

PROTOCOLO 2018
Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para
angioedema hereditario

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

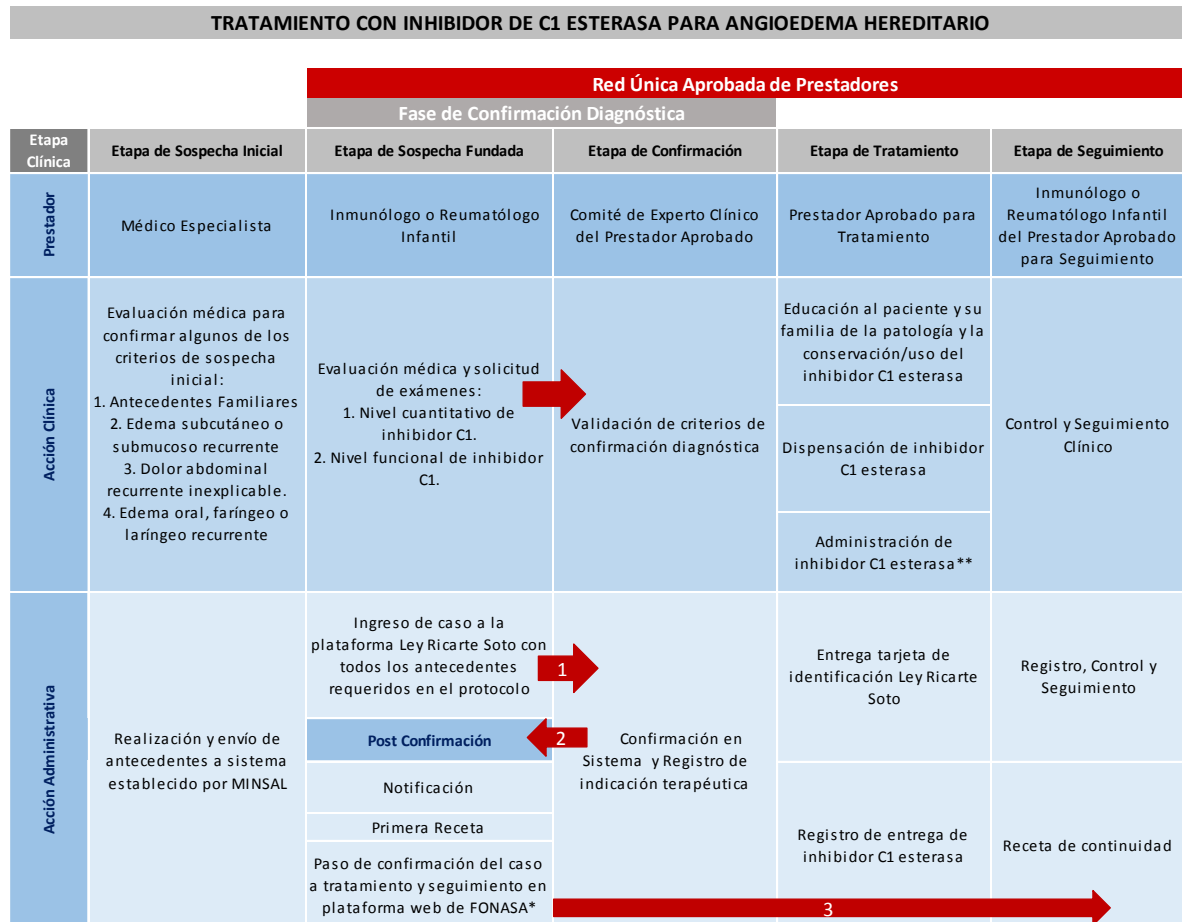
Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

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	6
INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN	10
POBLACIÓN OBJETIVO.....	10
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	11
MANEJO CLÍNICO	11
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	16
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	16
GRUPO ELABORADOR	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
ANEXO N° 01: Reacciones adversas inhibidor de C1 esterasa	23
ANEXO N° 02: Tabla de referencia para reconstituir solución inyectable	24

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía de Protección Financiera

Personas con confirmación diagnóstica de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 por el Comité de Expertos del Prestador Aprobado, se garantizará:

- Inhibidor de C1 esterasa ante episodio agudo de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.
- Inhibidor de C1 esterasa como profilaxis a corto plazo en caso de cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral.

Garantía de Oportunidad

Personas con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 por el Comité de Expertos del Prestador Aprobado, harán uso del beneficio específico de inhibidor de C1 esterasa, en las siguientes condiciones:

- Ante episodio agudo de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que afecten cara, cuello o abdomen, deberán recibir inmediatamente inhibidor de C1 esterasa en Servicio de Urgencia de la Red de Prestadores Aprobados (nivel de priorización C1 "emergencia vital").
- Ante episodio agudo de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que afecten partes del cuerpo distintas a cara, cuello o abdomen, deberán recibir inhibidor de C1 esterasa en un periodo no mayor a 90 minutos en Servicio de Urgencia de la Red de Prestadores Aprobados (nivel de priorización C3 "carácter urgente").
- Como tratamiento de profilaxis a corto plazo en caso de cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral con 2 horas máximas de anticipación a la cirugía, en la Red de Prestadores Aprobados. La solicitud del medicamento debe realizarla el médico tratante con 10 días de anticipación previos a la cirugía.

Seguimiento:

- El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para angioedema hereditario.

*Será responsabilidad del médico que genera la solicitud de sospecha fundada, notificar mediante el "Formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario 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 Comité de Expertos Clínicos.

** La administración de inhibidor C1 esterasa ante episodios agudos no necesariamente será realizada en la Red de Prestadores Aprobados, por lo que Servicios de Urgencia de Establecimiento de Salud diferente de los contemplados en la Red de Prestadores aprobados igualmente deberán cumplir con los plazos de atención establecidos en las garantías de oportunidad, según lo establecido en la Ley 20.850, Título II, artículo 3°:

“...tratándose de una condición de salud que implique urgencia vital o secuela funcional grave, en los términos señalados en el decreto N°369, del Ministerio de Salud, de 1985, que aprueba el Reglamento del Régimen de Prestaciones de Salud y sus modificaciones, y que, en consecuencia, requiera hospitalización inmediata e impostergable en un establecimiento diferente de los contemplados en la Red de Prestadores aprobados por el Ministerio de Salud, el beneficiario tendrá igualmente derecho a las prestaciones incluidas en el Sistema de Protección Financiera de que trata esta ley, hasta que el paciente se encuentre en condiciones de ser trasladado a alguna de los prestadores aprobados por el Ministerio de Salud.”

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 Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹ 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 cinco etapas:

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

Sospecha Inicial

En personas con sospecha de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que cumplan con los criterios de sospecha inicial establecidos en este protocolo y deseen voluntariamente acceder a los beneficios de la Ley N° 20.850, será un médico especialista quién deberá generar la “Sospecha Inicial” a través del medio definido por el Ministerio de Salud.

Sospecha Fundada

Esta etapa consiste en la evaluación del caso por Médico Inmunólogo o Reumatólogo pediátrico, quien revisará los antecedentes de la sospecha inicial y los complementará con los resultados de los exámenes establecidos en este protocolo. En caso de cumplir con los criterios de inclusión, generará la sospecha fundada, mediante el formulario de solicitud correspondiente en el sistema informático adjuntando los antecedentes que respalden la solicitud de tratamiento. El médico que genera la

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.

sospecha fundada será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

La etapa consiste en la validación de los criterios de inclusión para el diagnóstico de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. En caso de que se cumplan con los criterios establecidos en este protocolo, el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado validará la solicitud de tratamiento con inhibidor de C1 esterasa.

Una vez validado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, el Médico Inmunólogo o Reumatólogo pediátrico que generó la solicitud, deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley, generar la primera receta e informar respecto a la Red de Prestadores Aprobados².

Tratamiento

Esta etapa consiste en la administración del inhibidor de C1 esterasa, en la Red de Prestadores Aprobados, como tratamiento ante episodios agudos de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 o como profilaxis a corto plazo en caso de personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que vayan a someterse a cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral.

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 acorde al plan de salud de cada beneficiario. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención, facilitando el resultado de la intervención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico tratante, especialista Inmunólogo o Reumatólogo pediátrico, del Prestador Aprobado para esta etapa, quien será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

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.

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.

INTRODUCCIÓN

El Angioedema es una condición de salud que agrupa varias enfermedades de baja frecuencia que se define como una reacción vascular de la dermis profunda o de los tejidos subcutáneos/submucosos con dilatación localizada y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, que produce inflamación del tejido. Puede tener causa adquirida o hereditario un subtipo de angioedema hereditario se debe a deficiencias del inhibidor de C1 (1,2).

El angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 se transmite en un patrón genético autosómico dominante que causa una gran variedad de mutaciones diferentes del gen *SERPING1*. Las mutaciones en *SERPING1* dan como resultado deficiencia del inhibidor de C1 y una regulación alterada de la síntesis de bradiquinina (1–3), y por lo tanto una inhibición deficitaria del sistema complemento (fundamental en la respuesta inmunitaria).

Los criterios clínicos para sospechar de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 son: edema subcutáneo o submucoso recurrente, no pruriginoso, sin urticaria, auto limitado y que en general dura más de 12 horas; dolor abdominal recurrente inexplicable (a menudo acompañado de vómitos y diarrea), que se resuelve espontáneamente entre 24 a 72 horas; edema oral, faríngeo o laríngeo recurrente; o existencia de historia familia documentada de angioedema hereditario (2).

La expresión clínica de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 es muy variable entre los pacientes, puede variar entre casos asintomáticos hasta casos que sufren ataques incapacitantes asociados a un deterioro funcional significativo, disminución de la calidad de vida y mortalidad (en el caso de ataques laríngeos) (1).

Los síntomas de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 pueden ocurrir a cualquier edad, pero los ataques generalmente comienzan durante la edad escolar o la adolescencia. En el 50% de los casos, la aparición inicial de los síntomas ocurre entre 5 y 11 años. El defecto del gen está presente desde el nacimiento pero los síntomas son poco comunes durante la infancia. El edema subcutáneo es el síntoma más común y el más temprano (2). Los órganos más comúnmente involucrados incluyen la piel, las vías respiratorias superiores y el tracto gastrointestinal. Aproximadamente en un tercio de los casos se ha observado presencia de signos o síntomas prodrómicos antes de la exacerbación, como: eritema marginado, náuseas, parestesias o irritabilidad/malestar general (4–6).

Dentro del angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 se distingue angioedema hereditario Tipo 1 que se caracteriza bajos niveles antigénicos y funcionales de inhibidores de C1 y angioedema hereditario Tipo 2 que se caracteriza por niveles normales o elevados pero disfuncionales de inhibidor de C1 (2). En países europeos se han detectado prevalencias mínimas de

1,09 (7) a 1,41 (8) por cada 100.000 habitantes. La prevalencia se estima que está entre 1 en 10.000 y 1 en 100.000 habitantes. En general el 85% de los casos corresponden a angioedema hereditario tipo 1 y el 15% restante a angioedema hereditario tipo 2 (1).

El cuidado de las personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 puede ser un desafío debido a la complejidad de esta enfermedad, sin embargo existe acuerdo que episodios agudos que resulten en debilitación, disfunción o afecten la cara, el cuello o el abdomen deben considerarse para el tratamiento bajo demanda (1).

Uno de los tratamientos seguros y eficientes recomendados es el inhibidor de C1 derivado del plasma de sangre humana, el cual reduce el tiempo de inicio de remisión de síntomas y el tiempo hasta la remisión de un episodio de Angioedema (9–12).

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el esquema de tratamiento de inhibidor de C1 esterasa en personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento con inhibidor de C1 esterasa en personas con episodios agudos de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar la entrega de inhibidor de C1 esterasa como profilaxis a corto plazo en personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que requieran cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con confirmación diagnóstica de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El inhibidor de C1 esterasa es un concentrado liofilizado, pasteurizado y purificado de inhibidor de C1 que se reconstituye para su administración intravenosa ante episodios agudos o como profilaxis, restableciendo los niveles de inhibidor de C1 ausente o sustituyendo el disfuncional en personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 (13). La “Food and Drug Administration” de Estados Unidos (FDA) aprueba su uso para población mayor de 12 años y el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) lo aprueba para población adulta.

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

Personas con confirmación diagnóstica de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 por el Comité de Expertos del Prestador Aprobado, se garantizará:

- Inhibidor de C1 esterasa ante episodio agudo de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.
- Inhibidor de C1 esterasa como profilaxis a corto plazo en caso de cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral.

Garantía de Oportunidad

Personas con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 por el Comité de Expertos del Prestador Aprobado, harán uso del beneficio específico de inhibidor de C1 esterasa, en las siguientes condiciones:

- **Ante episodio agudo de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que afecten cara, cuello o abdomen**, deberán recibir inmediatamente inhibidor de C1 esterasa en Servicio de Urgencia de la Red de Prestadores Aprobados (nivel de priorización C1 “emergencia vital”³).
- **Ante episodio agudo de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 que afecten partes del cuerpo distintas a cara, cuello o abdomen**, deberán recibir inhibidor de C1 esterasa en un periodo no mayor a 90 minutos en Servicio de Urgencia de la Red de Prestadores Aprobados (nivel de priorización C3 “carácter urgente”³).
- **Como tratamiento de profilaxis a corto plazo en caso de cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral** con administración 2 horas máximas de anticipación a la cirugía, en la Red de Prestadores Aprobados. La solicitud del medicamento debe realizarla el médico tratante con 10 días de anticipación previos a la cirugía.

³ Según Ordinario C21/N°101 “Escala de Categorización Selección de Demanda en Unidades de Emergencia del País” (DIGERA, 2012).

Criterios de inclusión

Se debe generar una **Sospecha Inicial** de angioedema hereditario por deficiencia de inhibidor de C1, en caso de que alguna persona cumpla con alguno de los siguientes criterios (1,16):

- a) Antecedentes Familiares: se requiere confirmación diagnóstica de al menos un familiar consanguíneo del paciente de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.
- b) Edema subcutáneo o submucoso recurrente: no pruriginoso, sin urticaria, auto-limitado, duración mayor a 12 horas.
- c) Dolor abdominal recurrente inexplicable: a menudo acompañado de vómitos y diarrea que se resuelve espontáneamente entre 24 a 72 horas que requirió atención médica en servicio de urgencia.
- d) Edema oral, faríngeo o laríngeo recurrente.

Para generar una **Sospecha Fundada** de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 se requieren medir tanto los niveles cuantitativos y como los niveles funcionales de inhibidor de C1 en personas mayores de 1 año⁴. Depende de los resultados de estos primeros exámenes y los antecedentes familiares del paciente, si se confirma el diagnóstico o requiere repetir los exámenes, como se indica a continuación:

- a) **Resultado de “Bajo nivel cuantitativo de inhibidor de C1” en primer examen:** niveles de inhibidor de C1 menor al 50% del valor mínimo de referencia del Laboratorio (16).
 - Personas CON antecedentes familiares: se confirma el diagnóstico sin necesidad de repetir el examen.
 - Personas SIN antecedentes familiares: Se requiere un segundo examen con el mismo resultado y con una diferencia mínima de 2 meses entre exámenes para confirmar el diagnóstico.

- b) **Resultado de dudoso nivel cuantitativo de inhibidor de C1 en primer examen:** Se entiende por dudoso de nivel cuantitativo inhibidor de C1 al recuento que se encuentra entre el “valor mínimo de referencia considerado normal” y “ \geq al 50% del valor mínimo de referencia normal”.
 - Personas CON antecedentes familiares: Estas personas tendrán una confirmación diagnóstica transitoria por 6 meses tras el resultado del primer examen y requerirán un segundo examen de modo de confirmar el diagnóstico indefinidamente. El segundo examen debe realizarse con una diferencia mínima de 2 meses respecto al primer examen.

⁴ En menores de 1 año los niveles de inhibidor de C1 se encuentran fisiológicamente bajos.

- c) **Resultado de Nivel funcional de inhibidor de C1 Anormal o Alterado en primer examen.**
- Personas CON antecedentes familiares: se confirma el diagnóstico sin necesidad de repetir el examen.

 - Personas SIN antecedentes familiares: Se requiere un segundo examen con el mismo resultado y con una diferencia mínima de 2 meses entre exámenes para confirmar el diagnóstico.

Confirmación Diagnóstica

Se confirmará el diagnóstico en los siguientes casos:

- **Personas mayores de 1 año, con “Antecedentes familiares” y “Un examen Bajo nivel cuantitativo de inhibidor de C1 o Nivel funcional de inhibidor de C1 Anormal o Alterado”.**

- **Personas mayores de 1 año, sin “Antecedentes familiares” y “Dos evaluaciones que indiquen Bajo nivel cuantitativo de inhibidor de C1 o Nivel funcional de inhibidor de C1 Anormal o Alterado”,** las evaluaciones de ambos exámenes deben realizarse con una diferencia mínima de 2 meses entre evaluaciones.

- **Personas mayores de 1 año, con “Antecedentes familiares” y dudoso nivel cuantitativo de inhibidor de C1.** Estas personas tendrán una confirmación diagnóstica por 6 meses. Se confirmará el diagnóstico indefinidamente con un segundo examen que indique “Bajo nivel cuantitativo de inhibidor de C1”, el cual deberá realizarse con una diferencia mínima de 2 meses respecto al primer examen. En caso de no presentarse el segundo examen dentro de 6 meses posteriores al primer examen con resultado dudoso, el diagnóstico se descartará.

Criterios de Exclusión y Suspensión de Tratamiento

- Se excluirán del tratamiento con inhibidor de C1 esterasa las personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento.

- Se deberá suspender inmediatamente la administración de inhibidor de C1 esterasa en las personas con síntomas de reacciones alérgicas, signos precoces de reacciones de hipersensibilidad o reacciones adversas (Ver Anexo 01), adjuntando al sistema informático el formulario de notificación RAM del Instituto de Salud Pública.

Tratamiento

Para el tratamiento con inhibidor de C1 esterasa ante episodios agudos o como profilaxis a corto plazo en caso de cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral de personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1. En personas menores de 18 años quedará a criterio del médico su indicación (2,14,15).

- **Dosis:**
 - Administrar 20 U por kilo de peso corporal (Ver Anexo 01).

- **Administración:**
 - Reconstituir solución: diluir vial de 500 U de inhibidor de C1 esterasa en 10 ml de agua para inyectable (Ver Anexo 01).
 - Administrar por inyección endovenosa en bolo lento a una velocidad de 4 ml/minuto.

Seguimiento

Las personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 requieren seguimiento por Médico Inmunólogo o Reumatólogo pediátrico. Un primer objetivo del seguimiento es educar a los pacientes para que sean capaces de identificar posibles desencadenantes y prevenir episodios agudos. Adicionalmente, el seguimiento tiene como objetivo entregar orientaciones a pacientes para que puedan adaptar su estilo de vida y así desarrollar sus actividades cotidianas lo más normalmente posible, impactando positivamente en su calidad de vida.

- a. Esquema de seguimiento:** El esquema de seguimiento sugerido, corresponde al determinado en la siguiente tabla:

PROFESIONAL	PERIODICIDAD	
Médico Inmunólogo o Reumatólogo pediátrico	Pacientes recientemente diagnosticados (primer año) y pacientes en profilaxis con andrógenos	1 control semestral*
	Posterior al primer año con diagnóstico confirmado	1 control anual*

* Corresponde a la frecuencia mínima, sin embargo existen casos que requerirán una mayor frecuencia, lo cual deberá ser acordado entre médico-paciente.

- b. Procedimientos y exámenes sugeridos en seguimiento de personas con diagnóstico de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 de largo plazo:**

- **Primer control:**
 - Desarrollar plan de acción para episodio agudo al momento de diagnóstico y luego revisarlo anualmente.
 - **Aconsejar evaluación familiar:** Los hijos, hermanos y padres de personas con confirmación diagnóstica de angioedema hereditario con deficiencia de

inhibidor de C1 debieran tener un control con Inmunólogo o Reumatólogo pediátrico y examen de los niveles cuantitativos o funcionales de inhibidor de C1. Los de casos índices debieran ser evaluados igualmente.

- **En cada control:**
 - Registro de episodios: consignar frecuencia, características, severidad y duración de los episodios.
 - Evaluación del tratamiento: Consignar frecuencia de uso y efectividad de inhibidor de C1 esterasa.
 - Evaluar calidad de vida relacionado con la salud, utilizando cuestionario o por criterio clínico.
 - Medir y registrar peso corporal.
- **En pacientes que estén recibiendo andrógenos como profilaxis de largo plazo:**
 - Solicitar hemograma, perfil hepático, perfil lipídico, orina completa, creatinfosfoquinasa y alfa feto proteína, al ingreso y cada 6 meses.
 - Solicitar ecografía abdominal anual.

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”, “Sospecha Inicial” y “Confirmación Diagnóstica”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Sospecha.
- Resultados de exámenes.
- 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 del inhibidor de C1 esterasa bajo este protocolo es exclusiva para la persona beneficiaria. 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 en <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

Masumi Grau	Médico Inmunólogo. Hospital San Juan de Dios. Clínica Alemana de Santiago.
Ana María Gallardo	Médico Inmunólogo. Clínica Alemana de Santiago.
Rolando Campillay	Médico Inmunólogo. Hospital Clínico Universidad de Chile. Hospital Barros Luco Trudeau.
Rodrigo Hoyos	Médico Inmunólogo Pediatra. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Carolina Castillo	Psicóloga. 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. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Anamari Avendaño	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Pablo Cubillos	Médico. Departamento Modelo Atención Primaria. Subsecretaria 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. Diciembre 2017

Grupo Elaborador

Masumi Grau	Médico Inmunólogo. Hospital San Juan de Dios. Clínica Alemana de Santiago.
Ana María Gallardo	Médico Inmunólogo. Clínica Alemana de Santiago.
Rolando Campillay	Médico Inmunólogo. Hospital Clínico Universidad de Chile. Hospital Barros Luco Trudeau.
Carolina Castillo	Psicóloga. 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 Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico. Jefa Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal.
M. Consuelo Celedón	Químico farmacéutico. Jefa Sección Unidad Tratamiento de Alto Costo. Departamento Comercialización. FONASA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Nov 29];69(5):602–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673465>
2. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Nov 29];5(12):182–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282420>
3. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 29];10(1):50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352908>
4. Gibbs JG, Craig TJ. Prodromal Symptoms Before Exacerbations of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2017 Dec 14];119(1):S278. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674906035731>
5. Caballero T, Maurer M, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2017 Dec 14];26(6):383–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27996949>
6. Kemp JG, Craig TJ. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: A literature review. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2017 Dec 14];30(5):493–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843403>
7. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2017 Dec 7];94(4):498–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875532>
8. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Dec 7];161(5):1153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709101>
9. Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2008 Oct [cited 2017 Dec 13];4(5):975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209279>
10. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtulowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results]. *Pneumonol Alergol Pol* [Internet]. 2013 [cited 2017 Dec 13];81(2):95–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420425>
11. Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2013 Jul 22 [cited 2017 Dec 13];34(4):312–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710659>

12. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Dec 13];26(6):537–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111105>
13. CSL Behring. Monografía de Producto: Berinert®P 500 [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://www.cslbehring.es/para-profesionales-sanitarios/productos/angioedema-hereditario.htm>
14. De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2018 Feb 1];29(3):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14572817>
15. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2018 Feb 1];124(4):801–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767078>
16. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* [Internet]. 2012 Feb 4 [cited 2017 Dec 19];379(9814):474–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305226>

ANEXO N° 01: REACCIONES ADVERSAS INHIBIDOR DE C1 ESTERASA

En general las reacciones adversas de inhibidor de C1 esterasa son raras.

Órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y en el sitio de administración				Incremento de la temperatura corporal, reacción en el punto de inyección	
Trastornos del Sistema inmunitario				Reacciones alérgicas o anafilácticas (por ejemplo, taquicardia, hipertensión o hipotensión, enrojecimiento, ronchas, disnea, cefalea, mareos, náuseas)	Shock

Muy frecuentes 1/10; Frecuentes 1/100 y < 1/10; Poco frecuentes 1/1.000 y < 1/100; Raras 1/10.000 y < 1/1.000; Muy raras < 1/10.000 (incluidas notificaciones individuales).

*Cuando se ha intentado aplicar altas dosis en tratamiento o profilaxis del Síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (indicación y posología no aprobadas), en casos individuales con desenlace fatal.

ANEXO N° 02: TABLA DE REFERENCIA PARA RECONSTITUIR SOLUCIÓN INYECTABLE

kilogramo de peso corporal	unidades de inhibidor C1 esterasa	ml totales de medicamento reconstituido a infundir
10	200	4
15	300	6
20	400	8
25	500	10
30	600	12
35	700	14
40	800	16
45	900	18
50	1.000	20
55	1.100	22
60	1.200	24
65	1.300	26
70	1.400	28
75	1.500	30
80	1.600	32
85	1.700	34
90	1.800	36
95	1.900	38
100	2.000	40
105	2.100	42
110	2.200	44
115	2.300	46
120	2.400	48
125	2.500	50
130	2.600	52