

PROTOCOLO 2018

Diagnóstico y Tratamiento Basado en Indursulfasa para la Enfermedad de Mucopolisacaridosis Tipo II

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de
Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

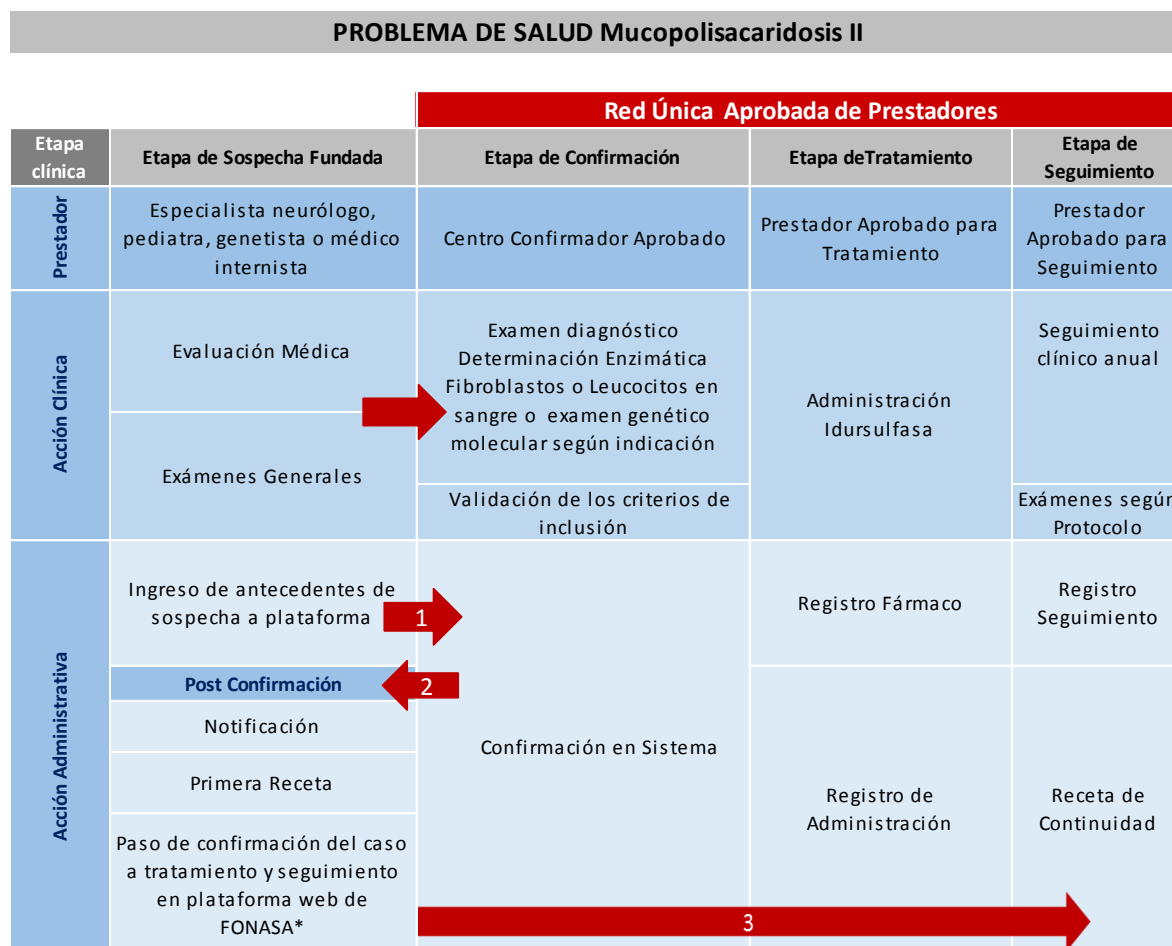
Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE RED DE ATENCIÓN	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN	8
POBLACIÓN OBJETIVO.....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	8
MANEJO CLÍNICO	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	13
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	13
GRUPO ELABORADOR	14
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

DIAGRAMA DE FLUJO DE RED DE ATENCIÓN



Garantía Financiera:

1. Confirmación diagnóstica indispensable: Examen de medición de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos o examen genético molecular según indicación.
2. Tratamiento: Terapia de reemplazo enzimático con Idursulfasa.

Garantía de Oportunidad:

1. Para el examen de medición de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos: Con sospecha clínica fundada, el procesamiento de la muestra y su resultado se realizará dentro del plazo de 20 días desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de leucocitos para determinación enzimática en la institución confirmadora. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular en un plazo de 90 días.
2. Inicio de tratamiento: Con confirmación diagnóstica, el inicio del tratamiento con Idursulfasa se realizará en un plazo de 60 días.
3. Continuidad de atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para el tratamiento basado en Idursulfasa para la enfermedad de mucopolisacaridosis Tipo II.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el centro confirmador.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, deben pasar por un Comité de Expertos¹ Clínicos del prestador Aprobado que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- i. Sospecha Fundada**
- ii. Confirmación Diagnóstica**
- iii. Tratamiento**
- iv. Seguimiento**

Sospecha Fundada

En las personas con Mucopolisacaridosis II, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la Ley N°20.850, será el especialista (neurólogo, pediatra, genetista o médico internista) tratante quien deberá generar la “Sospecha Fundada” a través del formulario correspondiente. El médico especialista que genera la solicitud, será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con Idursulfasa como tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), para la Mucopolisacaridosis II, por parte de un

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

Prestador Aprobado² que cuente con el examen diagnóstico de “Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre”, necesario para la confirmación de esta patología. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignan en conjunto el establecimiento dentro de la red de prestadores aprobado para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración del fármaco Idursulfasa como tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), para la Mucopolisacaridosis II, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas, por lo que deberá ser cubierta por los seguros de salud correspondientes. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

INTRODUCCIÓN

Las Mucopolisacaridososis son un grupo de errores innatos del metabolismo, que se caracterizan por la acumulación progresiva de glicosaminoglicanos a nivel celular. Corresponden al grupo de las enfermedades lisosomales y se caracterizan por ser condiciones poco frecuentes, multisistémicas y de carácter progresivo (1).

La Mucopolisacaridososis tipo II o Síndrome de Hunter, que fue descrita inicialmente en el año 1917 por el Dr. Charles Hunter (2), corresponde a un trastorno hereditario que presenta un patrón ligado al cromosoma X y es causada por el déficit de la enzima iduronato sulfatasa, que participa en la degradación de dermatán sulfato y heparán sulfato. A pesar de ser una enfermedad que por su patrón hereditario afecta a varones, se han descrito casos en mujeres debido a la inactivación del cromosoma X (1).

En la Mucopolisacaridososis tipo II (MPS tipo II), se acumulan cantidades perjudiciales de glucosaminoglucanos (GAGs) dermatán y heparán sulfato en la matriz extracelular del tejido conectivo. Esta acumulación es progresiva, por lo que con el tiempo los síntomas se evidencian con mayor severidad. El fenotipo es heterogéneo, en el inicio y en la progresión, por lo que el abanico de cuadros clínicos es amplio, oscilando entre los dos extremos más reconocidos, la forma leve o atenuada y la severa (3).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las personas con MPS tipo II incluyen:

- Obstrucción severa de vía aérea.
- Deformidades esqueléticas.
- Cardiomiopatía.
- En la mayoría de las personas, deterioro neurológico de severidad variable.

Estas personas, debido al complejo cuadro clínico, necesitan el manejo por un equipo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

La incidencia de la enfermedad se calcula actualmente en 1 por 132.000 nacidos vivos varones aproximadamente, según el reporte de algunos estudios europeos o de 1 por 68.000 a 320.000 recién nacidos vivos varones, según distintas series (3).

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y farmacológico en el tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo II.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Mucopolisacaridosis Tipo II a través del examen Diagnóstico de Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre o examen genético molecular según indicación.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con terapia con Idursulfasa para la Mucopolisacaridosis Tipo II.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Mucopolisacaridosis Tipo II.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha clínica fundada y diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo II.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La Idursulfasa es una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa, producida en una línea de células humanas, que cataboliza los glicosaminoglicanos para evitar que se acumulen progresivamente en las células. Su administración es por vía endovenosa por bomba de infusión continua, monitoreando los signos vitales mientras dure la administración.

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

En personas con Mucopolisacaridosis Tipo II, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará lo siguiente:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre o examen genético molecular según indicación.
- **Tratamiento farmacológico:** Reemplazo enzimático con Idursulfasa.

Garantía de Oportunidad

En personas con Mucopolisacaridosis Tipo II la garantía de oportunidad corresponde a:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de actividad enzimática en fibroblastos 20 días hábiles, desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de sangre u orina para procesarla y entregar el resultado de ésta.
- **Tratamiento Farmacológico:** En personas con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis Tipo II, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Idursulfasa, en un plazo no mayor a 60 días, desde la confirmación diagnóstica a través del examen diagnóstico, determinado en este protocolo.

Confirmación diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación de la condición de salud, Mucopolisacaridosis Tipo II, a través de la realización de un examen diagnóstico que consiste en la determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre que busca medir la actividad deficiente o ausente de la enzima iduronato sulfatasa. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular en un plazo de 90 días.

Tratamiento

Para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo II, el esquema de tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con Idursulfasa es el siguiente (3–5) :

- Dosis: 0,5 mg/kg por vía endovenosa, una vez por semana.
- Administración: Por vía endovenosa, debe realizarse por medio de bomba de infusión continua, durante 3 a 4 horas a una velocidad de administración de 8 ml/h, con incrementos de 8 ml cada 15 minutos hasta alcanzar entre 80 a 100 ml por hora como máximo. Es importante realizar un monitoreo de signos vitales durante toda la administración.

Criterios Inclusión

Idursulfasa está indicada como tratamiento de reemplazo enzimático para Mucopolisacaridosis Tipo II, cuando se presente deficiencia en la cuantificación de la actividad enzimática de iduronato sulfatasa evidenciada a través del Examen diagnóstico establecido en este protocolo, en la presencia de actividad normal de al menos alguna otra sulfatasa (6).

De acuerdo a lo anterior, se debe tomar una segunda determinación en otra sulfatasa, generalmente arilsulfatasa A o B, para descartar la deficiencia múltiple de sulfatasas (7).

Criterios de Continuidad de Tratamiento

Para todas aquellas personas que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento para Mucopolisacaridosis Tipo II, el uso de Idursulfasa y cumpla con el criterio de inclusión establecido en este protocolo, será el médico especialista quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento para esta patología y el resultado de la actividad enzimática en leucocitos.

Criterios de Exclusión y Suspensión de Tratamiento

Los criterios de suspensión de tratamiento son los siguientes:

- Embarazo y lactancia.

- Persona con cuadro neurológico severo (discapacidad intelectual severa, imposibilidad de deambulación).
- Ocurrencia de efectos adversos moderados o graves a la terapia de reemplazo enzimático.

Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Idursulfasa, para las personas con Mucopolisacaridosis Tipo II, requiere de evaluaciones por parte de un equipo multidisciplinario a lo menos cada 12 meses con la finalidad de evaluar la evolución clínica, especialmente para determinar la magnitud del daño neurológico y la afección cognitiva, así como la respuesta al tratamiento farmacológico. Este equipo debe ser integrado por el neurólogo tratante, además de pediatra, cardiólogo, neurocirujano, neuropsicólogo, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, broncopulmonar, gastroenterólogo, cirujano, traumatólogo y fisiatra.

Como parte del seguimiento, se deben realizar estudios para determinar el compromiso multifuncional que presentan estos pacientes. Estos estudios comprenden evaluaciones al inicio y durante el seguimiento, de acuerdo a la evolución clínica, a través de pruebas y exámenes específicos. De acuerdo a esto, los estudios sugeridos son:

a. Evaluación Metabólica:

- Excreción de GAG urinario.

b. Evaluación Neurológica:

- Evaluación neuropsicológica.
- Electroencefalograma.
- Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (con o sin gadolinio) para estudio de hidrocefalia y atrofia cerebral.
- Resonancia magnética de médula espinal (descartar compresión medular).
- Estudios de neurofisiología (velocidad de conducción, electromiografía) para descartar síndrome de túnel del carpo.

c. Evaluación Traumatológica

- Radiografía de cráneo antero posterior y lateral, con foco en la silla turca.
- Radiografía de columna tóracolumbar antero posterior y lateral.

- Radiografía de cadera antero posterior.
- Radiografía antero posterior de ambas manos.
- Radiografía de tórax antero posterior y lateral.

d. Evaluación Auditiva

- Otoscopía.
- Nasofibrolaringoscopia.
- Audiometría.
- Timpanometría
- Impedanciometría.
- Potenciales auditivos evocados o emisiones otacústicas.

e. Evaluación Respiratoria:

- Radiografía de tórax.
- Oximetría diurna y nocturna.
- Polisomnografía.
- Espirometría.

f. Evaluación Cardiológica:

- Radiografía de tórax.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- Estudio Holter.

g. Evaluación Visual:

- Medición de presión intraocular.
- Electroretinografía.

h. Evaluación gastrointestinal:

- Estudio imagenológico de acuerdo a evolución.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La autorización del tratamiento se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “Sospecha Fundada” y “Confirmación Diagnóstica”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Sospecha Fundada.
- Resultado examen confirmatorio.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias de reemplazo enzimático bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada. Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl>, cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Patricia Kraemer	Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría Salud Pública. Minsal
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría Salud Pública. Minsal
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal

M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, Ph.D Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Marianela Villa	Matrona Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA

Primera Edición. Noviembre 2015

Grupo Elaborador

Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Ignacio Pineda	Médico Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dolores Tohá	Médico. Jefa. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Pamela Burdiles	Matrona. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.

Dino Sepúlveda	Médico. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
----------------	--

Elisa Llach	Médico. Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
-------------	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanjurjo-Crespo P. [Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type II]. *Rev Neurol*. 2007 Feb 19;44 Suppl 1:S3-6.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e377-386.
3. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco frecuentes. Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(2):175–81.
4. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008 Mar;167(3):267–77.
5. Giugliani R, Federhen A, Rojas M, Verônica M, Vieira T, Artigalás O, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604.
6. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mefford HC, et al., editors. *Mucopoli Source Gene Reviews* University of Washington [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
7. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1228-1239.