



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA con Alfa-dornasa y Tobramicina.

Realizada: Diciembre 2008
Primera revisión: Julio 2014
Última revisión: Noviembre 2018



TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA con Alfa-dornasa y Tobramicina

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



Realizada: Diciembre 2008
Primera revisión: Julio 2014
Última revisión: Noviembre 2018

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA con Alfa-dornasa y Tobramicina

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

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

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

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

Técnicos Asesores: Prof. Agda. Dra. María Catalina Pinchak Rosales

Fondo Nacional de Recursos, Noviembre 2018. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): "TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA con Alfa-dornasa y Tobramicina". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Noviembre 2018.



Contenido

INTRODUCCIÓN.....	6
Fibrosis Quística (FQ)	6
Definiciones operativas.....	8
COBERTURA FINANCIERA DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS.....	8
a) Alfa-dornasa	9
Criterios de Inclusión.....	9
Criterios de exclusión	9
Criterios para ser discutidos en forma individualizada por la Comisión Técnica ..	9
b) Tobramicina.....	9
Criterios de Inclusión.....	9
Criterios de exclusión	10
Criterios para ser discutidos en forma individualizada por la Comisión Técnica.....	10
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	10
a) Alfa-dornasa	11
b) Tobramicina aerosolizada.....	11
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	11
1. Evaluación técnica de las solicitudes.....	11
2. Requisitos del trámite de autorización.....	12
3. Paraclínica necesaria para la autorización:	13
Confirmación del diagnóstico.....	13
Evaluación de la severidad de la enfermedad	14
Evaluación de estado infectológico (Para solicitud de Tobramicina).....	14
En pacientes hipoxémicos que requieran oxigenoterapia.....	14
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	15

INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto precio son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Fibrosis Quística (FQ)

Es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente de la población caucásica, con una prevalencia 1/2000-3000 recién nacidos vivos. El gen causante, aislado en 1989, produce una alteración en el factor de transmembrana de la FQ (CFTR), que es un verdadero canal de cloro, regulado por el AMPc. Existen hoy descritas más de 1000 mutaciones de este gen.

Se sospecha FQ por la presencia de uno o más de sus caracteres fenotípicos, por la historia de FQ en un hermano, o por el resultado positivo del test específico de pesquisa neonatal.

El diagnóstico se confirma documentando la disfunción del Factor Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR).

El test del sudor o iontoforesis cuantitativa por pilocarpina es la prueba diagnóstica de elección en el momento actual.

En pacientes sospechosos de FQ, que tienen un test de sudor normal o dudoso, debe realizarse el análisis de las mutaciones del CFTR; cuando mediante estos estudios no se llegue al diagnóstico y exista historia clínica sugestiva, se puede usar la medida de la diferencia de potencial epitelial nasal.

Es una enfermedad multisistémica, en la cual la enfermedad pulmonar progresiva continúa siendo la mayor causa de morbi-mortalidad.

Desde el punto de vista patogénico, como ya fue expresado, los pacientes con FQ tienen un transporte anormal de cloro y sodio a través del epitelio respiratorio, resultando en un aumento del volumen y viscosidad de las secreciones. La obstrucción crónica de la vía aérea causado por la hiperviscosidad de las mismas, se continúa por una progresiva colonización y posterior infección con patógenos bacterianos que incluyen: H. influenzae, Staph. aureus y Ps. aeruginosa (Ps.ae). Estos hechos constituyen los principales mecanismos lesionales que condicionan la progresión de la enfermedad pulmonar con la consiguiente insuficiencia respiratoria progresiva y eventual fallo respiratorio.

El tratamiento de la FQ debe ser integral dado la naturaleza sistémica de la enfermedad, sin embargo la terapéutica orientada a la patología pulmonar constituye un pilar fundamental del mismo.

El uso de mucolíticos del tipo de anti-DNAsa (alfa-dornasa), disminuye la viscosidad de las secreciones, se ha objetivado que su uso mejora la funcionalidad pulmonar, con disminución del número de días de hospitalización en las exacerbaciones, en aquellos pacientes con enfermedad de moderada a severa.

Por otra parte existe amplia experiencia que demuestra la importancia del tratamiento precoz y agresivo de la exacerbación aguda de los pacientes con FQ, especialmente en aquellos con diagnósticos recientes.

La terapia antibiótica crónica de supresión (el tratamiento de la exacerbación pulmonar muy a menudo no erradica la infección) con Tobramicina aerosolizada, han demostrado un impacto favorable en la evolución de estos pacientes.

Este impacto se puede objetivar a través de mejoría en los parámetros de funcionalidad pulmonar (aumento del VEF1 de alrededor de un 10% del basal); reducción de la densidad de Pseudomonas en el esputo y/o disminución de número de días de hospitalización.

Las drogas con cobertura financiera por el FNR para el tratamiento de la FQ son: tobramicina inhalatoria y alfa-dornasa.

Definiciones operativas

- Tos crónica productiva: Presencia de secreciones mucosas, mucopurulentas o purulentas, adherentes, por un período de tiempo mayor o igual a 3 meses.
- Colonización pulmonar: Presencia de Ps. ae en el árbol bronquial, sin signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta antibiótica específica) de infección y daño tisular.
- Colonización crónica por Ps. ae: Presencia de Ps. ae en el árbol bronquial, por al menos 6 meses, basados en al menos 3 cultivos positivos con al menos 1 mes de intervalo entre ellos. Sin signos directos o indirectos de infección y daño tisular, como se mencionó anteriormente.
- Infección pulmonar por Ps. ae: Presencia de bacterias en el árbol bronquial, con signos directos e indirectos de infección y daño tisular. La infección también puede ser diagnosticada sobre la base de una respuesta positiva de anticuerpos en al menos 2 exámenes de pacientes que no expectoren y presenten cultivos bacterianos negativos.
- Infección pulmonar crónica por Ps. ae: Presencia de Ps. ae en el árbol bronquial por al menos 6 meses, basadas en al menos 3 cultivos positivos con al menos 1 mes de intervalo entre ellos, con signos directos o indirectos de infección y daño tisular. Como en el caso anterior, se puede diagnosticar por 2 exámenes con respuesta positiva de anticuerpos.

COBERTURA FINANCIERA DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

El Fondo Nacional de Recursos, cubrirá el uso de la Tobramicina inhalatoria y Alfa-dornasa , para pacientes con Fibrosis Quística (FQ), exclusivamente en las condiciones establecidas en esta normativa.

Pueden existir otras situaciones clínicas, vinculadas a otras patologías respiratorias en las cuales el uso de estos tratamientos pueda ser planteado.

Queda expresamente establecido que estas situaciones no están contempladas en las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

a) Alfa-dornasa

Pacientes con tos crónica productiva, que cumplan con todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico de enfermedad fibroquística, con nivel de certeza.
- Edad mayor a 6 años.
- VEF1 menor a 75% del previsto.
- Tratamiento integral de su FQ.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por su FQ u otras situaciones co-mórbidas asociadas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa, acerca de posibilidades de adherencia al tratamiento.

Criterios para ser discutidos en forma individualizada por la Comisión Técnica

- Los pacientes menores de 6 años.
- Paciente con VEF1 mayor al 75% previsto.

b) Tobramicina.

Pacientes con colonización crónica, infección pulmonar o infección pulmonar crónica a Ps.ae, que cumplan con todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico de enfermedad fibroquística, con nivel de certeza.
- Edad mayor a 6 años.
- VEF1 menor a 75% del previsto.
- Tratamiento integral de su FQ.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por su FQ u por otras situaciones co-mórbidas.
- Enfermedades siquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adherencia al tratamiento.
- Hipersensibilidad o alergia conocida a la droga u otros aminoglucósidos.

Criterios para ser discutidos en forma individualizada por la Comisión Técnica

- Los pacientes menores de 6 años.
- Paciente con VEF1 mayor al 75% previsto.
- Paciente en su 1º aislamiento de Ps. ae. (tratamiento con criterio de erradicación).

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Los pacientes deben recibir un tratamiento integral de su enfermedad, según lineamientos establecidos por el MSP en su ordenanza N° 213 de fecha 21 de marzo de 2007.

Se deberá implementar todos los pilares de tratamiento que la situación clínica requiera:

- Seguimiento social, con informe documentado de Asistente Social de la Institución de origen del paciente.
- Fisioterapia de rehabilitación respiratoria institucional, con técnica adecuada a la patología y grado de severidad de la misma.
- Soporte nutricional en consulta con gastroenterólogo y nutricionista.
- Oxigenoterapia adecuada a la situación clínica; de tal modo que permita la corrección de la hipoxemia y la inserción social, académica y eventualmente laboral (Dispositivos portátiles de oxígeno líquido).
- Toda medicación necesaria, que asegure la asistencia integral, de acuerdo a la situación clínica y necesidades del paciente.

a) Alfa-dornasa

Se realiza su administración mediante nebulización, una vez por día (2.5 mg; 1 mg/ml), con los sistemas de nebulizadores que fueron validados para su uso.

b) Tobramicina aerosolizada

En pacientes crónicamente infectados por Ps. ae., se usa la solución de Tobramicina libre de fenol IV a la dosis de 300mg, 2 veces al día, en ciclos repetidos de 28 días, seguidos de 28 días sin medicación.

Pacientes menores de 18 años en primer aislamiento con criterio de erradicación: Ciclo único de 28 días.

La Tobramicina debe ser empleada con los sistemas de nebulizadores que fueron validados para su uso.

En las situaciones en que el paciente esté recibiendo varias medicaciones, el orden para la administración de las mismas es la siguiente:

Broncodilatador, alfa-dornasa, fisioterapia respiratoria, y finalmente la Tobramicina.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su enfermedad fibroquística, una valoración integral que incluya: edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico.

De tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento autorizado deberán ser resueltas por la Institución en la cual se asista el paciente.

1. Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del Fondo Nacional de Recursos se hará en base a una evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica en adelante.

2. Requisitos del trámite de autorización

➤ **Envío de la solicitud**

Las solicitudes de tratamiento con Tobramicina y/o Alfa-dornasa serán enviadas al Fondo Nacional de Recursos, donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

➤ **Indicación**

La indicación del tratamiento con Tobramicina y/o Alfa-dornasa constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente y en consecuencia es responsabilidad directa de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe venir firmado por el Médico Neumólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

➤ **Documentación necesaria.**

La documentación a enviar al Fondo Nacional de Recursos incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

➤ **Hoja de consentimiento informado**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el Médico Neumólogo tratante en un modelo de consentimiento aportado por el Fondo Nacional de Recursos. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente.

Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

➤ **Formulario de Solicitud de Inicio de Tratamiento de FQ.**

Los datos médicos que justifican la indicación del o los tratamientos deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud, que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado.

El Fondo Nacional de Recursos registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes.

Cualquier omisión en su llenado podrá ser causal de devolución de la solicitud.

➤ **Historia Clínica**

La misma debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos Clínicos, evolutivos y paraclínicos. De tal manera que de su lectura y análisis se desprenda claramente justificación de la indicación realizada. El envío de esta Historia Clínica es indispensable, ya que la información que aporta un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente

3. Paraclínica necesaria para la autorización:

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, los cuales son de cargo de la Institución de Origen y deberán ser enviados al Fondo Nacional de Recursos (originales o fotocopias fieles de los mismos):

Confirmación del diagnóstico

- **2 (dos) Test de sudor** (Iontoforesis cuantitativa por pilocarpina), que debe cumplir con las siguientes características:

- Peso mínimo de sudor aceptado: 100 mg.
- Valores patológicos de Cloruros: > 60 mMol, (lo presentarán el 90% de los pacientes con FQ).
- Con valores normales <40 mMol e intermedios de cloruros 40-60 mMoles, repetir el test de sudor.

Sin embargo, 2 test de sudor con valores normales no pueden ser usados como el único criterio para descartar el diagnóstico.

- Estudio genético, cuando la clínica es orientadora y los test de sudor son normales o intermedios, se realizará el análisis de las mutaciones del Factor Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR).
- Diferencia de potencial epitelial nasal: para los pacientes sospechosos de tener FQ, en los cuales el diagnóstico no se puede hacer sobre la base de la identificación de dos mutaciones del CFTR.

Evaluación de la severidad de la enfermedad

- Estudio funcional respiratorio; espirometría (en cada control médico) en niños > 6 años, se cuantificarán: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), expresado como el porcentaje del predicho o esperado según edad, talla y sexo, capacidad vital forzada (CVF), y relación VEF1/CVF.
- Radiografía de Tórax de frente y perfil.
- Tomografía de Tórax de alta resolución.
- TAC de senos paranasales.
- Test de Van de Kamer y/o test de elastasa .
- Consulta e informe de gastroenterólogo, nutricionista, fisiatra y psicólogo.

Evaluación de estado infectológico (Para solicitud de Tobramicina).

- Estudio microbiológico de expectoración, que debe cumplir con las siguientes características: aislamiento del germen con cuantificación, panel extendido de sensibilidad antibiótica y test de sinergia de antibiótico si está disponible en nuestro país. (debe tener menos de 1 mes de realizado).

En pacientes hipoxémicos que requieran oxigenoterapia

- Saturación de O₂ (en vigilia, ejercicio y sueño) y gasometría arterial.
- Ecocardiograma - doppler.
- Certificado de inmunización antigripal, antihaemofilus, antineumococo, anti – hepatitis B, además del PAI.

Los exámenes deben haber sido realizados previos a comenzar el tratamiento; no aceptándose solicitudes en las cuales los exámenes no cumplan con las características especificadas y tiempos establecidos.

Quedará a criterio de los técnicos del Fondo Nacional de Recursos la necesidad de actualizar y/o ampliar información respecto a la situación clínica, a la evolución o paraclínica adicional.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con Tobramicina inhalatoria y/o Alfa-dornasa en las condiciones establecidas, el Fondo Nacional de Recursos emitirá autorización a la Institución de origen del paciente; procediéndose a la entrega de la medicación a través de los mecanismos que considere pertinentes.

2. Continuación del tratamiento autorizado:

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on - line la solicitud de dosis posteriores en forma bimensual a través del Sistema María, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

Alfa-dornasa.

Son criterios de suspensión:

- La existencia de efectos adversos severos, en particular la hemoptisis.
- Falta de adherencia al tratamiento.

Tobramicina.

Son criterios de suspensión:

- La erradicación de Ps.ae. comprobada en 3 cultivos mensuales sucesivos.
- La resistencia a tobramicina en cultivos con antibiograma de Ps. ae. realizado con estudio de cepas.
- La existencia de efectos adversos severos.
- Falta de adherencia al tratamiento.

3. El Fondo Nacional de Recursos podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico - administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia. Esto incluye: consultas directas a los

pacientes tratados, control de historias clínicas y otras medidas que estimen pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

4. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del Fondo Nacional de Recursos: www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la informa

