

## **PROTOCOLO 2018**

### **Diagnóstico y Tratamiento Basado en Nitisinona para la Tirosinemia Tipo 1**

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

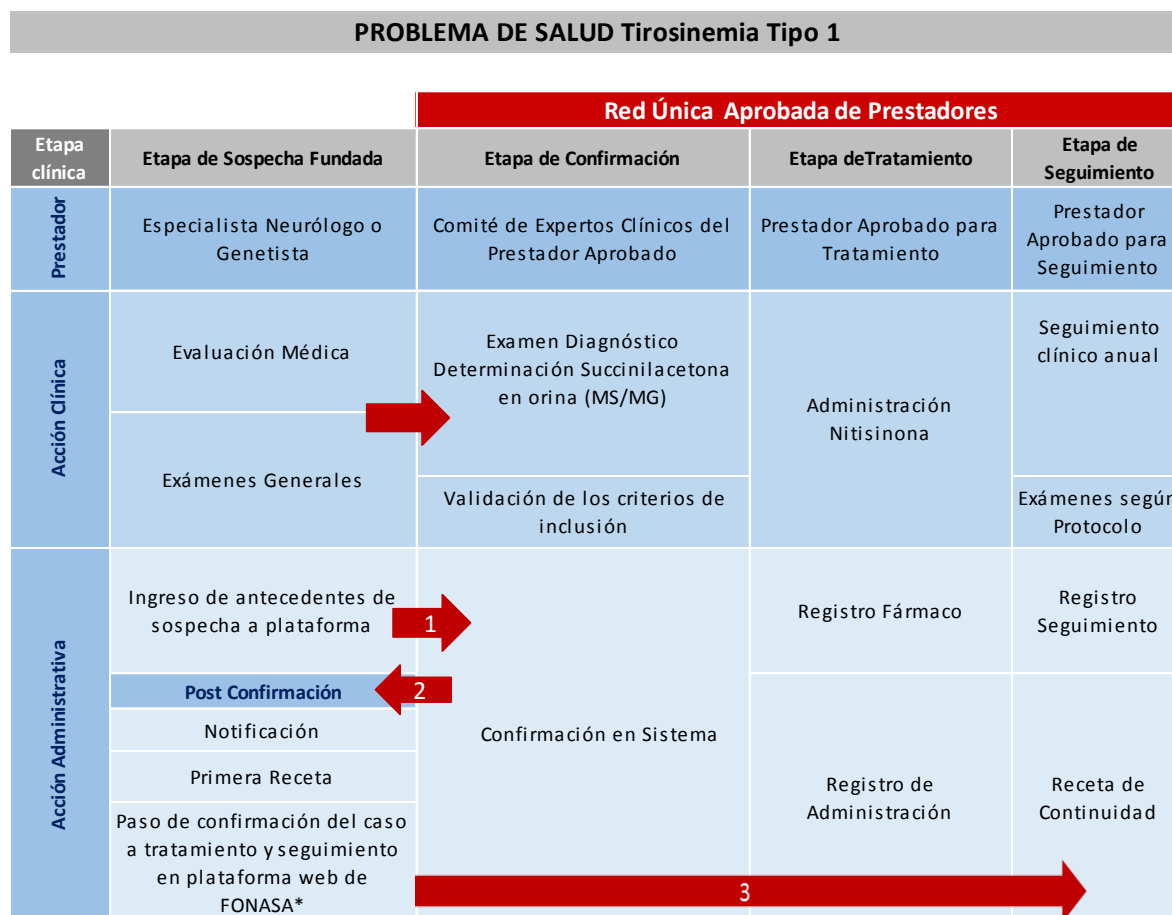
Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

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 LA 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 TRATAMIENTOS ..... | 12 |
| REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....                  | 12 |
| GRUPO ELABORADOR .....                          | 13 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                | 16 |

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



### Garantía Financiera:

1. Confirmación diagnóstica indispensable: Examen de determinación de niveles elevados de succinilacetona en plasma u orina.
2. Tratamiento: Terapia de reemplazo enzimático con Nitisinona.

### Garantía de Oportunidad:

1. Con sospecha clínica fundada y laboratorio compatible (tirosina elevada por espectrometría de masa en tándem en papel filtro, succinilacetona elevada en plasma u orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS)), comenzará a hacer uso del beneficio específico de inicio de tratamiento en un plazo de 48 horas, desde la recepción del formulario de sospecha fundada y de la muestra de sangre u orina.
2. Para la confirmación diagnóstica, por determinación de niveles de succinilacetona en plasma u orina, la institución confirmadora tendrá un plazo de 4 días hábiles.
3. Con diagnóstico confirmado, continuará tratamiento.
4. 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 Nitisinona para la tirosinemia Tipo I.

\*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 Decreto 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 Expertos Clínicos del prestador aprobado<sup>1</sup> 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 Tirosinemia Tipo 1, 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 médico (neurólogo o genetista) quien deberá generar la “Sospecha Fundada” a través del formulario correspondiente. El médico (neurólogo o genetista) 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 Nitisinona como tratamiento de reemplazo enzimático, para la Tirosinemia Tipo 1, por parte de un Prestador

---

<sup>1</sup> 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.

Aprobado<sup>2</sup> que cuente con el examen diagnóstico de “Determinación de Succinilacetona en plasma u orina (GC/MS)”, necesario para la confirmación de esta patología.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignar un 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 Nitisinona como tratamiento para la Tirosinemia Tipo 1, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del paciente.

### **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 correspondiente. 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.

---

<sup>2</sup> 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

La Tirosinemia Tipo 1 es un trastorno del metabolismo de los ácidos amino, caracterizado por manifestaciones hepatorenales. Se transmite con rasgos autosómicos recesivos y se produce por el déficit de la enzima fumarilacetoacetasa hidrolasa, produciendo la acumulación de fumarilacetoacetato y maleilacetoacetato que serían los agentes productores del daño hepatorenal. Como consecuencia del bloqueo se forma succinilacetona, metabolito que permite confirmar este diagnóstico. Además se produce elevación de tirosina y de metionina en sangre y orina (1).

La incidencia al nacer es de 1/100.000 nacido vivos en la mayoría de las áreas pero es más común en algunas regiones (1).

La Tirosinemia Tipo 1 presenta una gran heterogeneidad clínica, pudiendo manifestarse desde lactante pequeño hasta la edad adulta. La forma más aguda se caracteriza por una insuficiencia hepática de aparición en las primeras semanas de vida, acompañada de vómitos, diarrea, edema, ascitis, ictericia y síndrome hemorrágico. Durante la niñez puede presentarse daño hepático, raquitismo hipofosfémico secundario al daño tubular renal, tendencia al sangrado, retardo de crecimiento o hepatoesplenomegalia. Ocasionalmente, presentan polineuropatía y dolor abdominal. Si no se trata, la forma aguda puede complicarse con crisis neurológicas, polineuritis y distonía. En la forma crónica, la sintomatología es menos llamativa, con leve visceromegalia, raquitismo subclínico y moderado retardo de crecimiento. Algunas personas presentan insuficiencia renal y requieren trasplante renal (1).

Una de las complicaciones más frecuentes es el carcinoma hepatocelular, encontrado desde el primer año de vida. Es más frecuente en niños mayores o adolescentes, y se asocia a la presencia de succinilacetona (1).

El tratamiento se basa en la administración de Nitisinona, en combinación con una restricción dietética de proteínas para evitar la hipertirosinemia. Este protocolo considera el uso de la Nitisinona como tratamiento para la Tirosinemia Tipo 1.

## **OBJETIVO GENERAL**

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y farmacológico en el tratamiento de la Tirosinemia Tipo 1.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Tirosinemia Tipo 1 a través del examen diagnóstico de Succinilacetona en plasma u orina (GC/MS).
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con terapia con Nitisinona para la Tirosinemia Tipo 1.

## **ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN**

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Tirosinemia Tipo 1.

## **POBLACIÓN OBJETIVO**

Personas con sospecha clínica fundada y diagnóstico de Tirosinemia Tipo 1.

## **DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA**

La Nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxiifenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. La succinilacetona inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinat (2).



## MANEJO CLÍNICO

### Garantía de Protección Financiera

En personas con Tirosinemia Tipo 1, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará lo siguiente:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de niveles de succinilacetona en plasma u orina (GC/MS).
- **Tratamiento farmacológico:** Reemplazo enzimático con Nitisinona.

### Garantía de Oportunidad

En personas con Tirosinemia Tipo 1 la garantía de oportunidad corresponde a:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de niveles de succinilacetona en plasma u orina (GC/MS): El Prestador Aprobado para esta etapa, tendrá un plazo no mayor a 4 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:** Harán uso del beneficio específico de tratamiento con Nitisinona de acuerdo a:
  - Con sospecha clínica fundada y laboratorio compatible para diagnóstico de Tirosinemia Tipo 1 (tirosina elevada por espectrometría de masa en tandem en papel filtro), comenzará a hacer uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Nitisinona en un plazo no mayor a 48 horas.
  - Con diagnóstico confirmado para Tirosinemia Tipo 1, a través del examen diagnóstico determinado en este protocolo, será el médico quién indicará la continuidad de tratamiento con Nitisinona.

### Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación de la condición de salud, Tirosinemia Tipo I, a través de la determinación de niveles succinilacetona en plasma u orina (GC/MS).

## Tratamiento

Para el tratamiento de la Tirosinemia Tipo 1, el esquema de tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con Nitisinona es el siguiente:

- Dosis: 1 mg/kg por vía oral, dividido en dos dosis diarias (1).
- En personas con falla hepática se recomienda iniciar con una dosis de 2 mg/kg hasta lograr la estabilización de la función hepática (3).

Es muy importante el inicio del tratamiento precoz para una evolución satisfactoria con mínimo riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (<10%).

Pueden ocurrir algunos efectos adversos que deben ser monitorizados:

- Trombocitopenia transitoria.
- Bajo recuentos de neutrófilos, que resuelven habitualmente sin intervención.
- Fotofobia, que se resuelve con control dietario estricto bajando los niveles de tirosina en sangre.

Junto con el tratamiento farmacológico con Nitisinona, es imprescindible para el éxito de la terapia, el **tratamiento nutricional**. El manejo dietético se debe iniciar inmediatamente después de la confirmación diagnóstica, considerando una dieta restringida en tirosina y fenilalanina, y el suplemento con fórmulas lácteas sin tirosina y bajo aporte de fenilalanina. Los requerimientos de ambos aminoácidos varían según edad, sexo y estado nutricional, por ese motivo es primordial ir ajustando sus requerimientos nutricionales al crecimiento y desarrollo de cada paciente (4). Se debe señalar que **el tratamiento nutricional no se encuentra garantizado**.

## Criterio de Inclusión

Nitisinona está indicada como tratamiento de reemplazo enzimático para Tirosinemia Tipo 1, cuando exista una determinación de niveles de succinilacetona en plasma u orina (GC/MS) positiva para Tirosinemia Tipo 1.

### Criterio 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 Tirosinemia Tipo 1, el uso de Nitisinona y cumpla con el criterio de inclusión establecido en este protocolo, será el médico que genera la solicitud quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento para esta patología.

### Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Nitisinona, para las personas con Tirosinemia Tipo 1, requiere de evaluaciones por parte de un equipo multidisciplinario a lo menos cada 12 meses con la finalidad de evaluar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico. Este equipo debe ser integrado por el neurólogo tratante, gastroenterólogo, hematólogo y nefrólogo. Además se requiere de un nutricionista altamente capacitado en esta patología, que controle la terapia nutricional recomendada.

El esquema de seguimiento recomendado es el siguiente:

| Evaluación   | Periodicidad |         |           |       |
|--|--------------|---------|-----------|-------|
|  | Inicio       | Mensual | Semestral | Anual |
| Concentración plasmática de metionina, fenilalanina y tirosina | x            | x       |           |       |
| Succinilacetona en plasma                                      |              |         |           | x     |
| Concentración de Nitisinona en sangre                          |              | x       |           |       |
| Hemograma  | x            | x       | x         | x     |
| Alfa feto proteína en suero                                    | x            | x       | x         |       |
| Tiempo de Protrombina (TP)                                     | x            | x       |           |       |
| Tiempo parcial de tromboplastina (TTPA)                        | x            | x       |           |       |
| Bilirrubinemia   | x            |         |           | x*    |
| GOT/GPT  | x            |         |           | x*    |
| GGTP   | x            |         |           | x*    |
| Fosfatasas Alcalinas   | x            |         |           | x*    |
| BUN y Creatinemia  | x            | x       |           | x     |
| **RNM abdominal  | x            |         |           | x*    |

La Resonancia Magnética abdominal debe ser con contraste para evaluar adenomas o nódulos hepáticos y tamaño renal.

\* Si está indicado clínicamente.

\*\*Si RM abdominal es sugerente de hepatocarcinoma agregar control con gastroenterólogo anual.

Ante la sospecha de várices esofágicas agregar endoscopia digestiva.

Ante la sospecha de raquitismo agregar radiografía de muñecas.

## **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

|                        |   |
|------------------------|---|
| Carolina Arias         | Médico Neuróloga.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).  |
| Carlos Becerra         | Médico.<br>Departamento de Ciclo Vital. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.  |
| Juan Francisco Cabello | Médico Neurólogo.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).  |
| Gabriela Castro        | Nutricionista.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Verónica Cornejo       | Nutricionista.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Pilar Peredo           | Médico Neuróloga.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).  |
| Erna Raimann           | Médico Pediatra.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Alf Valiente           | Bioquímico.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).  |
| Patricia Kraemer       | Documentalista.<br>Departamento Saluda Basada en la Evidencia y Garantías Sanitarias.<br>Subsecretaría Salud Pública. Minsal. |

#### Grupo Revisor

|                |  |
|----------------|--|
| Dino Sepúlveda | Médico Jefe<br>Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia.<br>Subsecretaría Salud Pública. Minsal. |
| Paloma Herrera | Kinesióloga<br>Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia.<br>Subsecretaría Salud Pública. Minsal. |
| Caroline Labbé | Enfermera<br>Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto<br>Subsecretaría de Salud Pública. Minsal                                     |

|                     |  |
|---------------------|--|
| Natalia Celedón     | Fonoaudióloga<br>Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto<br>Subsecretaría de Salud Pública. Minsal                         |
| Elisa Llach         | Médico Jefe.<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal. |
| Carolina Leiva      | Enfermera<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.    |
| Lisset Slaibe       | Enfermera<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.    |
| Matías Libuy        | Médico<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.       |
| M. Consuelo Celedón | Químico Farmacéutico<br>Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo<br>División Comercialización FONASA                    |
| Ximena Paredes      | Químico Farmacéutico, Ph.D<br>Subdepartamento tratamientos de alto costo<br>División Comercialización FONASA                   |

**Primera Edición. Noviembre 2015**

Grupo Elaborador

|                        |  |
|------------------------|--|
| Carolina Arias         | Médico Neuróloga.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Carlos Becerra         | Médico.<br>Departamento de Ciclo Vital.<br>Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.   |
| Juan Francisco Cabello | Médico Neurólogo.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Gabriela Castro        | Nutricionista.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).  |
| Verónica Cornejo       | Nutricionista.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).  |
| Pilar Peredo           | Médico Neuróloga.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Erna Raimann           | Médico Pediatra.<br>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).   |
| Alf Valiente           | Bioquímico.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).   |
| Patricia Kraemer       | Documentalista.<br>Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal. |

Grupo Revisor

|                  |  |
|------------------|--|
| Dolores Tohá     | Médico. Jefa.<br>Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.   |
| Pamela Burdiles  | Matrona.<br>Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.        |
| Patricia Kraemer | Documentalista.<br>Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal. |
| Dino Sepulveda   | Médico.<br>Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.         |
| Elisa Llach      | Médico.<br>Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal.               |

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8.
2. Santra S, Preece MA, Hulton S-A, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):399–402.
3. Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 May;9(7):1229–36.
4. Wilson CJ, Van Wyk KG, Leonard JV, Clayton PT. Phenylalanine supplementation improves the phenylalanine profile in tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Nov;23(7):677–83.