, sino también significa necesidad de más recursos para la gestión del programa.

La continuidad del programa piloto o incluso el inicio del GES requerirá de un centro de Referencia, al menos para confirmar diagnóstico y definir falla de tratamiento. Los estudios mencionados en la Tabla 8, documentan el error diagnóstico de la EM en un 26 a 35% en neurólogos certificados, respecto del diagnóstico de centros de expertos.

*ya fue aprobado su inclusión en el AUGE.

Es interesante constatar que el registro centralizado y uniforme de los pacientes del centro de referencia del CABL ha tenido la externalidad de identificar dobles consultas. En tres casos diferentes, durante el primer semestre del programa, un mismo paciente llegó a evaluación enviado por distintas fuentes. En los tres casos la evaluación se repitió sin cuestionamiento y se llegó a la misma conclusión. Al final de la segunda evaluación, en los tres casos y sólo ante la exhibición del registro de la primera evaluación, la que incluía una foto del paciente, estos admitieron la situación hasta ese momento no referida espontáneamente por ellos.

Finalmente, un centro de referencia además de las funciones descritas, tiene el rol de consultoría técnica para instituciones públicas, capacitación de profesionales, prueba y diseño de instrumentos de evaluación clínica y apoyo a pacientes.

En un tema con tanto dinamismo en el desarrollo del conocimiento puro y aplicado como es la EM, resulta necesario que exista un ente público con la responsabilidad de identificar, eventualmente probar, monitorizar y ponderar los avances relevantes, de modo de informar a la autoridad del Minsal que corresponda. El dejar estos aspectos al interés, voluntarismo y afición circunstancial de personas o grupos, independiente de la alta calificación técnica que eventualmente tengan, no nos parece un camino apropiado.

Recurso Humano

En el momento de redactar este informe aún está pendiente la eventual asignación de recursos humanos desde el Minsal al SSMS consistentes en horas semanales de Enfermera y Psicóloga para el programa. La magnitud de crecimiento y el trabajo expuesto hacen necesario además de un cargo de Médico neurólogo 22 hrs.

En el futuro debería considerarse la conformación de un equipo de asistencia integral con horas para:

Equipo de rehabilitación.

Fisiatra.

Kinesiólogo.

Terapeuta ocupacional.

Fonoaudiólogo.

Expertos en autoayuda.

Terapeutas de medicinas complementarias.

Equipo de apoyo y evaluación social.

Trabajador Social y Sociólogo.

Infraestructura que incluya dependencias de "hospitalización de día"

La demanda cotidiana por dependencias de atención ambulatoria en neurología del Complejo Asistencial Barros Luco copa la disponibilidad actual de boxes. Por eso, se requiere construir o redestinar un módulo *ad-hoc* que permita acoger la asistencia clínica, la capacitación y reunión de profesionales y pacientes, así como la habilitación de dependencias para hospitalización de día.

En una reciente visita a centros asistenciales universitarios de EM de Roma, París y Barcelona¹⁸ pudimos apreciar la difusión de salas de "hospitalización de día" para esta patología en específico. Estas estructuras semejan centros de quimioterapia o diálisis y consisten en una sala con varios sillones reclinables, con control de enfermería y acceso a monitorización hemodinámica general y de algunos exámenes básicos como hemoglucotest y electrolitos. Su objetivo es la administración ambulatoria de metilprednisolona en los brotes cuya magnitud así lo permite y la implementación de otros tratamientos inyectables como el Tysabri, que se hace mensualmente. La Figura 15 ilustra las modalidades de salas de hospitalización de día, algunas privilegian la

¹⁸ Roma: Centro de Sclerosi Multipla, Ospedale S. Andrea, Facolta de Medicina E Chirurgia, Universita di Roma Sapienza.
París: Unite sclerose en plaques, Hopital Tenon, Université Pierre & Marie Curie y Service de Neurologie 1 Groupe Hospitalier Pitie Salpetriere.
Barcelona: Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología y Unidad de Investigación en neuroinmunología Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron.



Figura 15. Salas de hospitalización de día.

privacidad con biombos fijos y otras la interacción de los pacientes con espacios abiertos y cortinas (Las fotos no son nuestras, fueron obtenidas de centros españoles a través de la Web).

Para este fin hemos levantado una propuesta inicial de un módulo de construcción liviana cuyos planos son parte del informe original enviado al Minsal. Del mismo modo para cuando entre en funciones el Complejo Asistencial Red Sur (CARS) del SSMS, pensamos que podría asignarse el actual módulo del centro de diagnóstico y

tratamiento (CDT) usado por neurología para este fin.

Base de datos

Todos nuestros datos están en Word y Excel, y para cada informe hay que ir a la fuente. Se requiere de una base de datos formal que idealmente permita ingresar y gestionar el registro de los casos en todo su proceso, desde la web, y en una intranet con privilegios de acceso y emisión de informes *ad-hoc*.

Resumen Ejecutivo

Introducción

El presente documento corresponde al informe del primer año de trabajo operativo del “Programa piloto de tratamiento con inmunomoduladores, para pacientes beneficiarios de Fonasa¹, que padecen esclerosis múltiple (EM)”, elaborado por el equipo del centro de referencia nacional, para este programa, con sede en el Servicio de Neurología del Complejo Asistencial Barros Luco (CABL) del SSMS². Dado su origen no incluye antecedentes del proceso de gestión ni toma de decisiones del nivel Minsal³ o Fonasa.

Este trabajo, no es ni aspira ser: un ensayo clínico, una guía de práctica clínica, una revisión bibliográfica, ni una puesta al día sobre el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM), es simplemente el informe anual de un centro de referencia, para una tarea específica, a la autoridad ministerial competente. El informe incluye algunos antecedentes generales y referencias presentadas como “notas al pie”, sólo para contextualizar la información presentada⁴.

La EM es una enfermedad crónica del SNC, de origen incierto, inmunológicamente mediada, bien definida en sus características inmunopatogénicas, patológicas, imagenológicas y clínicas. Se expresa en el adulto joven, quien presenta inicialmente alternancia entre disfunción neurológica transitoria y normalidad y cuya progresión determina múltiples efectos discapacitantes. La EM afecta la calidad de vida de adultos jóvenes en plena edad productiva y creativa limitando tanto los “sueños y proyectos de vida” como el desarrollo laboral, social y afectivo. Además trasciende al grupo familiar, cuando deben asumir la asistencia del paciente. En lo sanitario, la EM, genera uso intensivo y progresivo de recursos.

Las terapias inmunomoduladores para la EM, que tienen la posibilidad de detener o reducir la evolución de la modalidad recurrente remitente de la EM, no se encontraban disponibles en forma regular en el sector público de salud de nuestro país, por esto el presente programa piloto tiene el gran significado de dar inicio regular a un tratamiento efectivo para esta enfermedad, para los beneficiarios del Fonasa.

Programa

El objetivo del programa de tratar a un número acotado de pacientes con EM que cumplieran con determinados criterios de indicación de tratamiento, se cumplió con rigurosidad y plenitud. Existen pacientes en tratamiento efectivo desde Arica a Punta Arenas con lo que hemos avanzado significativamente, no sólo en el acceso al tratamiento, sino en la equidad territorial de éste.

Los criterios de ingreso además de responder a motivos de eficacia y seguridad propios de cualquier tratamiento, buscaron dar una respuesta ordenada y razonable a una oferta de cupos presumiblemente insuficiente. El 100% de los pacientes que cumplieron los criterios pudieron ingresar al programa.

Para este programa se optó en esta primera etapa por la administración institucional directamente observada del tratamiento, con los objetivos de: cautelar que fuese el beneficiario seleccionado quien recibiera el tratamiento, monitorizar la adherencia y los efectos adversos. A su vez esta modalidad de

¹ Fonasa: Fondo Nacional de Salud.

² SSMS: Servicio de Salud Metropolitano Sur.

³ Minsal: Ministerio de Salud de Chile.

⁴ Para dar carácter público a este informe, en su versión original, solicitamos y obtuvimos la autorización expresa de la autoridad pertinente del Minsal. Dado el carácter del documento original, este informe naturalmente no tiene el formato propio de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, por lo que agradecemos al editor su flexibilidad. Cuando existen algunas omisiones o explicaciones adicionales que fueron consideradas sólo para este suplemento se señalan en el texto.

administración fue determinante en la elección del fármaco a emplear, la que recayó, ante similar efectividad entre otros inmunomoduladores, en el interferón beta 1a, que requiere sólo una dosis de administración semanal. Ello además permitió, interferir lo menos posible con la vida del paciente y adecuar progresivamente a la red de salud.

Este programa es un significativo avance en la equidad de acceso a un tratamiento de alto costo. En el 86% de los casos que calificaron, el ingreso económico del grupo familiar equivale a menos del valor necesario para costear un mes de tratamiento, por lo tanto, su acceso era imposible de otra forma.

La información clínica-epidemiológica basal obtenida durante un año de trabajo y presentada en este informe, es un insumo inédito en nuestro país, constituyendo probablemente la serie de pacientes más numerosa cuya evaluación ha sido realizada por un mismo equipo y con un riguroso protocolo común⁵.

Durante este primer año de desarrollo de programa piloto ocurrieron dificultades, su detección servirá para correcciones del mismo piloto y de eventuales programas de mayor envergadura. Observamos retardos en la definición clínica e inicio de tratamiento ajenos al centro de referencia del CABL. Esta demora fue generada principalmente por desconocimiento del programa y retrasos en la espera de evaluación de otros especialistas, acceso a exámenes de seguridad o complementarios e ingreso del paciente a la red pública de salud⁶.

Para el segundo año se propone: mejorar la información sobre el programa a nivel médico⁷ y de pacientes, ajustes en los criterios de ingreso, cambios en la modalidad de proceso clínico, descentralización del control y administración del fármaco, avanzar en dar una atención integral a los pacientes y evaluar la ausencia de envío de casos de algunos servicios de salud.

Para el segundo año, se ha logrado avanzar en un aumento de 100 nuevos cupos para tratamiento, más del 100% de los cupos originales. Los nuevos desafíos son mejorar el acceso a exámenes de diagnóstico (resonancia) y de diagnóstico diferencial de la EM. Por otro lado, es imperativo desarrollar un programa de tratamiento integral que considere: tratamiento sintomático, rehabilitación motora, cognitiva y soporte psicológico⁸.

El perseverante y positivo trabajo de las agrupaciones de pacientes, ha logrado posicionar sinérgicamente con el programa piloto, aunque por caminos completamente independientes, el tema de la EM en los medios, la población y en las autoridades del poder ejecutivo y legislativo. Para este segundo año, si finalmente lográramos el apoyo de una enfermera *ad-hoc*, nos proponemos realizar reuniones periódicas de información e interacción con los pacientes ingresados al programa, a fin de realizar educación, evaluación y sentar las bases de grupos de autoayuda.

El centro de Referencia, ha cumplido un rol de seleccionar y evaluar pacientes para tratamiento, monitorizar su evolución y definir falla de tratamiento. Si se entregan los recursos necesarios existen las

⁵ El informe original corta la inclusión de datos al 30 de junio del 2009, con 79 pacientes que calificaban, podemos complementar la información mencionando que al 30 de diciembre 2009 ya califican 110 casos.

⁶ En aquellos casos originados en referencias del sistema de libre elección o en una institución no registrada como parte de la red pública por ejemplo: consultas privadas, clínicas y hospitales clínicos universitarios.

⁷ Esta publicación en la Rev Chil Neuro-Psiquiat, tiene el objetivo de mejorar la información del programa en su integralidad en la comunidad neurológica nacional.

⁸ Con posterioridad a la presentación de este informe, el Minsal ha informado de la incorporación de la EM en el Plan de Garantías Explícitas de Salud (GES-AUGE) para el 2010, lo que debería traducirse en un avance en términos de cobertura e integralidad de atención. Otro avance previsto para el AUGE, es la disponibilidad de todos los fármacos inmunomoduladores de primera línea, dejando la elección específica de cada caso, al médico tratante y la consideración de las características y opciones del paciente.

capacidades para participar en capacitación de profesionales, prueba y diseño de instrumentos de evaluación clínica y apoyo a pacientes. En un tema con tanto dinamismo en el desarrollo del conocimiento puro y aplicado como es la EM, resulta necesario que exista un ente público con la responsabilidad de identificar, eventualmente probar, monitorizar y ponderar los avances relevantes, para informar a las autoridades del sector público de salud que lo requieran.

La demanda cotidiana por dependencias de atención ambulatoria en neurología del CABL copa la disponibilidad actual de oficinas de atención de pacientes (boxes). Por eso, se requiere construir o asignar un módulo que permita acoger la asistencia clínica, la capacitación y reunión de profesionales y pacientes, así como la habilitación pionera en el sector público de dependencias para un programa de hospitalización de día para esta condición.

Agradecimientos

El programa ha sido posible por el trabajo de los distintos actores de la red pública que han sabido agregar una nueva tarea a su sobrecargada agenda.

A la comprensión y respaldo de nuestras autoridades locales directas: Dra. Angélica Verdugo Directora del SSMS, Dra. Carmen Aravena Subdirectora médico del SSMS y Dr. Luis Leiva Director del CABL, quienes han permitido la implementación del centro de referencia del programa bajo su estructura, anteponiendo el beneficio de pacientes (de todo el país) a la ausencia de recursos complementarios para el programa a nivel local.

Finalmente, y en forma principal, el programa ha sido posible por la confianza y comprensión de los pacientes y sus médicos tratantes ante las naturales inquietudes y dificultades de hacer un camino conjunto, donde antes no lo había.

Dedicatoria

Dedicamos el presente trabajo a los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) y al Prof. Dr. Camilo Arriagada R., Maestro de la Neurología de Chile, quien fundara y diera identidad a la “escuela neurológica”, para el estudio y atención de los pacientes con EM, en el Servicio de Neurología del Hospital Barros Luco.