

Omalizumab en Asma severa: ejemplo de medicación de alto costo. Auditoría Médica del Financiador y Recupero SUR (Sistema Único de Reintegros).

*Dra. Camila Giménez
Especialista en Medicina General*



Auditoría Médica Hoy. Dr. Agustín Orlando. 2021

ÍNDICE:

Introduccion_____	pag 3
Asma Severa_____	pag 4
Asma persistente no controlada_____	pag 5
Omalizumab_____	pag 6
Asma severa desde el punto de gestión de auditoria médica _____	pag 7
Sistema Unico de Reintegro (SUR)_____	pag 11
Aspectos administrativos a considerar: reintegro de medicamentos	pag12
Eficacia, eficiencia, efectividad y costos _____	pag 15
Conclusiones_____	pag 17
Bibliografia_____	pag19,20

INTRODUCCIÓN:

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 humanizado recombinante que se une específicamente al dominio Cε3 de la IgE con alta afinidad. La IgE juega un papel importante en las enfermedades alérgicas al provocar la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios de los mastocitos. El omalizumab se une y neutraliza la IgE circulante evitando que la IgE se una a los receptores de alta afinidad de los mastocitos. Es la única terapia anti IgE disponible en uso. (1,2)

Indicaciones y selección de pacientes:

En EE.UU y en otros países del mundo donde está disponible el omalizumab está aprobado para su uso en pacientes con todas las siguientes características (3):

- Seis años de edad o más
- Asma persistente de moderada a grave (en los EE.UU)
- Síntomas de asma que no se controlan adecuadamente con corticoides inhalados
- Un nivel sérico de IgE entre 30-700 (1300 para niños de 6 a 11 años) unidades internacionales/ml, que es el rango en el que el fármaco puede reducir suficiente IgE libre para asegurar un efecto terapéutico, siempre que el peso corporal del paciente este en el rango estipulado.
- Sensibilización alérgica demostrada por pruebas cutáneas positivas o pruebas in vitro IgE específicas a un alérgeno perenne.
- La Guía GINA 2021(5) recomienda el tratamiento con omalizumab para pacientes con asma alérgica moderada o grave no controlada.

Predictores de respuesta:

Entre los pacientes que cumplen todos los criterios, hay características que predicen una respuesta positiva a su uso como el recuento de eosinófilos >300 células/microlitro .El criterio de valoración principal fue una reducción de la tasa de exacerbaciones del asma durante el periodo de tratamiento de 6 meses.

En un estudio aleatorizado omalizumab/placebo el grupo de eosinófilos más alto redujo la tasa de exacerbaciones un 45% (4).

Asma severa:

Pacientes con síntomas frecuentes y graves de asma con evidencia de limitación del flujo de aire y que requieren altas dosis de medicación (glucocorticoides) tanto inhalatorios como por vía oral (VO). (5,6)

El tratamiento del asma grave con frecuencia requiere un enfoque multidisciplinario para abordar las necesidades de educación del paciente, remediar los desencadenantes irritantes y alérgicos, tratar las comorbilidades y diseñar un régimen de medicación óptimo.

Educación del paciente: se recomienda un plan de acción para el asma escrito para todos los pacientes.

Es importante evaluar la adherencia al tratamiento, controlar los factores desencadenantes y monitoreo periódico.

Medicación controladora: incluyen glucocorticoides (GC) orales e inhalados y agonistas beta de acción prolongada. Generalmente se necesitará una terapia combinada con dos o más agentes controladores para lograr un mejor control en pacientes con asma persistente grave.

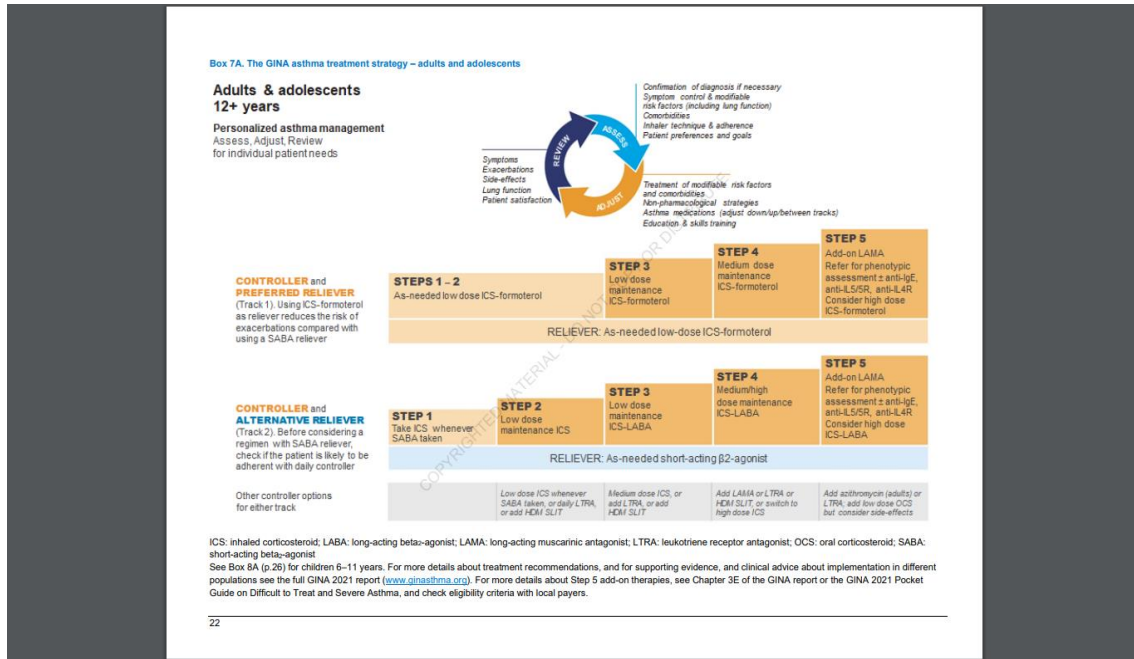
Es posible que no se logre controlar completamente los objetivos habituales de tratamiento del asma (prevenir síntomas crónicos, normalizar la función pulmonar, mantener niveles normales de actividad, prevenir exacerbaciones, mejora la calidad de vida relacionada con la salud y proporcionar una farmacoterapia óptima con efectos adversos mínimos o nulos).

Los GC orales se suelen utilizar en un curso corto inicial y al decidir su prescripción hay que considerar la gravedad de los síntomas, el grado de limitación del flujo de aire y si los síntomas se han mantenido estables o han empeorado. Se reevaluará en 2 semanas la respuesta a la terapia y se considerará continuar a dosis bajas de GC orales o rotar a inhalados.

Los GC inhalados que son de alta potencia y que se utilizan a dosis altas son la base de la terapia de control a largo plazo en asma grave. Hay varias formulaciones disponibles y por lo general se eligen las de alta potencia que permite el menor número de inhalaciones por día.

Dentro del tratamiento del asma, el asma severo se encuentra en el paso 4 según se evidencia en las guías actuales (5). Este paso incluye: agonista beta dos de acción corta a demanda, GC inhalados a dosis media o alta y

agonistas beta dos de acción prolongada (LABA) de forma reglada cada 12 hs: estos son el salmeterol, formoterol y vilanterol (7).



Gina 2021/ tratamiento escalonado

Asma persistente no controlada:

Algunos pacientes no logran controlar el asma a pesar de los tratamientos indicados para tal fin y pueden ser candidatos para uno de los agentes biológicos, como la terapia anti inmunoglobulina E (anti-IgE), anti-interleuquina 5 (anti-IL5), anti-IL5R o anti-IL 4R dependiendo de factores como la edad, niveles séricos de IgE y fenotipo eosinofílico. (8, 9, 10,11).

Omalizumab: (11)

Agente	Edad	Selección paciente	Vía de administración	dosis	Intervalo de dosis	Efectos adversos
Omalizumab	Mayor de 6 años	IgE 30-700	SC	Según peso e IgE: 225-600 mg	2 a 4 semanas según IgE y peso.	Reacción local (12%) Trombosis (<3%) Anafilaxia (<1%)

La eficacia del omalizumab en pacientes con asma grave se evaluó en un ensayo aleatorizado omalizumab /placebo de 850 pacientes durante 48 semanas. Se observó una reducción de 25% en la tasa de exacerbaciones del asma en el grupo omalizumab en comparación con el placebo, aunque los resultados están algo limitados por la tasa de interrupción temprana del 20%. No se observó una reducción de la tasa de exacerbaciones en el subgrupo que tomaba GC orales diarios. Sin embargo la falta de efecto en este subgrupo puede deberse a un tamaño de muestra insuficiente. (13)

La respuesta al tratamiento con omalizumab es variable y difícil de predecir, con tasas de respuesta global entre 30 a 50%. Se necesita un mínimo de 12 semanas de tratamiento para determinar la eficacia de la terapia anti-IgE. Por lo general se usa una terapia de 3 a 6 meses antes de concluir el beneficio o la falta del mismo.

Asma severa desde el punto de vista de gestión de auditoría médica:

El asma es una enfermedad común, no transmisible, crónica, que puede manifestarse en la infancia o desarrollarse en la edad adulta. Tiene un impacto global en la utilización de la atención médica, la calidad de vida y la mortalidad. La naturaleza heterogénea de la enfermedad dificulta la evaluación precisa de la prevalencia.

La OMS calcula que en la actualidad hay 235 millones de pacientes con asma. El asma está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo. Más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de ingresos bajos y medios-bajos

Según un trabajo realizado por el servicio de Neumotisiología del Hospital Ramos Mejía de CABA en 2018 (14), *“las estimaciones del número de personas que padecen asma en todo el mundo varían de 235 a 300 millones y su prevalencia aumenta tanto en niños como en adultos. En nuestro país la prevalencia de asma en 2015 en adulto de 20 a 44 años según una encuesta telefónica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “E.Coni” y el Ministerio de Salud de Argentina, usando el cuestionario European Communities REspiratory Health Survey fue del 9.53%. Utilizando el cuestionario estandarizado internacional ISAAC la prevalencia de asma en adolescentes de 13-14 años en Argentina es de 9.3%. Hay aproximadamente 239000 muertes relacionadas con el asma cada año (0,4% de todas las muertes por enfermedad), aunque existe una variación regional considerable respecto a las tasas de mortalidad. La mortalidad en el mundo sigue siendo desmedidamente alta así como las internaciones por asma. El asma afecta a millones de pacientes en Latinoamérica y en la mayoría de ellos (más del 90%) su enfermedad no está controlada, significando deterioro de los síntomas y calidad de vida y consultas médicas no programadas de atención a servicios de emergencia. El asma es la enfermedad respiratoria que probablemente más se haya investigado en términos económicos y es un problema prioritario de salud pública ya que las muertes son evitables con adecuado tratamiento (en general son pacientes jóvenes), y las internaciones y consultas a guardias demuestran su inadecuado manejo. Esta falta de control de enfermedad y el consecuente consumo de recursos de salud en consultas no programadas a servicios domiciliarios, de emergencia, internaciones y consumo de medicación de rescate, genera aumentos*

en el costo de la enfermedad; desde la perspectiva del paciente y de los financiadores del sistema de salud. En diferentes sistemas de salud con diversas estructuras, esta situación ha meritado estudios para determinar el costo directo e indirecto (pérdida de días laborables y escolares, disminución de la expectativa de vida) del mal control. Las diferencias entre países así como sus sistemas de salud, hacen difícil la comparación de costos, sin embargo existen varios estudios que han tratado de determinarla. Los estudios farmacoeconómicos existentes suelen analizar aspectos sólo parciales. Se estima que el gasto sanitario ocasionado por su asistencia y tratamiento en los países industrializados oscila entre el 1 y el 2% del gasto total sanitario. Las cifras estimadas de costos anuales que ocasiona (directos e indirectos) son de 19.300 millones de € en Europa y 56.000 millones en EEUU. Las normativas vigentes para el manejo del asma, tanto nacional como internacional, contemplan el impacto económico como un aspecto más a considerar a la hora de tomar decisiones en el abordaje de la enfermedad”.

COSTOS DIRECTOS*

SANITARIOS (Perspectiva Financiador)

- Visitas sanitarias
- Medicación
- Hospitalizaciones
- Pruebas diagnósticas y material para control del asma
- Transporte médico

NO SANITARIO (Perspectiva paciente)

- Cuidados profesionales
- Cuidados personales formales
- Cuidados personales informales
- Transporte no sanitario

PARA EL PACIENTE (Perspectiva paciente)

- Copagos en medicamentos
- Seguro privado
- Transporte
- Materiales
- Consultas médicas privadas
- Pruebas diagnósticas privadas o copagos

COSTOS INDIRECTOS* (Perspectiva paciente)

- Mortalidad prematura
- Incapacidad temporal o permanente
- Ausentismo escolar
- Ausentismo laboral

**Se deben ponderar todos los costos desde la perspectiva de la sociedad*

Tabla 1. Estructura del costo total del manejo del asma (GEMA modificado) (15)

Continuando la referencia del trabajo realizado en el Hospital Ramos Mejía arriba citado el costo directo por internación en sala general fue de 1852 dólares por 7 días +/- 2 días por paciente en sala general y tres veces más en una unidad de cuidados intensivos, promedio de internación 14 días. Probablemente todavía el costo indirecto sea mucho mayor.

Por todo lo detallado anteriormente el asma es considerada una enfermedad que genera gastos en salud y el asma severa con indicación de medicación biológica pasa a ser un importante gasto para el paciente como para el financiador.

Costos en salud:

Estos pueden ser:

Directos: Médicos, medicación, internaciones.

Indirectos: Pérdida de productividad.

Intangibles relacionados con el sufrimiento, las reacciones adversas a fármacos

Futuros que se relacionan con discapacidad (AVAD); años de vida vividos con discapacidad y años perdidos por muerte prematura como también por aumento de expectativa de vida por ejemplo, el desarrollo de nuevas tecnologías y medicamentos (EVAD) esperanza de vida ajustada por Salud (indicador con connotación positiva) ambos de utilidad para la toma de decisiones relacionados con la carga de enfermedad.

Los costos en Salud también se dividen en **variables**, (se producen a medida que se brinda cobertura a prestaciones) y son los que asume el Financiado, a diferencia de los costos **fijos** que son en su mayoría del Prestador (de estructura sueldos, amortización de aparatología, etc)

Del total de los costos del Financiado el 80% son variables y esta representados por las prestaciones en salud, de las cuales más de la mitad son prestaciones ambulatorias (Consultas, estudios, medicamentos, prestaciones de Plan Médico Obligatorio (PMO) salud mental, odontología, kinesiología, internación domiciliaria, diálisis, etc.)

El resto aproximadamente 40% se reparten en patologías de alto costo y baja incidencia e internación.

Más del 75% de los gastos médicos para el Financiado Empresa de Medicina Prepaga (EMP) se relacionan con las enfermedades crónicas no transmisibles. En la actualidad en una EMP para que la patología catastrófica de unos sea, absorbidos por otros se requieren aproximadamente una cápita mínima de 200,000 afiliados (Difusión de costos de prestaciones).

Por lo expuesto anteriormente desde el financiador tanto en dirección como en área de auditoría médica se debe trabajar sobre los sesgos en el consumo (preexistencias no declaradas, derivaciones innecesarias, prácticas no justificadas, valores de prácticas desfasados), la pertinencia de las prestaciones (sobre prestación, demoras, nueva tecnología no justificada, etc.).

Sistema Único de Reintegro (SUR) :(ex APE)

Bajo coordinación y control de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSSalud), organismo dependiente del Ministerio de Salud que surge por el Decreto 1615/1996 en 1996 controla el fondo Solidario de Redistribución de las Obras Sociales (OOSS) entre otras funciones.

A medida que se fueron encareciendo los tratamientos, insumos, procedimientos diagnósticos, etc. aumentó el interés de las OOSS y de las EMP (con afiliados indirectos que derivan aportes de las OOSS .por el recupero SUR a través del Fondo Solidario de Redistribución (FSR) de por lo menos parte del monto de dichas erogaciones difíciles de solventar sin ir a la quiebra (en nuestro tema central: medicación de alto costo).

Este Fondo se nutre del 10 a 20% de la recaudación de las OOSS Nacionales (% retenido a cada trabajador y su empleador, 3 y 6 % del sueldo bruto respectivamente) para reintegro de las prestaciones de alto costo y baja incidencia, al igual que se destina para programas del Ministerio de Salud.

La desregulación de las OOSS surgida en la década del noventa por los Decreto 9/93 y Decreto 504/98, donde cada trabajador pudo elegir la OOSS de su preferencia genero la necesidad de aportar calidad real y percibida a las prestaciones brindadas para retener a la población.

Las EMP tienen en la actualidad más de la mitad de sus afiliados con derivación de aportes de las OOSS.

El análisis de los expedientes presentados y el fondo solidario de redistribución están a cargo de la Superintendencia de Servicios de Salud desde el año 2012 cuando absorbe al APE, unificándose en la legislación resolución 46/2017

Aspectos administrativos a considerar en el REINTEGRO DE MEDICAMENTOS Resolución 46/2017 Anexo IV.1

Asma severa

Fundamento diagnóstico: Cuadro clínico compatible con Asma Alérgico Severo Espirometría. Niveles de inmunoglobulina E y/o Test dérmico de alergia.

Droga: Omalizumab : Fundamento terapéutico: Tratamiento de pacientes adultos con asma alérgico severo con las siguientes condiciones:

- a) estadio IV de GINA inestable, refractario a tratamiento farmacológico a dosis máximas, (agonistas beta2 adrenérgicos de larga duración inhalatorios asociados a altas dosis de corticoesteroides inhalatorios). La refractariedad se define como 2 crisis en el año que requieren hospitalización o 3 en un año que requieren tratamiento asistencial con al menos una internación
- b) descartar falta de adherencia o uso incorrecto de los medicamentos;
- c) mayor de 12 años de edad;
- d) no fumador o inscripto en plan de cesación tabáquica;
- e) niveles elevados de inmunoglobulina E y/o test de reactividad cutánea. Si no se observa mejoría a la semana 16 de tratamiento debe evaluarse la suspensión del mismo.

Fundamento para reintegro: Documentación específica:

*Resumen de Historia Clínica con detalle de antecedentes, estadio evolutivo y tratamientos previos.

*Estudios complementarios: Espirometría, niveles de IgE y/o test de reactividad cutánea.

*Detalle de internaciones si hubiera tenido.

*Fundamentación médica del uso de la medicación sobre la cual se solicita el reintegro con detalle de dosis/tiempo, respuesta, asociación a otros agentes orales o inhalatorios para control del asma, firmada y sellada por médico tratante y por Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud.

*Consentimiento informado.

*Aprobación por parte del Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes.

Información a aportar para el Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes:

Información de efectividad:

*Número de internaciones en el periodo por asma

*Número de consultas a urgencias que requirieron corticoides sistémicos

*Modificación en la calidad de vida (Escala AQLQ o similar)

*Información de seguridad (informar si el evento ocurrió o no, adjuntando documentación respaldatoria . De producirse otros efectos adversos de importancia, los mismos deben ser notificados)

*Información de efectividad: Número de internaciones en el periodo por asma

*Número de consultas a urgencias que requirieron corticoides sistémicos

* Neoplasias

*Reacciones alérgicas severas relacionadas con la administración.

* Infecciones parasitarias.

El Anexo III de La Resolución 1409/2019 S.S.SALUD:

Determina que el monto máximo a recuperar de manera mensual, independientemente de la dosis es \$20000

(Valor de mercado al 28 de octubre de 2021, fuente KAIROS web marca comercial Xolair por 1 frasco ampolla prellenado de 150mg/ml: \$92906.42)

Trazabilidad de medicamentos:

Una instancia fundamental para el recupero SUR del medicamento que nos compete en este trabajo es la trazabilidad del mismo. La legislación de la Trazabilidad de Medicamentos surge en el año 2011 por desvíos surgidos en expedientes apócrifos presentados por las OOS para su recupero monetario. Esto significó no solo una mejora en la seguridad del medicamento sino en un mayor compromiso tanto de financiadores como de prestadores.

La trazabilidad implica proveer de un código único a cada medicamento cuyo número está compuesto por el GLN (global location number), el GTIN (global trade international number) de laboratorio, droguería y farmacia. Se le adiciona el número de lote, de serie y fecha de vencimiento.

Conformando un único número que queda asociado a un solo paciente, cuya información es guardada en la base de datos del ANMAT. Nuestro medicamento de análisis se encuentra en el listado de trazabilidad.

Este código es fundamental para el financiador al momento de presentar la factura dado que sin él no puede realizar la gestión para el recupero ante el SUR.

Eficacia, eficiencia, efectividad:

Repasando las definiciones de estos conceptos, la eficacia es el resultado obtenido en salud sobre un paciente y la población de cobertura, en condiciones ideales de cobertura, eficiencia es la razón entre la efectividad y el costo, el resultado que se obtiene de la intervención realizada y la efectividad es el resultado final más importante: satisfacción del afiliado, lograr el objetivo establecido, medir la capacidad real de la intervención. Estas definiciones son traspolables para el análisis final de este trabajo.

Medición de costos:

Al analizar los costos, tenemos que tener en cuenta:

Los costos de minimización, donde comparamos diferentes alternativas terapéuticas desde el punto de vista de su valor monetario y que brinden el mismo beneficio,

Análisis de costo-beneficio, donde lo que se mide es en valor monetario. Siendo el beneficio la disminución en gastos en salud y la mejora de la misma.

Costo efectividad, siendo la técnica de evaluación económica más frecuente donde se compara las diferentes alternativas terapéuticas y la consecuente toma de decisiones.

Costo utilidad, el análisis de costo-utilidad (ACU) a diferencia del anterior es multidimensional ya que considera como beneficio una unidad común que

considera tanto **la calidad de vida** como la **cantidad o largo de la vida** obtenida como consecuencia de una intervención.

Esta característica permite comparar entre sí, distintas intervenciones para distintos problemas de salud.

Las unidades más conocidas y utilizadas para medir beneficios en los ACU son:

- años de vida ajustados por calidad (**AVACs o QALYs**),
- años de vida ajustados por discapacidad (**DALYs**),
- años saludables equivalentes (**HYE**)

CONCLUSIONES:

El motivo de mi interés en realizar esta medicación con recupero SUR es principalmente que en mi ámbito laboral recibo diariamente pedidos de medicación consideradas de alto costo.

Por otro lado el avance y el crecimiento exponencial de la investigación en salud y en la farmacología en particular , no solo medicación biológica sino también en quimioterapia, hace que tengamos que recurrir a guías por demás actualizadas para poder evaluar desde la auditoría del financiador la correcta indicación de lo solicitado con sustento científico y de fuentes confiables.

Teniendo en cuenta la prevalencia del asma a nivel mundial y la de asma severa en particular, las complicaciones y riesgo de vida de un asma severa no controlada, las internaciones tanto en sala general como en terapia intensiva y el gasto en salud que esto representa hace que el omalizumab ocupe un rol central en el grupo de pacientes que tienen la indicación de su uso.

Analizando el costo del tratamiento mensual y el monto recuperable por SUR, este llega solo a un 20%. Creo que sería útil considerar el actualizar los montos a recuperar según la variación de los precios del mercado farmacológico.

Considero que si corresponde y las condiciones están dadas, brindar la cobertura del tratamiento pensando que de esta manera logramos evitar múltiples internaciones, consultas en guardia y en consultorio equilibramos de esta forma la balanza.

Por otro lado, el contar con una medicación que disminuya las crisis y mejore la calidad de vida del paciente es la base fundamental del tratamiento y los objetivos principales.

Volviendo a las definiciones anteriores considero, desde mi experiencia y luego de analizarlo que el omalizumab es eficaz, por el resultado obtenido y es eficiente por la mejora en la apreciación del paciente y por cumplir los objetivos planteados: disminuir las crisis, las internaciones y mejorar la calidad de vida.

Creo que todavía queda un camino por recorrer para poder decir que es eficiente: sigue siendo de alto costo, fabricado por un solo laboratorio , sujeto a la inflación y variación cambiaria, difícil de cubrir a un porcentaje que no sea el 100% sin evitar recursos de amparo y denuncias a la SSSalud. También tener en cuenta que a veces es preferible brindar la cobertura total a tener un paciente sin tratamiento por no poder cubrir de su bolsillo

los altos costos e internado en terapia intensiva. Sin dejar de lado los potenciales riesgos legales que conlleva la negativa de cobertura y el riesgo de vida de un paciente con asma severa subtratado.

Siendo el asma una enfermedad crónica, prevalente, que afecta a todos los grupos etarios, con importante morbimortalidad de consulta frecuente en el primer nivel de atención como en el consultorio de los especialistas, creo que es de fundamental importancia no perder de vista las nuevas terapias que van surgiendo como también la realización del análisis costo efectividad de las mismas, siempre poniendo ante todo la seguridad del paciente como la calidad de atención y servicio brindado .

BIBLIOGRAFÍA:

- 1)Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanización de un anticuerpo dirigido contra IgE. J Immunol 1993; 151: 2623.
- 1)Buhl R. Anticuerpos anti-IgE para el tratamiento del asma. Curr Opin PulmMed 2005; 11:27.
- 2)La hoja rosa. Informes FDC. Chevy Chase, MD. 2003; 65:26.
- 3)Omalizumab (Xolair): un anticuerpo anti-IgE para el asma. MedLettDrugsTher 2003; 45:67.
- 4)Busse W, Spector S, Rosén K, et al. Recuento alto de eosinófilos: un biomarcador potencial para evaluar los efectos exitosos del tratamiento con omalizumab. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 485.
- 5)Informe Gina 2021, estrategia global para el control y la prevención del asma
- 6)Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma: Informe del panel de expertos III: Directrices para el diagnóstico y tratamiento del asma. Bethesda, MD: Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, 2007. (publicación de los NIH núm. 08-4051)
- 7) Manual PROFAM: Terapéutica en Medicina Ambulatoria/Paula Carrete ...[et al]. 4° ed. Buenos Aires: Fundación MF Medicina Familiar
- 8)Actualizaciones enfocadas de 2020 a las Pautas para el manejo del asma: un informe del Grupo de trabajo del panel de expertos del Comité Coordinador del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. . J Allergy ClinImmunol. 2020; 146 (6): 1217
- 9) Manejo del asma grave: una guía de la Sociedad Europea de Respiración / American Thoracic Society..Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM , Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P,

Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemölle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A . EurRespir J. 2020; 55 (1) Epub 2020 2 de enero.

10) Seleccionar el biológico adecuado para sus pacientes con asma grave..Manka LA, WechslerME .Ann AllergyAsthmalmmunol. 2018; 121 (4): 406. Epub 2018 27 de julio.

11) Cómo comparar la eficacia de los agentes biológicos en el asma. Viswanathan RK, BusseWW .Ann AllergyAsthmalmmunol. 2020; 125 (2): 137. Epub 2020 5 de mayo.

12)US Food and Drug Administration. Omalizumab (Xolair).

13)Omalizumab en el asma alérgica grave no controlado adecuadamente con la terapia estándar: un ensayo aleatorizado..Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W Ann InternMed. 2011; 154 (9): 573.

14) Costos directos en asma aguda hospitalizada en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. Sivori Martín, Paskansky Daniel. Unidad de Neumotisiología , Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía . Buenos Aires, Argentina. Revista Americana de Medicina Respiratoria –Volumen 20,- número 2 -junio 2020

Tomo II Cap 1 Empresas de Medicina Prepaga. Auditoría Médica – Administrativa. Auditoría Médica Hoy. Dr. Agustin Orlando. 2021

Infoleg Resolución 46/2017 Recupero SUR Y ANEXOS , RESOLUCIÓN 972/2019 Reintegros.anexos I, II, III Y IV.

TOMO III Cap 7. Superintendencia de Servicios de Salud., Sistema Único de Reintegros (SUR). Auditoría Médica HOY. Dr Agustin Orlando. 2021.

Gestión de Costos en Salud Dr. Barreiro.Curso Auditoría médica hoy. Dr Agustín Orlando.Monografía 2019

