

# PROTOCOLO 2019

## Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para personas con Angioedema Hereditario

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

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

La ley N°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.

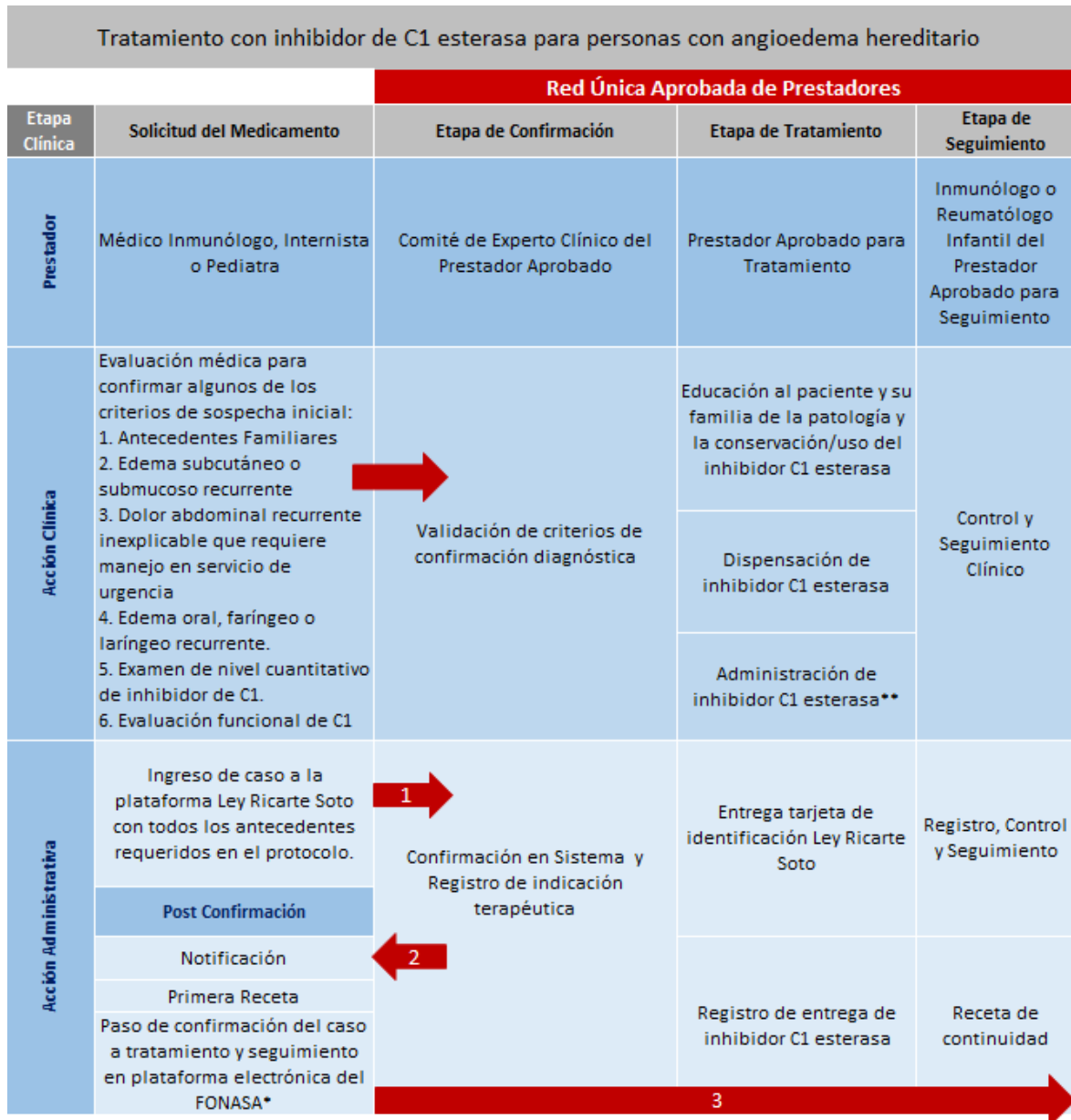
Versión del documento: Tercera edición. Junio de 2019.

Diseño y Diagramación Protocolos 2019: Lilian Madariaga S. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

## ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN.....	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN.....	6
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN.....	9
POBLACIÓN OBJETIVO.....	9
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	9
MANEJO CLÍNICO.....	10
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	15
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	15
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE C1 ESTERASA PARA ANGIOEDEMA HEREDITARIO.....	16
GRUPO ELABORADOR Y REVISOR.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



\*\* 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 N°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 impostergradable 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 alguno de los prestadores aprobados por el Ministerio de Salud.”

### Garantía de Protección Financiera

#### Prestaciones Garantizadas:

Tratamiento Farmacológico: en personas con confirmación diagnóstica de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 esterasa por el Comité de Expertos Clínicos 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**

*c.1. Personas con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 esterasa por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, harán uso del beneficio específico de Inhibidor de C1 esterasa, en los siguientes casos:*

- *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 Aprobados1 (nivel de priorización C1 "emergencia vital"2).*
- *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 Aprobados1 (nivel de priorización C3 "carácter urgente"2).*
- *Como tratamiento de profilaxis a corto plazo en cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral, con 2 horas anticipación a la cirugía como máximo, siempre y cuando el Prestador Aprobado asignado haya realizado la solicitud con 10 días de anticipación previo a la cirugía.*

*c.2. Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo establecido en el protocolo de esta condición de salud.*

**Seguimiento:**

*El seguimiento se realizará conforme a lo establecido en este protocolo*

*\*Será responsabilidad del médico que genera la solicitud de medicamento, notificar mediante el "Formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario(a) 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.*

## PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley, se encuentra establecido en los 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 vigentes, pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. Existiendo así, un grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas a través de algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico, cuyos potenciales beneficiarios(as) solicitan una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica. Dichas solicitudes serán analizadas por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado<sup>1</sup> que validará o no este requerimiento.

El flujo de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- 1. Solicitud del Medicamento**
- 2. Confirmación Diagnóstica**
- 3. Tratamiento**
- 4. Seguimiento**

### Solicitud del Medicamento

En personas con angioedema hereditario por deficiencia de inhibidor de C1, 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 tratante: médico inmunólogo, internista o pediatra, quien deberá generar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. Esta solicitud la realizará mediante el formulario correspondiente para este fin. El comité antes citado será quien podrá aprobar o rechazar las solicitudes de acuerdo a los antecedentes clínicos presentados, criterios de inclusión y criterios de exclusión establecidos en este protocolo.

El médico que genera la solicitud, será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

---

<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.

### Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud del inhibidor de C1 esterasa como tratamiento para personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1, por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, de acuerdo a los criterios establecidos en este protocolo. Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

Una vez confirmada la persona como beneficiario(a) de la Ley, el médico que genera la solicitud deberá notificarlo(a), emitir la receta para el inicio de la terapia y en conjunto asignarán un establecimiento dentro de la Red de Prestadores Aprobados<sup>2</sup> para el tratamiento y seguimiento.

### Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega del inhibidor de C1 esterasa al beneficiario(a) como tratamiento de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario(a).

La administración puede ser realizada en cualquier servicio de urgencia con indicación médica. Las prestaciones asociadas a la administración del medicamento no se encuentran cubiertas por la ley N°20.850, por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondientes, acorde al plan de salud del beneficiario(a).

### Seguimiento

**Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas** por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondientes, acorde al plan de salud del beneficiario(a). Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado e ingresado a la plataforma electrónica del FONASA, dispuesta para este fin, por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de los beneficiarios(as) de la Ley, que se encuentran en establecimientos que no pertenezcan a la Red de Prestadores Aprobados, para las etapas de tratamiento y seguimiento.

---

<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.

## ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD

El Angioedema es una condición de salud que agrupa varias enfermedades de baja frecuencia, definida 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 hereditaria. 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 diferentes mutaciones 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 beneficiarios(as), 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 (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 los 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 por 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 para el inicio de la 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 diagnóstico, manejo clínico, tratamiento farmacológico con inhibidor de C1 esterasa y seguimiento en beneficiarios(as) de la ley N°20.850 con angioedema hereditario.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estandarizar los criterios de inicio y la población objetivo de la terapia con inhibidor de C1 esterasa para personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1.
- Estandarizar el tratamiento y seguimiento de los beneficiarios(as) de la ley N°20.850 con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1, que requieren terapia con inhibidor de C1 esterasa.

### **ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN**

Dirigido a profesionales del equipo de salud que otorgan prestaciones a beneficiarios(as) de la ley N°20.850 para este problema de salud.

### **POBLACIÓN OBJETIVO**

Personas con diagnóstico confirmado 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 (14) y el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) lo aprueba para población adulta (15).

## MANEJO CLÍNICO

### 1. Garantía de Protección Financiera

Tratamiento Farmacológico: en personas con confirmación diagnóstica de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 esterasa por el Comité de Expertos Clínicos 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.

### 2. Garantía de Oportunidad

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

- 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<sup>3</sup> (nivel de priorización C1 “emergencia vital”<sup>4</sup>).
- 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<sup>3</sup> (nivel de priorización C3 “carácter urgente”<sup>4</sup>).
- Como tratamiento de profilaxis a corto plazo en cirugía mayor, de cabeza, cuello u oral, con 2 horas anticipación a la cirugía como máximo, siempre y cuando el Prestador Aprobado asignado haya realizado la solicitud con 10 días de anticipación previo a la cirugía.

---

<sup>3</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.

<sup>4</sup> Según Ordinario C21/N°101 “Escala de Categorización Selección de Demanda en Unidades de Emergencia del País” (DIGERA, 2012).

### 3. Confirmación Diagnóstica

Se confirmará el diagnóstico en los siguientes casos:

- Personas mayores de 1 año, con antecedentes familiares de angioedema hereditario y un examen con 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.

### 4. Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión para el tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para personas con angioedema hereditario por deficiencia de inhibidor de C1 son (1,18):

a) Presentar alguno de los siguientes:

- Antecedentes Familiares: al menos un familiar consanguíneo del potencial beneficiario(a) con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1, lo cual se requiere respaldar con resultados de 2 exámenes de niveles cuantitativos o funcionales de inhibidores de C1 alterados, separados al menos por 2 meses.
- Edema subcutáneo o submucoso recurrente: no pruriginoso, sin urticaria, auto-limitado, duración mayor a 24 horas.
- Edema oral, faríngeo o laríngeo recurrente.
- 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.

B) Resultados de la medición de los niveles cuantitativos y niveles funcionales de inhibidor de C1 en personas mayores de 1 año. Toda persona deberá realizarse tanto la medición de niveles cuantitativos, como niveles funcionales de inhibidor de C1. Sin embargo, dependerá de los resultados de estas primeras mediciones y de los antecedentes familiares del potencial beneficiario(a), si se requiere repetir o no los exámenes:

Personas CON antecedentes familiares confirmados, requieren al menos uno de los siguientes resultados para cumplir con los criterios de inclusión:

- Resultado del examen de inhibidor de C1 cuantitativo bajo el 50% del límite inferior de corte según laboratorio.
- Resultado del examen de nivel funcional de inhibidor de C1 anormal o alterado.

Personas SIN antecedentes familiares, requieren al menos los siguientes resultados para cumplir con los criterios de inclusión:

- Resultados de 2 exámenes de inhibidor de C1 cuantitativo bajo el 50% del límite inferior de corte según laboratorio, realizados con una diferencia mínima de 2 meses.
- Resultados de 2 exámenes de nivel funcional de inhibidor de C1 alterado o anormal, realizados con una diferencia mínima de 2 meses.

## 5. Tratamiento

Para el tratamiento con inhibidor de C1 esterasa ante episodios agudos y profilaxis:

- Dosis:
  - 20 U por kilo de peso corporal.
- Administración: endovenosa.
  - Reconstituir solución: diluir vial en una relación de 500 U de inhibidor de C1 esterasa en 10 ml de agua para inyectable.
  - Administrar por inyección endovenosa en bolo lento a una velocidad de 4 ml/minuto.

Ver detalle de preparación, reconstitución, extracción, administración, registro y reposición del medicamento en *Orientaciones para Manejo en Unidades de Urgencias de Inhibidor de C1 Esterasa en Beneficiarios de la ley N°20.850 por angioedema hereditario*<sup>5</sup>.

La indicación de 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, deberá ser solicitada con 10 días de anticipación previa al procedimiento a través de la plataforma, para ser validado o no por el Comité de Expertos Clínico del Prestador Aprobado.

En personas menores de 18 años quedará a criterio del médico tratante su indicación (2,16,17).

## 6. Criterios de Continuidad de Tratamiento

Para todas aquellas personas con diagnóstico de angioedema hereditario, que al momento de solicitar el ingreso al Sistema de Protección Financiera creado por la ley N°20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento con inhibidor de C1 esterasa y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico tratante quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento a través de la plataforma electrónica del FONASA para que sea revisado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Este comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

---

<sup>5</sup> Ministerio de Salud. Orientación para el Manejo en Unidades de Urgencias de Inhibidor de C1 Esterasa en Beneficiarios de la ley N°20.850 por angioedema hereditario. Disponible en: <https://www.minsal.cl/angioedema-hereditario/>

## 7. Criterios de Exclusión y Suspensión de Tratamiento

Los criterios de exclusión y suspensión del tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para personas con angioedema hereditario, son los siguientes:

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Síntomas de reacciones alérgicas, signos precoces de reacciones de hipersensibilidad o reacciones adversas.
- En caso de contraindicación clínica.

## 8. Criterios de Modificación de Dosis

Para solicitar modificación de dosis es necesario que el médico tratante haya registrado en la plataforma dispuesta por FONASA los controles de seguimiento, consignando al menos peso y fecha de control. Ver *Orientación para el Manejo en Unidades de Urgencias de Inhibidor de C1 Esterasa en Beneficiarios de la ley N°20.850 por angioedema hereditario*<sup>6</sup>.

## 9. Seguimiento

Las personas con angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 requieren seguimiento por médico inmunólogo, internista o pediatra, con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y la presencia de reacciones adversas al medicamento (RAM). Un primer objetivo del seguimiento es educar a los beneficiarios(as) para que sean capaces de identificar posibles desencadenantes y prevenir episodios agudos. Adicionalmente, el seguimiento tiene como objetivo entregar orientaciones a beneficiarios(as) para que puedan adaptar su estilo de vida y así desarrollar sus actividades cotidianas lo más normalmente posible.

En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversos notificables del inhibidor de C1 esterasa, en función de los criterios, procedimiento y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP)<sup>7</sup>. El médico tratante será el encargado de enviar el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas al ISP y, paralelamente, deberá enviar copia de dicho formulario al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, a través de la plataforma electrónica de FONASA para la ley N°20.850.

El seguimiento sugerido se encuentra descrito en la siguiente tabla:

---

<sup>6</sup> Ministerio de Salud. Orientación para el Manejo en Unidades de Urgencias de Inhibidor de C1 Esterasa en Beneficiarios de la ley N°20.850 por angioedema hereditario. Disponible en: <https://www.minsal.cl/angioedema-hereditario/>

<sup>7</sup> Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed/subdeptospositivos\\_medicos/seccion\\_tecnovigilancia\\_rol\\_profesional](http://www.ispch.cl/anamed/subdeptospositivos_medicos/seccion_tecnovigilancia_rol_profesional)

**Tabla N°1.** Seguimiento de personas con angioedema hereditario en tratamiento con inhibidor de C1 esterasa.

PROFESIONAL	PERIODICIDAD	
Médico inmunólogo, internista o pediatra	Beneficiarios(as) recientemente diagnosticados (primer año) y beneficiarios(as) 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- beneficiarios(as).

**a. 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, internista o pediatra 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.
  - Medir y registrar peso corporal.
  - 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.

## **AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO**

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, se hará sobre la base de la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de Solicitud de Medicamentos, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Solicitud de medicamentos.
- 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 la terapia establecida en este protocolo es de uso exclusivo para el beneficiario(a). 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(as) al Sistema de Protección Financiera de la ley Nº20.850, se encuentran disponibles en la plataforma electrónica dispuesta por el FONASA para este fin en: <http://www.fonasa.cl>. La información solicitada para cada condición específica de salud, se encuentra acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

## **ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE C1 ESTERASA PARA ANGIOEDEMA HEREDITARIO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del beneficiario(a): \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Domicilio: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

### **¿QUÉ ES EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?**

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, que produce inflamación del tejido. Puede tener causa adquirida o hereditaria. Un subtipo de angioedema hereditario se debe a deficiencias de una sustancia llamada inhibidor de C1.

Uno de los tratamientos seguros y eficaces recomendados, es el inhibidor de C1 esterasa, derivado del plasma de sangre humana, el cual se administra en la vena y es efectivo tanto en episodios agudos como en prevención.

### **COBERTURA FINANCIERA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE C1 ESTERASA PARA ANGIOEDEMA HEREDITARIO.**

Tomo conocimiento que el acto médico “Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para angioedema hereditario”, se realiza con cobertura financiera de la Ley N°20.850 (en adelante Ley Ricarte Soto).

La Ley Ricarte Soto es un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, creado por el decreto Ley N°20.850 del 01 de Junio de 2015, cuya misión es otorgar cobertura financiera a todos los usuarios de las Instituciones Previsionales de Salud, el Fondo Nacional de Salud y las instituciones de salud previsional de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

### **RIESGOS DEL TRATAMIENTO**

#### **Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto.**

En raras ocasiones se ha observado el desarrollo de trombosis (coágulos que obstruyen la circulación sanguínea en un órgano), aumento de temperatura, reacciones en el lugar de la inyección. Síntomas de reacciones alérgicas; por ejemplo: taquicardia (aumento de la frecuencia de latidos del corazón), hipertensión o hipotensión, enrojecimiento, urticaria, disnea (dificultad para respirar), dolor de cabeza, mareos y náuseas.



**Riesgos personalizados.**

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del beneficiario (a), estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

---

---

---

---

**LEY RICARTE SOTO**

He sido informado que la Ley Ricarte Soto tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello de acuerdo a lo establecido en el protocolo de atención correspondiente al Decreto vigente.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es de responsabilidad del Ministerio de Salud, de acuerdo a lo registrado y autorizado por el ISP.

**¿DÓNDE PUEDO CONSEGUIR MÁS INFORMACIÓN?**

En caso de requerir mayor información sobre el procedimiento financiado, puede consultar la página Web del Ministerio de Salud <https://www.minsal.cl/leyricarte/>

**DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO**

Usted puede no consentir la realización del referido tratamiento y además, en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puede revocar este consentimiento, lo que de ninguna manera provocará un trato discriminatorio por parte del personal clínico.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_ RUT \_\_\_\_\_

- Tomo conocimiento que el acto médico Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para angioedema hereditario se realiza con cobertura financiera de la Ley 20.850 “Ley Ricarte Soto”.
- He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a la enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- Dejo constancia que he comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, permitiéndome el médico informante, hacer todas las consultas y observaciones que estimé necesarias y aclarándome las dudas que le he planteado.
- He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y continuar en control médico, realizando análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- He sido instruido sobre mi DERECHO a consultar cualquier duda referente al presente tratamiento y de retirarme de él si yo así lo determino.

**Por lo tanto, mediante el presente, consiento libre y voluntariamente aceptar el Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para angioedema hereditario:**

SI  NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:

Tengo la autorización legal para autorizar el Tratamiento con inhibidor de C1 esterasa para angioedema hereditario. Estoy al tanto de las implicancias, riesgos, beneficios y limitaciones del tratamiento y el impacto que puede tener en el beneficiario(a) y su familia.

Nombre:

Relación con el Beneficiario(a):

Fecha                    /                    /

Firma

**Médico Tratante: He explicado la información que se encuentra en este consentimiento, informando al beneficiario (a) y/o a su tutor legal.**

Nombre \_\_\_\_\_ Especialidad \_\_\_\_\_

Fecha                    /                    /                    Firma \_\_\_\_\_

## GRUPO ELABORADOR Y REVISOR

Tercera Edición. Junio 2019.

### Grupo Elaborador

Masumi Grau	Médico Inmunólogo. Hospital San Juan de Dios. Clínica Alemana de Santiago.
Ana María Gallardo	Médico Inmunólogo. Clínica Universidad de Los Andes. Centro del Alérgico
Rodrigo Hoyos	Médico Inmunólogo Pediatra. Pontificia Universidad Católica de Chile. Red de Salud UC-Christus Hospital Sótero del Río
Carolina Castillo	Psicóloga. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

### Grupo Revisor

Cristian Mansilla	Jefe (S) Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Joan Cornejo	Matrona Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Esteban Vergara	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Mauricio Bizama	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Patricia Gamboa	Químico Farmacéutico Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Sebastián Jorquera	Ingeniero Civil Industrial Departamento de Proyectos Tecnológicos, Fondo Nacional de Salud.
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización, Fondo Nacional de Salud.

### Revisión, redacción y consolidación

José Ignacio Marmolejo	Kinesiólogo. Consultor Externo Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
------------------------	---

### Segunda Edición. Marzo 2018.

#### 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
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
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. 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 Paz Castillo Ibarra	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. Food and drugs administration. C1 Esterase Inhibitor (Human) - FDA [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 4]. Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
15. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto Informativo al Profesional Berinert [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/berinert\\_500.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/berinert_500.pdf)
16. 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>
17. 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>
18. 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>