

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTER CON IDURSULFASA

Normativa de Cobertura

Realizada: abril 2014

Actualizada: setiembre 2022

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTER CON IDURSULFASA

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

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

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2022): *“Tratamiento de la Enfermedad de Hunter con Idursulfasa. Normativa de Cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Enfermedad de Hunter	4
Presentación clínica.....	4
Diagnóstico de Enfermedad de Hunter.....	5
Tratamiento.....	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	7
Criterios de Inclusión	7
Criterios de exclusión.....	7
Criterios de suspensión del tratamiento.....	7
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO	8
Requisitos del trámite de autorización.....	8
Ingreso de la solicitud	8
Historia Clínica.....	8
Paraclínica necesaria para la autorización	9
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	10
BIBLIOGRAFÍA	11

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Hunter

Es un trastorno lisosomal de depósito y excreción anormal de heparán y dermatán sulfato (glucosaminoglucanos) incompletamente degradados por deficiente actividad de la enzima iduronato – 2 - sulfatasa.

La incidencia es muy baja 1:100.000 nacidos vivos.

Se transmite con carácter recesivo ligado al cromosoma X, estando el gen mutado y responsable en la rama larga del cromosoma (gen IDS). Las diversas mutaciones de este gen determinan la amplia variabilidad de la expresión de la enfermedad con formas más y menos severas.

Esta enfermedad se expresa en el transcurso del tiempo luego de una etapa de desarrollo y crecimiento normal. La alteración básica ocurre a nivel del tejido conjuntivo con una limitación progresiva y multisistémica que afecta la dependencia del paciente.

La enfermedad de Hunter (EH) debe considerarse como un espectro continuo de fenotipos entre la forma grave (con afectación del SNC que produce deterioro cognitivo y retraso mental profundo) y la atenuada, siendo mayor la gravedad cuánto más precoz es la presentación de manifestaciones clínicas.

La esperanza de vida depende de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con fenotipos leves pueden sobrevivir hasta la quinta o sexta década de la vida, aunque lo más común es que la muerte se produzca entre la segunda y tercera por complicaciones respiratorias o cardíacas.

Presentación clínica

Presentan alteraciones multisistémicas y progresivas en los que los signos y síntomas pueden variar ampliamente entre los pacientes, en función de la edad y la gravedad de la enfermedad.

Signos y síntomas:

- Rasgos faciales: fascies tosca (nariz ancha con engrosamiento de las alas nasales, labios gruesos, apariencia pletórica, cejas muy pobladas, hipertrichosis, hipertrofia gingival) y macroglosia.
- Macrocefalia.
- Crecimiento enlentecido con talla baja.
- Síntomas otorrinolaringológicos: otitis recurrentes, pérdida progresiva de la audición, hipertrofia de amígdalas y adenoides, apnea del sueño y obstrucción nasal.

- Manifestaciones osteoarticulares: disostosis múltiple, rigidez articular progresiva en miembros superiores e inferiores, manos en garra y cifoescoliosis.
- Trastornos respiratorios: Insuficiencia ventilatoria por disfunción torácica producida por deformaciones costales y vertebrales.
- Síntomas neurológicos: Síndrome del túnel carpiano. Estancamiento y/o regresión de capacidades cognitivas, alteraciones de conducta (hiperactividad, agresividad), pérdida de la motricidad fina, alteraciones de la marcha. Hidrocefalia, convulsiones, síndrome de compresión medular cervical.
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Hernias umbilical / inguinal recidivante
- Manifestaciones digestivas: Disfagia. Diarrea crónica, sobre todo si hay afectación neurológica.
- Afectación cardíaca: soplos por engrosamiento de las valvas que llevan a insuficiencia y/o estenosis mitral y aórtica. Miocardiopatía con arritmias
- Erupción papular de color marfil que inicialmente se observa alrededor de la escápula y puede extenderse a muslos y parte superior de tronco.

Diagnóstico de Enfermedad de Hunter

Para poder realizar el diagnóstico adecuado hay que tomar en cuenta la historia clínica, examen físico, exámenes complementarios y descartar diagnósticos diferenciales.

Historia clínica:

- Antecedentes familiares: árbol genealógico hasta tres generaciones con especial atención a los varones por vía materna.
- Antecedentes personales: infecciones respiratorias recidivantes, bronquitis u otitis repetidas; hernia inguinal o umbilical; disminución progresiva de la movilidad de miembros; hepato o esplenomegalia; hipocrecimiento, etc.
- Examen físico dirigido a la búsqueda de signos y síntomas de la enfermedad.

Exámenes complementarios:

- Investigación de valores de glucosaminoglucanos en orina (deben estar aumentados).

- Varones: Determinación de actividad enzimática (iduronato – 2 – sulfatasa) en papel de filtro. Ante un resultado anormal (disminuido) realizar determinación en leucocitos de sangre periférica o fibroblastos. Se considera un diagnóstico positivo para EH cuando la actividad enzimática es menor al 10% del valor mínimo del intervalo de normalidad del laboratorio que efectúa el examen.
- Dado que la actividad de la iduronato – 2 – sulfatasa también está disminuida en los pacientes portadores de deficiencia múltiple de sulfatasas, hay que comprobar que la actividad de otras sulfatasas (como la arilsulfatasa A y B) sean normales para realizar el diagnóstico diferencial.
- El análisis genético en varones se utiliza para detectar mutaciones que confirmen la enfermedad, siendo imprescindible su realización en aquellos pacientes en que los estudios enzimáticos no son concluyentes.

Tratamiento

El tratamiento de la EH asienta en dos pilares básicos: la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y las medidas generales de soporte multidisciplinario para asegurar al paciente la mejor calidad de vida posible.

La TRE ha mejorado la enfermedad somática, con reducción de la visceromegalia, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, mejoría de la función respiratoria, mejora la movilidad articular y disminuye la excreción de glucosaminoglucanos en la orina.

Sin embargo, presenta como principales limitaciones el que no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no actúa sobre las manifestaciones del SNC, que tiene limitada acción sobre la enfermedad cardíaca no demostrando efecto sobre la enfermedad valvular, limitada acción sobre la enfermedad ocular, escaso efecto sobre el sistema esquelético y el síndrome del túnel carpiano.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Se cubrirá el tratamiento de reemplazo enzimático con idursulfasa.

Criterios de Inclusión

Se incluirán en el tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) los pacientes con EH sin afectación grave del SNC, de 6 años o más, que presenten por lo menos una de las siguientes complicaciones:

- Pacientes con Apnea/Hipopnea con una incidencia mayor a 5 eventos/hora del total de horas de sueño o más de 2 episodios severos de desaturación (Sat. O₂ < 80%).
- Pacientes con CVF menor al 80% del valor predicho por altura.
- Pacientes con FEVI < 56% o una reducción de la fracción de acortamiento a menos de un 25%.
- Pacientes con disminución mayor a 10 grados del rango articular en hombros, rodillas, codos o manos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con afectación grave del SNC.
- Embarazo y lactancia.
- Enfermedad muy avanzada en las que la TRE no represente ningún beneficio.
- Pobre expectativa de vida por situaciones co-mórbidas asociadas.

Criterios de suspensión del tratamiento

- Pacientes que desarrollan severo deterioro neurológico durante el tratamiento con TRE.
- Pacientes en los que luego de un año de tratamiento no se alcance la estabilidad o mejoría de su condición clínica bajo TRE.
- Pacientes que no se adhieren o al protocolo de tratamiento o al protocolo de seguimiento para valorar la efectividad del tratamiento.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Idursulfasa a dosis de 0.5 mg/kg en infusión i/v semanal en perfusión intra-venosa durante un período de 3hs que puede ser gradualmente reducido a 1h si no se observa ninguna reacción adversa relacionada con la infusión.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

En todos los pacientes se tomará en cuenta 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.

La institución en la cual se asiste el paciente (prestador de asistencia), deberá asegurar al paciente un abordaje multidisciplinario, disponiendo de las medidas de soporte sintomático, psico-sociales y de rehabilitación que requiera cada paciente.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento también deberán ser resueltas por el prestador de asistencia.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán enviadas al FNR, quien evaluará 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.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen o fotocopia de historia clínica, completos y claramente legibles, de tal manera que de su lectura y análisis resulten los motivos de la indicación de tratamiento.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios que deberán ser enviados al FNR. Podrán ser requeridos estudios complementarios de ser necesario.

- Confirmación diagnóstica de EH mediante determinación enzimática o molecular cuando corresponda reservándose el FNR la posibilidad de confirmación con paraclínica efectuada en centros de referencia.
- Cuantificación de glucosaminoglucanos en orina.
- Hemograma
- Funcional hepático
- Ionograma con Ca y Fósforo
- Glicemia
- Proteinograma
- Función renal
- Ac. Úrico
- Perfil lipídico
- Imagenología abdominal (ecografía – TAC) con medición volumétrica de hígado y bazo.
- Valoración por neumólogo: Rx. de Tórax. Saturación de O₂ y estudio funcional respiratorio. Test de marcha 6'. Polisomnografía.
- Valoración cardiológica: ECG, Ecocardiograma doppler, Holter si se sospecha anomalías en la conducción.
- Valoración esquelética: Rx. de columna (F y P), pelvis y mano.
- Valoración por fisiatra: con evaluación de rango de movilidad de las articulaciones.
- Valoración neurológica: RNM de cráneo. Estudio neuropsicológico. Estudio de velocidad de conducción nerviosa de nervio mediano para valorar afectación del túnel carpiano.
- Valoración oftalmológica. Examen oftalmológico completo, agudeza, campo visual y presión intraocular.
- Valoración por ORL. Examen orofaríngeo y otoscopia. Audiometría.
- Valoración psicológica/ neuroconductual.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, el prestador de salud del paciente deberá ingresar en **formulario on - line** la solicitud de dosis periódica posteriores (DPP) **a través del Sistema María**.

Las dosis posteriores se ingresarán cada 3 meses, según la fecha de inicio del tratamiento, donde debe constar la evolución clínica del paciente. Debe adjuntarse planilla donde conste la fecha de realización de las infusiones, el número de viales administrados y la tolerancia al fármaco. Dicha planilla deberá ser firmada por médico tratante (firma, sello y número de caja profesional).

Esquema de paraclínica de seguimiento.

	Cada 6 meses	Cada 12 meses
Ecografía abdominal con medición volumétrica de hígado y bazo	X	
Glucosaminoglucanos en orina	X	
Ecocardiograma	X	
Test de marcha 6'	X	
Informe de movilidad articular	X	
Valoración por oftalmólogo		x
Valoración por ORL (con audiograma)		x
Funcional respiratorio		x

- Anualmente en niños menores de 8 años se solicitará estudio neuropsicológico.
- En función de la evolución de cada paciente puede requerirse: neuroimagen, estudio neuropsicológico, polisomnografía, valoración neurológica funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vellodi A, Wraith JE, Chakrapani A, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT). MPS II guidelines Version II – reviewed 2010.
2. Diagnóstico y tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo II. México. Instituto Mexicano de Seguro Social, 2011. <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
3. Ontario Public Drug Programs, Exceptional Access Program, Elaprase (idursulfase) – Reimbursement Guidelines. Version 3 – June 2011. Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario. Canadá.
4. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. Arch Argent Pediatr 2011; 109(2):175-181.
5. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter
6. syndrome—an expert panel consensus. Eur J Pediatr (2012) 171:181–188.
7. Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPSII) disease through the Life Saving Drugs Program. Life Saving Drugs Program. July 2012. www.health.gov.au/lstdp.
8. Guillén-Navarro E, Blasco A, Gutierrez-Solana L, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. Med Clin (Barc).2013.