



## PROCOLO 2019

### Tratamiento con Inmunoglobulina G en personas con Inmunodeficiencias Primarias

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.

Versión del documento:  
Segunda edición. Junio 2019  
Primera edición. Enero 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 .....	5
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD .....	6
OBJETIVO GENERAL .....	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	7
ÁMBITO DE LA APLICACIÓN.....	8
POBLACIÓN OBJETIVO .....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA .....	8
MANEJO CLÍNICO.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO .....	14
REQUISITOS DE INFORMACIÓN .....	14
ANEXO 1. Recomendaciones para el uso de inmunoglobulina endovenosa e inmunoglobulina subcutánea en personas con inmunodeficiencias primarias. ....	15
ANEXO 2. Criterios diagnósticos basados en genotipo y fenotipo por sub-grupo de inmunodeficiencias primarias (Modificado desde los criterios IUIS 2017 y del registro Esid 2015) .....	22
ANEXO 3. Certificado de veracidad de la información .....	32
ANEXO 4. Compromiso de adherencia al uso de inmunoglobulina G subcutánea.....	33
ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	34
GRUPO ELABORADOR.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



### Garantía Financiera:

Prestaciones garantizadas:

Tratamiento: inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea.

### Garantía de Oportunidad:

1. Personas con inmunodeficiencia primaria y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo de esta condición de salud, harán uso del beneficio específico de tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa en un plazo no mayor a 14 días desde la validación de la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.
2. Personas con inmunodeficiencia primaria, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y que cumplan al menos una de las siguientes condiciones:
  - i. anafilaxia documentada debida a inmunoglobulina G endovenosa,
  - ii. síntomas documentados relacionados a la infusión de inmunoglobulina G endovenosa no manejables
  - iii. imposibilidad certificada de obtener accesos venosos
 Harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento farmacológico con inmunoglobulina G subcutánea en un plazo no mayor a 14 días desde la validación de la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.
3. Personas con inmunodeficiencia primaria, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y que ya estén recibiendo inmunoglobulina G endovenosa o subcutánea, se considerará la continuidad del tratamiento según lo establecido en este protocolo.
4. Continuidad de atención y control, en conformidad a lo establecido en este protocolo.

### Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme a lo establecido en este protocolo

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

## **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 solicitan una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica. Dichas solicitudes deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado que validará 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**

### **1. Solicitud del Medicamento**

En personas con diagnóstico confirmado de una inmunodeficiencia primaria que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, y deseen voluntariamente acceder a los beneficios de la ley N°20.850, será el médico tratante, inmunólogo, internista o pediatra, quien deberá realizar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado para esta condición de salud. Esta solicitud se 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.

### **2. Confirmación diagnóstica**

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea, como tratamiento en personas con diagnóstico

confirmado de una inmunodeficiencia primaria 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>1</sup> para el tratamiento y seguimiento.

### **3. Tratamiento**

Esta etapa consiste en la entrega del fármaco inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea al beneficiario(a), por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario(a). 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).

### **4. 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 pacientes beneficiarios(as) de la Ley, que se encuentran en establecimientos no aprobados, a la Red de Prestadores Aprobados, para las etapas de tratamiento y seguimiento.

## **ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) conforman un grupo heterogéneo de más de 340 diferentes enfermedades de origen monogénico (1). Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la función normal de las distintas ramas del sistema inmune y por manifestarse mediante una combinación de infecciones recurrentes, trastornos autoinmunes, trastornos autoinflamatorios, trastornos linfoproliferativos, procesos granulomatosos, enfermedades alérgicas graves y malignidad (2). La gravedad de estas condiciones es bastante diversa, existiendo

---

<sup>1</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 20.850.

pacientes que son completamente asintomáticos hasta pacientes con defectos genéticos que producen la muerte en el 100% de los casos durante el primer año de vida (3).

Antiguamente se pensaba que las inmunodeficiencias primarias eran patologías raras, con tasas de prevalencia reportadas de al menos 1-2 casos por 50.000 habitantes para las deficiencias primarias de anticuerpos, el subtipo más común de las IDP (4). En los últimos años, sin embargo, producto de los avances en las tecnologías de secuenciación genética, las IDP han experimentado un crecimiento explosivo y se estima que hoy en día afectan aproximadamente al 1-2% de la población mundial. Un estudio realizado en los Estados Unidos por Kobrynski et al en el 2014, utilizando datos de los seguros de salud de ese país, demostró que el aumento significativo en el número de casos de IDP ha afectado tanto al sector público como al sector privado de salud (5). No sólo el número total de pacientes con IDP ha aumentado recientemente, sino también el número total de enfermedades reconocidas como parte de este grupo: en el 2013 se habían descrito un total de 250 tipos de IDP con diagnósticos genéticos identificados (6), en el 2017 este número había aumentado a 354 tipos distintos de IDP, número que muy probablemente seguirá creciendo (1).

Reportes generados a partir del registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID), estimaron una prevalencia de 1 por cada 58.000 habitantes para Chile (7). Adicionalmente, un estudio evaluó los ingresos hospitalarios por IDP entre los años 2001 y 2010, este estudio reportó un total de 5.846 ingresos de pacientes por una IDP (8). De ellos, más de la mitad eran hombres (58,5%), un 66,3% tenían menos de 18 años y el diagnóstico de inmunodeficiencia más frecuentemente reportada fue la hipogammaglobulinemia con un 27%. Este mismo estudio reportó además un aumento anual en la tasa de ingresos hospitalarios por IDP desde 2 a 3,38 por cada 100.000 habitantes aproximadamente (8), en el período estudiado.

## **OBJETIVO GENERAL**

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el diagnóstico, manejo clínico, tratamiento farmacológico con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea y su seguimiento en beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 con inmunodeficiencias primarias.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estandarizar los criterios de inicio y la población objetivo de la terapia con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea en personas con inmunodeficiencias primarias.
- Estandarizar el tratamiento y seguimiento de los beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 con inmunodeficiencias primarias que requieren terapia con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea.

## **ÁMBITO 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 una inmunodeficiencia primaria que requieran tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea.

## **DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA**

Terapia de reemplazo con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea: la inmunoglobulina es un hemoderivado consistente en anticuerpos policlonales, principalmente de tipo IgG, purificados a partir de la sangre de donantes sanos. Actualmente existen dos vías de administración de inmunoglobulina, la vía endovenosa (IgG EV) y la vía subcutánea (IgG SC). Independientemente de la vía de administración, el uso de inmunoglobulina es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de pacientes con IDP, estando indicada como tratamiento de primera línea para aquellas inmunodeficiencias producidas por defectos en la producción de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas y síndromes bien definidos asociados a inmunodeficiencia, así como tratamiento adyuvante en muchas otras IDP. El principal rol de la inmunoglobulina en el tratamiento de las IDP es prevenir el desarrollo de infecciones, lo que es explicado por la obtención de concentraciones adecuadas de anticuerpos dirigidos contra diversos organismos patógenos. Los anticuerpos circulantes contribuyen a la prevención y control de infecciones mediante la neutralización de agentes infecciosos y de mecanismos efectores propios del segmento Fc de la inmunoglobulina como la activación de la vía clásica del complemento, la opsonización y la citotoxicidad mediada por anticuerpos (9).

## **MANEJO CLÍNICO**

### **Garantía de Protección Financiera**

#### **Prestaciones garantizadas**

- Tratamiento: inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea.

#### **Garantía de oportunidad**

1. Personas con inmunodeficiencia primaria y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, harán uso del beneficio específico de tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa en un plazo no mayor a 14 días desde la validación de la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.



2. Personas con inmunodeficiencia primaria, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y que cumplan al menos una de las siguientes condiciones:
  - i. anafilaxia documentada debida a inmunoglobulina G endovenosa
  - ii. síntomas documentados relacionados a la infusión de inmunoglobulina G endovenosa no manejables
  - iii. imposibilidad certificada de obtener accesos venososHarán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento farmacológico con inmunoglobulina G subcutánea en un plazo no mayor a 14 días desde la validación de la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.
3. Personas con inmunodeficiencia primaria, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y que ya estén recibiendo inmunoglobulina G endovenosa o subcutánea, se considerará la continuidad del tratamiento según lo establecido en este protocolo.

### **3. Confirmación Diagnóstica**

#### Diagnostico e identificación de sub-grupos

A continuación se nombran los sub-grupos que reúnen las distintas inmunodeficiencias primarias en las que está indicado el uso de inmunoglobulina G (anexo N°2).

#### **Sub-grupo 1**

Inmunodeficiencias combinadas, inmunodeficiencias combinadas asociados a otros defectos sindromáticos, enfermedades por inmuno desregulación y defectos de la inmunidad innata.

#### **Sub-grupo 2**

Defectos específicos de los anticuerpos.

#### **Sub-grupo 3**

Síndromes de desregulación inmunológica.

#### **Sub-grupo 4**

Defectos en la inmunidad innata e intrínseca.

### **4. Criterios de Inclusión**

Los **criterios de inclusión** para el tratamiento con inmunoglobulina G para personas con alguna inmunodeficiencia primaria, son los siguientes:

1. Contar con el diagnóstico confirmado de una inmunodeficiencia primaria incluida en los sub-grupos mencionados anteriormente.

2. Requerir tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa.
3. Para el acceso a inmunoglobulina G subcutánea, deberán cumplir con alguno de los siguientes criterios y adjuntar a la solicitud de acceso al beneficio un certificado de veracidad de la información entregada (anexo N°3), los que serán validados por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado:
  - Imposibilidad certificada de obtener accesos venosos para la administración de IgG EV (información que deberá ser digitada en la plataforma electrónica dispuesta por el FONASA).
  - Anafilaxia documentada debida a la administración de IgG EV (se debe reportar en el formulario de reacciones adversas a medicamentos (RAM) del Instituto de Salud Pública de acuerdo a los tiempos establecidos en la normativa vigente)
  - Síntomas inmanejables relacionados a la infusión de IgG EV. (Para más detalle ver anexo N°2, tabla N°3)
4. Compromiso de adherencia al uso de IgG SC: el paciente o su cuidador debe declarar el compromiso de no hacer uso distinto del medicamento que el indicado en la prescripción médica (anexo N°4).

El Comité de Expertos Clínicos podrá solicitar más antecedentes al médico tratante en caso de considerarlo necesario.

## **5. Criterios de exclusión del tratamiento**

Los **criterios de exclusión** del tratamiento con inmunoglobulina G para personas con alguna inmunodeficiencia primaria, son los siguientes:

- Pacientes con deficiencia aislada de IgA.
- Pacientes con causas secundarias de hipogammaglobulinemia según tabla II (anexo N°2).
- Defectos genéticos según la última clasificación IUIS vigente y no incluidos en los subgrupos descritos en este protocolo, salvo que existiese literatura adicional que apoye el uso de IgG EV en ese grupo de pacientes y que tenga la aprobación del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

## 6. Tratamiento

Para el tratamiento con inmunoglobulina G en personas con alguna inmunodeficiencia primaria el esquema es el siguiente:

### Inmunoglobulina G endovenosa

- Dosis:

Personas con peso menor a 50kg

- Día 0: se inicia dosis de carga con 1g/kg
- Día 7: 400-700mg/kg
- Luego 400-700mg/kg una vez cada 3-4 semanas.

Personas con peso mayor a 50kg

- 400-700mg/kg una vez cada 3-4 semanas (Para más detalle ver anexo N°1)

### Inmunoglobulina G subcutánea

- Dosis:

- En personas que previamente recibían IgG EV, la dosis semanal inicial de IgG SC se calcula dividiendo la dosis de IgG EV utilizada por el número de semanas entre cada infusión.
- En personas que nunca hayan recibido tratamiento con IgG EV, se recomienda el siguiente esquema de administración:
  - Días 0, 1, 2, 3: 150mg/kg/día como dosis de carga
  - Día 7 en adelante: 150mg/kg semanalmente

Consideraciones:

- La IgG SC también puede ser administrada cada 2 semanas. En pacientes en que se opte por este esquema de administración se debe utilizar la dosis de IgG EV mensual que utilizaba previamente, dividida en 2, ó 300mg/kg cada 2 semanas.
- El uso de esta modalidad de administración se recomienda luego de un periodo mínimo de 3 meses en que el paciente ha estado recibiendo IgG SC de forma semanal.
- El tratamiento con IgG SC debe iniciarse una semana después de la última dosis de IgG EV.
- Antes de iniciar el tratamiento con IgG SC se debe controlar los niveles de IgG del paciente con la finalidad de guiar posibles modificaciones de dosis.

La persona beneficiaria o su cuidador deben ser educados para su autoadministración, conservación en casa y desechos de material corto punzante (idealmente 4 sesiones de educación por enfermero (a) o médico tratante). Si no es posible el uso en casa, la persona debe concurrir a su administración en el prestador aprobado que le corresponda.

### **7. Criterios de Continuidad de Tratamiento**

Para todas aquellas personas con inmunodeficiencia primaria, que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la ley N° 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico tratante, inmunólogo, internista o pediatra 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.

### **8. Criterios de Suspensión del tratamiento**

Los **criterios de suspensión** del tratamiento con inmunoglobulina G para personas con alguna inmunodeficiencia primaria, son los siguientes:

1. Pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia en que luego de hasta 6 meses de suplementación se objetiven niveles estables de IgG pese a suspensión de tratamiento con IgG endovenosa.
2. Pacientes con deficiencia de anticuerpos específicos con indicación de suplementación con IgG endovenosa en que luego de dos años de tratamiento se objetive una respuesta serológica adecuada a vacuna neumocócica polisacárida.
3. Pacientes con deficiencia de subclases de IgG luego de dos años de tratamiento si es que al suspender inmunoglobulina G endovenosa por un periodo de 6 meses no desarrollan infecciones compatibles con déficit de anticuerpos.
4. Pacientes con deficiencia de IgA con déficit asociado de subclases de IgG luego de dos años de tratamiento si es que al suspender inmunoglobulina G endovenosa por un periodo de 6 meses no desarrollan infecciones compatibles con déficit de anticuerpos.
5. Pacientes con inmunodeficiencias primarias que han recibido un trasplante de precursores hematopoyéticos.

**Los criterios para la suspensión del tratamiento con IgG EV y paso a IgG SC de acuerdo con este protocolo son:**

1. Pacientes que desarrollen efectos adversos severos durante la suplementación con IgG endovenosa reportados en formulario RAM y que no puedan ser manejados según las recomendaciones del anexo 1.
2. Pacientes que al momento de iniciar o, durante el tratamiento con IgG endovenosa, no cuenten con accesos venosos y tengan como única alternativa la instalación de catéteres definitivos para recibir tratamiento con IgG EV.
3. Pacientes que hayan desarrollado una anafilaxia, debidamente documentada (reportado en formulario RAM), debido a la administración de IgG EV.

### **9. Criterios de evaluación de respuesta**

- Ausencia de infecciones asociadas a deficiencias de anticuerpos, tales como: neumonía, otitis, sinusitis y bronquitis, entre otras.
- Mejoría de fenómenos de desregulación inmunológica, tales como: anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia autoinmune.

### **10. Seguimiento**

El seguimiento del tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea, en personas con una inmunodeficiencia primaria, requiere de evaluación periódica por parte del médico tratante, inmunólogo, internista o pediatra con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y la presencia de reacciones adversas al medicamento.

En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas a medicamentos notificables de inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea, en función de los criterios, procedimientos y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP)<sup>2</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 esquema de seguimiento sugerido corresponde al descrito en la tabla N°1.

---

<sup>2</sup> Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia\\_1/nram](http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia_1/nram)

**Tabla N°1. Esquema de seguimiento sugerido para personas con diagnóstico confirmado de una inmunodeficiencia primaria que requiera tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa o inmunoglobulina G subcutánea.**

Periodicidad.	Evaluaciones Recomendadas
Cada 3 meses durante el primer año. Cada 6 meses desde el segundo año.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Niveles de IgG</li><li>- Hemograma</li><li>- Perfil bioquímico</li><li>- Pruebas hepáticas</li><li>- Orina completa</li></ul>

- En pacientes que desarrollen efectos adversos derivados del tratamiento con IgG EV se sugiere manejo inicial de acuerdo al anexo N°1.
- En el caso de pacientes con efectos adversos derivados del tratamiento con IgG EV que no responden a las recomendaciones del anexo N°1, se sugiere considerar cambio de presentación de IgG EV que utiliza o el paso a IgG SC, si cumple los criterios de inclusión ya mencionados.

## **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 del beneficiario(a). Las personas no podrán hacer 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 N° 20.850, se encuentran disponible 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. Recomendaciones para el uso de inmunoglobulina endovenosa e inmunoglobulina subcutánea en personas con inmunodeficiencias primarias.**

La inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV) es un hemoderivado que consiste en inmunoglobulinas purificadas desde plasma de donantes sanos. Este hemoderivado contiene casi exclusivamente anticuerpos tipo IgG, aunque en algunos productos es posible detectar cantidades mínimas de anticuerpos tipo IgA.

El objetivo principal de la terapia de remplazo con IgG EV en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) es la prevención de infecciones, fundamentalmente infecciones bacterianas agudas. Otros beneficios descritos incluyen la disminución de incidencia de infecciones respiratorias altas (virales y bacterianas), menor necesidad de uso de antibióticos, menos tasa de hospitalizaciones y mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

### **1. Evaluaciones antes de iniciar el tratamiento con IgG EV:**

- Contar con exámenes basales que permitan identificar condiciones preexistentes que constituyan factores de riesgo para eventuales complicaciones del uso de IgG EV:
  - Hemograma
  - Glicemia
  - BUN, creatinina
  - Orina completa
  - Pruebas hepáticas
  
- Establecer el estado basal del paciente respecto de infecciones de transmisión sanguínea: VIH, hepatitis B, hepatitis C. El riesgo general de transmisión de virus u otros agentes patógenos por medio de la IgG EV es extremadamente bajo. Esta información podría ser de utilidad en análisis retrospectivos de transmisión si eventualmente se requirieran. Debido a que los pacientes con indicación de IgG EV tienen una producción defectuosa de anticuerpos, el uso de exámenes serológicos no es confiable y se recomienda el uso de PCR para establecer el estado basal del paciente.

### **2. Modo de administración de la IgG EV:**

- La IgG EV puede ser administrada de forma intrahospitalaria o ambulatoria en el caso de centros que cuenten con una unidad de tratamiento ambulatorio.
- Se recomienda que las primeras dos dosis de IgG EV sean administradas bajo monitorización debido a un mayor riesgo de reacciones adversas. Ésto también es aconsejable en caso de cambio de marca del producto y luego de periodos prolongados sin recibir IgG EV.
- Al momento de la administración, se debe registrar dosis, marca, número de lote y expiración del producto a infundir.

### **Dosis y posología de la IgG EV:**

- La dosis estándar para un tratamiento de reposición es de 400-700mg/kg cada 3 ó 4 semanas.

- Personas con peso menor a 50kg, en el día 0 se inicia dosis de carga con 1g/kg, luego en el día 7 se continua con 400-700mg/kg. Finalmente, se continua con 400-700mg/kg una vez cada 3-4 semanas.
- Personas con peso mayor a 50 kg, utilizar 400-700mg/kg una vez cada 3-4 semanas
- La dosis para cada paciente debe ser redondeada (hacia arriba o abajo), hasta aquella que ocupe todo el contenido de una unidad.
- Al comienzo del tratamiento con IgG EV se recomienda utilizar una dosis de carga de 1g/kg por una vez. El uso de una dosis de carga permite alcanzar con mayor rapidez niveles plasmáticos estables, lo que es deseable en pacientes con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia severa.
- En pacientes con infección activa, restricción de fluidos, enfermedad cardíaca o renal, una carga de 200mg/kg/día por 5 días es mejor tolerada.
- Utilizando sólo IgG EV en dosis estándar, poder alcanzar niveles de IgG pre-infusión estables puede demorar entre 3 a 6 meses. Luego de cada ciclo de infusión, la concentración plasmática sube alrededor de 2 a 3 veces el nivel basal del paciente.
- Se recomienda iniciar las infusiones de IgG EV con dosis estándar 7 días después de administrada la dosis de carga. El intervalo de administración de la IgG EV se define a contar de la primera infusión en dosis de 400-700mg/kg.
- Si bien el intervalo de 21 a 28 días se utiliza dada la vida media de la IgG en circulación, esto es altamente variable entre individuos. No se recomiendan intervalos mayores a 5 semanas.
- Los niveles basales de IgG deben ser medidos justo antes de la infusión de IgG EV o IgG SC. Si bien los niveles mínimos aceptables de IgG pre-infusión son de 500-600mg/dL, no existe un objetivo único. La dosis de IgG EV se debe ajustar en función del contexto clínico del paciente, siendo la meta mantener al paciente libre de infecciones. Idealmente se deben buscar niveles de IgG pre-infusión de 700-800 mg/dL, dado que estos se asocian con mejores resultados.
- Niveles de IgG pre-infusión de 700-800mg/dL son particularmente deseables en pacientes portadores de enfermedad pulmonar crónica o bronquiectasias.
- Los niveles basales estables se pueden alcanzar entre 3 a 6 meses después de iniciada la terapia. Luego de cada ciclo de infusión, la concentración plasmática sube alrededor de 2 a 3 veces el nivel basal.
- En pacientes con inmunodeficiencias sin IgG total baja, los niveles basales de IgG no constituyen un elemento de monitoreo, y se debe ajustar según la clínica (reducción de incidencia y severidad de infecciones).

#### **Administración de la IgG EV:**

- Iniciar la primera infusión a 0,01ml/kg/min. Si el paciente no presenta reacciones adversas, la velocidad de infusión puede ser duplicada a intervalos de 30 minutos hasta llegar a una velocidad máxima de 0,08ml/kg/min.



- Muchos efectos adversos de la IgG EV se relacionan con una velocidad de infusión acelerada. Productos bajos en sodio y, bajos o sin azúcares como estabilizadores son mejor tolerados a velocidades de infusión mayores.
- Cuando se establece que el paciente tolera un producto a determinada velocidad, se puede infundir en menos pasos de ascenso y menores intervalos.
- Una vez terminada la infusión se recomienda observar al paciente por 30-60 minutos previo al alta.

### **3. Modo de administración de la IgG SC:**

- La IgG SC puede ser autoadministrada en su domicilio (luego de haber recibido al menos 4 sesiones de entrenamiento por enfermera o médico tratante), y si no es posible su uso en casa, debe ser administrada por el prestador aprobado que le fue asignado.
- La primera dosis de IgG SC debe ser administrada luego de una semana de recibida una dosis habitual de IgG EV con la finalidad de alcanzar niveles plasmáticos estables rápidamente.
- Al momento de la administración, se debe registrar dosis, marca, número de lote y expiración del producto a infundir.

#### **Dosis y posología de la IgG SC:**

- La IgG SC es habitualmente administrada utilizando un régimen semanal.
- En pacientes que previamente recibían IgEV, la dosis semanal inicial de IgSC se calcula dividiendo la dosis de IgEV utilizada por el número de semanas entre cada infusión.
- Al igual que en pacientes que reciben IgG EV, se consideran mínimamente aceptables niveles de IgG entre 500 y 600mg/dL. Estos niveles deben ajustarse de acuerdo con la clínica del paciente.
- En pacientes que deban iniciar tratamiento con IgG SC, sin haber recibido previamente IgG EV por falta de accesos venosos debidamente certificados, se recomienda administrar 150mg/kg/día de IgG SC por 4 días consecutivos y luego continuar con una dosis de 150mg/kg/semanal. Esta forma de administración permite asegurar que se llegue a niveles plasmáticos de IgG adecuados de manera rápida.
- La IgG SC también puede ser administrada cada 2 semanas. En pacientes en que se opte por este esquema de administración se debe utilizar la dosis de IgG Ev mensual que utilizaba previamente, dividida en 2 ó 300mg/kg cada 2 semanas.

#### **Administración de la IgG SC:**

- La IgG SC se administra principalmente en el tejido subcutáneo de abdomen, piernas y brazos.
- Se recomienda infundir un volumen máximo de 20ml por sitio de punción en niños y de 30-40ml en adultos.
- En caso de que el paciente requiera más de un sitio de punción, se recomienda que éstos estén al menos a 5 cm de distancia.
- Se recomienda iniciar las infusiones de IgG SC a una velocidad aproximada máxima de 20ml/h/sitio ó 1cc/minuto, ésta se podrá aumentar gradualmente según la tolerancia de cada paciente.

- Es normal observar aumento de volumen local mientras se infunde el medicamento, éste dependerá del volumen total a infundir.
- Una vez finalizada la infusión de IgG SC es normal observar enrojecimiento en el sitio de punción.

#### **Duración de la terapia con IgG endovenosa o subcutánea:**

- En Inmunodeficiencias primarias con compromiso importante de la producción de anticuerpos, o con una respuesta inmune globalmente dañada, la terapia de reposición habitualmente es de por vida.
- Se puede intentar suspender la terapia con IgG en aquellos pacientes con defectos inespecíficos en que se haya restaurado la inmunidad humoral que presenten niveles de IgG pre-infusión 500-600mg/dL pese a intervalos crecientes de tiempo entre infusiones. Esto ocurre en un porcentaje pequeño de pacientes. Luego de suspendida la IgG se debe monitorizar de cerca los niveles de IgG y la evolución clínica del paciente, debiendo reiniciar el tratamiento en caso de aparecer infecciones recurrentes o graves, o una disminución marcada de la IgG.
- En desórdenes leves como el déficit de anticuerpos específicos, se puede considerar suspender la IgG EV luego de un periodo de tiempo sin infecciones, y reevaluar la respuesta específica a vacunas para decidir la continuación del tratamiento.
- Pacientes con defectos leves de la inmunidad humoral (deficiencias de IgA asociados a deficiencias de subclases de IgG, deficiencias de subclases de IgG, deficiencia de anticuerpos específicos, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia) deberán ser reevaluadas por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado cada dos años para continuar recibiendo la terapia con inmunoglobulina endovenosa.

#### **Casos especiales:**

##### **Embarazo**

- La terapia con IgG EV es segura para el feto y la madre, debiendo ser mantenida durante todo el embarazo y lactancia.
- Los datos sobre el uso de IgG SC en mujeres embarazadas son limitados, sin embargo, la experiencia con IgG EV sugiere que el uso de IgG SC no debiera tener efectos perjudiciales sobre el embarazo, el feto o el recién nacido.
- Alcanzar niveles normales de IgG mediante la suplementación con IgG EV protege a la madre durante el embarazo y permite la transmisión de anticuerpos al recién nacido a través de la placenta. Los anticuerpos transmitidos desde la madre al recién nacido serán relevantes hasta los 6 meses de vida.
- La dosis de IgG durante el embarazo debe ser incrementada de acuerdo con el aumento de peso de la madre, sugiriendo un incremento del 20 a 30% en el tercer trimestre.

##### **Obesidad Mórbida**

- Se recomienda calcular la dosis en base al peso corporal ideal y eventualmente modificar en base a la respuesta clínica del paciente.

### **Monitorización de pacientes en tratamiento con IgG EV:**

- Se recomienda control con niveles de IgG sérica, hemograma, perfil bioquímico, pruebas hepáticas, creatinina y orina completa cada 3 meses durante el primer año de tratamiento.
- Después del primer año de tratamiento con IgG EV los exámenes pueden ser repetidos cada 6-12 meses.

### **Efectos adversos y prevención:**

- La terapia con IgG EV es bien tolerada en la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos más comúnmente reportados son leves e incluyen fiebre baja, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor lumbar, dolor torácico, disnea, cefalea, náuseas, vómitos, compromiso del estado general, astenia, taquicardia, hipertensión o hipotensión, prurito, rash cutáneo y urticaria (tabla N°1). También se han reportado con menor frecuencia; hemólisis y eventos tromboembólicos.
- La mayoría de los efectos adversos leves de la IgG EV pueden ser manejados deteniendo la infusión momentáneamente y reiniciando a una velocidad de infusión menor, generalmente la mitad de la velocidad a la que los síntomas se desarrollaron.
- Si bien la administración de IgG EV es bien tolerada por la mayoría de los pacientes, existen grupos de riesgo para el desarrollo de complicaciones como por ejemplo daño renal en pacientes adultos mayores, con enfermedad renal previa, diabetes mellitus, depleción de volumen, sepsis, paraproteinemias y aquellos que reciben medicamentos nefrotóxicos (tabla N°2).
- La elección de la IgG EV a administrar debe considerar las características propias del producto y las comorbilidades de los pacientes.
- El desarrollo de efectos adversos serios, que pueden amenazar la vida, es infrecuente en pacientes recibiendo IgG EV en dosis de suplementación debido a una IDP. Existen factores de riesgo y recomendaciones de manejo establecidas para los efectos adversos serios del tratamiento con IgG EV (tabla N°3).
- No existen estudios controlados de intervenciones para la prevención o el tratamiento de los efectos adversos de la IgG EV, sin embargo, se debe considerar el uso de pre-hidratación y premedicación según recomendaciones de expertos.

#### **a) Pre-hidratación**

- Previo a la administración de IgG EV se debe constatar la adecuada hidratación del paciente, particularmente en pacientes con factores de riesgo para trombosis o nefrotoxicidad.
- La pre-hidratación puede consistir en el consumo abundante de líquidos vía oral previo a la infusión o en la administración de suero fisiológico 10-20 ml/kg en pacientes de mayor riesgo como aquellos con infección concomitante, historia de insuficiencia renal, diabetes mellitus, mayores de 65 años, paraproteinemia o usuarios de drogas nefrotóxicas.

**b) Premedicación**

- La mayoría de los pacientes que reciben IgG EV en dosis de remplazo no necesitan premedicación.
- En aquellos pacientes que requieren premedicación, se recomienda su administración al menos 30 minutos previos a la infusión de IgG EV.
- Algunos pacientes pueden requerir el uso de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o antihistamínicos para tratar o prevenir síntomas inflamatorios o anafilactoídeos. Las dosis pediátricas se recomiendan hasta los 11 años ó 35kg, para pesos o edades mayores aplican dosis de adulto.
  - ✓ Paracetamol oral 10-15mg/kg (máximo 500mg) en niños ó 650-1.000mg en adultos
  - ✓ Ibuprofeno oral 10mg/kg (máximo 400mg) en niños ó 400-800mg en adultos
  - ✓ Clorfenamina endovenosa 0,1mg/kg (máximo 4 mg) en niños, ó 4-10mg en adultos.
- El uso de corticoides pre-infusión pueden ser considerado en pacientes con historia previa de cefalea o síntomas inflamatorios post infusión. También deben ser considerados en pacientes con historia de reacciones severas durante la primera infusión de IgG EV.
  - ✓ Prednisona oral 0,5-1mg/kg (máximo 40 mg) en niños, ó 40-60mg en adultos, 2 horas antes de la infusión.
  - ✓ Hidrocortisona EV 2mg/kg (máximo 100mg) en niños, ó 100mg en adultos, 30 minutos antes de la infusión.
  - ✓ Metilprednisolona EV 0,5-1mg/kg (máximo 40mg) en niños, ó 40-60mg en adultos.
- Existen pacientes que requieren tratamiento con IgG EV por una IDP que desarrollan síntomas relacionados a la infusión, que no pueden ser manejados con las medidas previamente descritas. En este grupo de pacientes se recomienda intentar cambiar por otra presentación del producto que reciben o el paso a inmunoglobulina subcutánea -

**Tabla N°1. Tipo y frecuencia de efectos adversos asociados con la administración de IgG EV**

<b>Frecuencia</b>	<b>Síntomas y Signos</b>
Frecuentes	Escalofríos, cefalea, disnea, dolor torácico, dolor lumbar, astenia y compromiso del estado general, fiebre, hipotensión o hipertensión, mialgias, náuseas y vómitos, prurito, rash cutáneo y urticaria, taquicardia.
Raro	Meningitis aséptica, cefalea severa, falla renal aguda (asociado al uso de sucralosa como excipiente), azotemia, trombosis e infarto cerebral, infarto miocárdico, tromboembolismo pulmonar, síndrome de leucoencefalitis posterior.
Muy raro	Anafilaxia.
Reporte Aislado	Arritmias, coagulopatías, hemólisis, crioglobulinemia, neutropenia, alopecia, uveítis, hepatitis no infecciosa.

**Tabla N°2: Factores de riesgo para el desarrollo de efectos adversos durante el tratamiento con IgG EV**

Presencia de infecciones concomitantes
Fiebre sin foco
Deshidratación
Obesidad
Edad mayor a 65 años
Hipertensión
Patología cardiovascular
Enfermedad renal previa
Uso conjunto de drogas nefrotóxicas
Estados de hipercoagulabilidad
Primeras infusiones
Intervalos prolongados entre infusiones
Cambio de producto
Productos de alta osmolaridad
Productos altos en sodio o azúcares
Velocidad de infusión alta
Dosis altas de IgG EV

**Tabla N°3: Efectos adversos serios de la IgG EV y estrategias de manejo**

Efecto adverso serio	Factores de riesgo específicos	Estrategia de manejo
Daño renal agudo Falla renal	Productos que contienen carbohidratos, daño renal previo, uso de diuréticos de asa, edad avanzada, diabetes	Evitar productos que contienen carbohidratos en pacientes con factores de riesgo, prehidratación
Trombosis Tromboembolismo	Edad avanzada, trombosis previa, trombofilia, hiperviscosidad	Medir viscosidad sérica si corresponde, prehidratación
Hemólisis	Ninguno	Sin recomendaciones específicas
Meningitis aséptica	Historia de migraña	Considerar premedicación con triptanes
Daño pulmonar agudo relacionado a transfusión	Ninguno	Sin recomendaciones específicas
Falla cardíaca	Enfermedad cardíaca previa	Evitar productos que contengan sodio
Anafilaxia	Primera y segunda infusión en la vida o primera y segunda infusión luego de un período de meses sin haber recibido inmunoglobulina G	Administrar una dosis de prueba con otra presentación de inmunoglobulina G endovenosa

## ANEXO 2. Criterios diagnósticos basados en genotipo y fenotipo por sub-grupo de inmunodeficiencias primarias (Modificado desde los criterios IUIS 2017 y del registro Esid 2015)

A continuación se detallan criterios diagnósticos basados en genotipo y fenotipo. Respecto de diagnóstico de fenotipo, las siguientes clasificaciones deben utilizarse en pacientes sin acceso a estudio de secuenciación o a pacientes con enfermedades para las cuales no existe en la actualidad un diagnóstico genético, con la excepción de Inmunodeficiencia combinada grave atípica y Síndrome de Di George en que un estudio genético es obligatorio.

Para todos los subgrupos, en caso de encontrarse una mutación probablemente patogénica o de significado incierto en alguno de los genes mencionados, se considerará confirmatoria la demostración de patogénicidad por medio de estudios funcionales específicos.

**Sub-Grupo 1.** Inmunodeficiencias Combinadas, Inmunodeficiencias combinadas asociadas a otros defectos sindromáticos, enfermedades por inmuno desregulación y defectos de la inmunidad innata.

**Tabla A.** Diagnóstico genético de Sub-grupo 1.

1. Genes que producen inmunodeficiencias combinadas graves (IDCS), definidas por linfopenia de células T	IL2RG, IL7R, CD3D, CD3E, CD247, PTPRC, CORO1A, FOXP1, ADA, AK2, LIG4, NHEJ1, PRKDC, RAG1/RAG2, DCLRE1C.
2. Genes que producen inmunodeficiencias Combinadas (IDC) generalmente menos graves que IDCS	RFXANK, CIITA, RFX5, RFXAP, MAGT1, LCK., UNC119, CD3G, RHOH, TRAC, BCL11B, OX40, LAT. DOCK2, CARD11, BCL10, IKBKB, ICOS, TFRC, RELB, CD40LG, CD40, IL21R, MALT1
3. Genes que producen IDC asociadas a características sindromáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Trombocitopenia congénita: WAS (LOF), WIPF1, ARPC1B</li> <li>b) Defectos de la reparación del DNA con expresión distinta de una IDSC: ATM, NBS1, BLM, PMS2, DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS RNF168, POLE1, POLE2, NSMCE3, ERCC6L2, LIG1, GINS1</li> <li>c) Displasias inmuno óseas: RMRP, SMARCAL1, MYSM1, RNU4ATAC, EXTL3</li> <li>d) Defectos tímicos con alteraciones congénitas adicionales: TBX1, síndrome de delección 22q11.2, síndrome de delección 10p13-p14, síndrome CHARGE (CHD7)</li> <li>e) Síndromes de hiper IgE: STAT3 LOF, SPINK5, PGM3</li> <li>f) Diskeratosis congénita: DKC1: XL, NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10), RTEL1, TERC, TINF2, TERT, TPP1. DCLRE1B/SNM1/APOLLO, PARN, WRAP53, SAMD9L (GOF).</li> <li>g) Defectos del metabolismo del folato y vitamina B12: MTHFD1</li> <li>h) Ectodermodisplasia anhidrótica con inmunodeficiencia IKBKG (NEMO), NFKBIA (IKBA).</li> <li>i) Otras: PNP, TTC7A, SP110, EPG5, HOIL1, HOIP1, ORAI-1, STIM1, CCBE1, KMT2D, KDM6A.</li> </ul>

**Tabla B.** Diagnóstico basado en fenotipo Sub-grupo 1.

Patología	Criterios diagnósticos
<b>Inmunodeficiencia combinada grave (IDCS)</b>	<p>Se deben cumplir estos cuatro criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos uno de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Infecciones bacterianas invasivas, virales, fúngicas u oportunistas</li> <li>ii) Diarrea persistente y falla del medro</li> <li>iii) Antecedente familiar de IDCS</li> </ol> </li> <li>2) Manifestación en el primer año de vida</li> <li>3) Estudio negativo para VIH</li> <li>4) Cumplir con 2 de los siguientes criterios relacionados con células T:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfocitos T CD3 ó CD4 ó CD8 disminuidos o ausentes</li> <li>- Linfocitos T CD4 naive y/o T CD8 naive reducidos</li> <li>- Linfocitos Gamma (<math>\gamma</math>)/ Delta (<math>\delta</math>) elevados</li> <li>- Proliferación disminuida o ausente a mitógeno o estimulación del TCR</li> </ul> </li> </ol>
<b>Inmunodeficiencias combinadas (IDC)</b>	<p>Debe cumplir los tres criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos una de la siguiente:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos una infección grave (que requiere hospitalización)</li> <li>- Una manifestación de desregulación inmunológica (autoinmunidad, EII, eccema grave, linfoproliferación, granulomas).</li> <li>- Neoplasias</li> <li>- Antecedente familiar de IDC</li> </ul> </li> <li>2) Dos de los siguientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de las células T CD3 ó CD4 ó CD8 (utilizando los valores de referencia para la edad)</li> <li>- Células T CD4 ó CD8 naive disminuidas</li> <li>- Aumento de células Gamma (<math>\gamma</math>)/ Delta (<math>\delta</math>)</li> <li>- Respuesta a mitógenos o estimulación de TCR disminuida</li> </ul> </li> <li>3) Infección VIH descartada y exclusión de diagnósticos asociados a IDC (enfermedades sindrómicas bien definidas, DKC, AT, CHH)</li> </ol>

<p><b>Defectos del cambio de isotipo y síndrome de hiper IgM</b></p>	<p>Debe cumplir los seis criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Susceptibilidad aumentada a infecciones (recurrentes u oportunistas, incluyendo <i>Cryptosporidium</i>)</li> <li>ii) Desregulación inmune (autoinmunidad, linfoproliferación, colangitis esclerosante)</li> <li>iii) Citopenias (neutropenia, citopenias autoinmunes),</li> <li>iv) Neoplasias (linfoma)</li> <li>v) Historia familiar positiva</li> </ol> </li> <li>2) Niveles disminuidos de IgG en al menos dos determinaciones</li> <li>3) Niveles normales o elevados de IgM</li> <li>4) Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia</li> <li>5) Ausencia de signos sugerentes de ataxia telangiectasia (manchas café con leche, ataxia, telangiectasias, niveles elevados de alfafetoproteína)</li> <li>6) Exclusión de deficiencia de células T grave, definida por dos de los criterios de la tabla I</li> </ol>
<p><b>Síndrome de Wiskott-Aldrich (XLT/WAS)</b></p>	<p>Debe cumplir los tres criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Eccema</li> <li>ii) Infecciones virales o bacterianas recurrentes</li> <li>iii) Enfermedades autoinmunes (ej. Vasculitis)</li> <li>iv) Neoplasias</li> <li>v) Expresión reducida de WASP en muestra de sangre</li> <li>vi) Respuesta anormal de anticuerpos a antígenos polisacáridos y/o títulos bajos de isohemaglutininas</li> <li>vii) Historia familiar por vía materna de WAS ligado al X</li> </ol> </li> <li>2) Paciente masculino con trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) medido al menos 2 veces</li> <li>3) Plaquetas pequeñas (volumen plaquetario &lt;7,5fl).</li> </ol>
<p><b>Ataxia-telangiectasia</b></p>	<p>Debe cumplir ambos criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ataxia</li> <li>2) Al menos 2 de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Telangiectasias oculocutáneas</li> <li>ii) Alfafetoproteína elevada (diez veces el límite superior del rango normal)</li> <li>iii) Traslocación 7;14, Cariotipo de Linfocito A-T</li> <li>iv) Hipoplasia cerebelosa diagnosticada con RNM</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>Hipoplasia Cartílago Pelo (HCP)</b></p>	<p>Debe incluir los cuatro criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Talla baja</li> <li>2) Inmunodeficiencia combinada (Linfopenia variable de Linfocitos T y B).</li> <li>3) Al menos uno de las siguientes <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Signos radiológicos de HCP (condrodisplasia metafisiaria)</li> <li>ii) Pelo fino hipoplásico / sedoso de coloración clara.</li> <li>iii) Mala absorción gastrointestinal o Hirschsprung.</li> </ol> </li> </ol>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>iv) Inflamación granulomatosa (lesiones cutáneas, etc).</li> <li>v) Enfermedad linfoproliferativa gatillada por VEB (Virus Ebstein Barr).</li> <li>vi) Neoplasias</li> </ul> <p>4) Sin otros signos de otra displasia inmunoósea (Enfermedad de Schimke)</p>
<b>Enfermedad de Schimke</b>	<p>Debe cumplir los tres criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Defectos predominantemente de Células T (Recuento y proliferación de linfocitos T bajos)</li> <li>2) Displasia ósea (generalmente metafisiaria)</li> <li>3) Disfunción renal</li> </ul>
<b>Síndrome de Di George</b>	<p>Debe cumplir ambos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Microdelección 22q11 ó 10p documentada</li> <li>2) Signos de inmunodeficiencia: infecciones recurrentes y/o desregulación inmune.</li> </ul>
<b>Síndrome de Hiper-IgE</b>	<p>Debe cumplir los cuatro criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) IgE 10 veces mayor del nivel para la edad</li> <li>2) Susceptibilidad patológica a enfermedades infecciosas</li> <li>3) Ausencia de evidencia de deficiencia linfocitos T (Recuento de Linfocitos T bajos, Linfocitos T naive bajo y proliferación disminuida).</li> <li>4) Ausencia de evidencia de deficiencia de linfocitos B (Bajo recuento de Linfocitos B o hipogammaglobulinemia)</li> </ul>
<b>Diskeratosis congénita</b>	<p>Debe cumplir los dos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Dos de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Alteraciones de la pigmentación de la piel</li> <li>ii) Distrofia de uñas</li> <li>iii) Leucoplaquia mucosa</li> <li>iv) Falla medular</li> </ul> </li> <li>2) Telómeros muy cortos</li> </ul>
<b>Ectodermo displasia anhidrótica con inmunodeficiencia</b>	<p>Debe cumplir los dos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Infecciones recurrentes o graves</li> <li>2) al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuestas T y B normales</li> <li>- Reacción inflamatoria leve</li> <li>- Deficiencia de anticuerpos específicos a polisacáridos</li> <li>- Características de displasia ectodérmica anhidrótica</li> </ul> </li> </ul>

**Sub-grupo 2:** Defectos específicos de los anticuerpos.

**Tabla C.** Diagnóstico genético Sub-grupo 2.

<b>Pacientes con diagnóstico que confirme la presencia de mutaciones patogénicas</b>	BTK, IGHM, CD79A, CD79B, BLNK, IGLL1, PIK3R1, TCF3, PIK3CD, PTEN, CD81, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TWEAK, MOGS, TTC37, IRF2BP2, CD19, CD20, CD21, TRNT1, NFKB1, NFKB2, IKZF1, ATP6AP1, AICDA, UNG, INO80, MSH6, IGKC, CARD11, Delección 14q32
--	--

**Tabla D.** Diagnóstico basado en fenotipo Sub-grupo 2.

Patología	Criterios de inclusión
<b>Agammaglobulinemia</b>	<p>Debe cumplir los tres criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Células B circulantes menores al 2% (CD19 y CD20) y número normal de Células T circulantes, preferentemente obtenidas en dos determinaciones distintas.</li> <li>2) Y cualquiera de los dos criterios siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Niveles séricos de IgG menores de 200 mg/dl en personas menores de 1 año y 500 mg/dl en personas mayores de 1 año.</li> <li>ii) IgG normal con IgA e IgM bajo 2 desviaciones estándar del rango normal.</li> </ol> </li> <li>3) Presentación de infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad o historia familiar materna positiva de agammaglobulinemia</li> </ol>
<b>Inmunodeficiencia común variable</b>	<p>Debe cumplir todos los criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos una de las siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Susceptibilidad aumentada de infecciones</li> <li>ii) Enfermedad granulomatosa</li> <li>iii) Linfoproliferación policlonal inexplicable</li> <li>iv) Miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpo</li> </ol> </li> <li>2) Marcada disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin bajo recuento de IgM (medido al menos dos veces; bajo 2 desviaciones estándar de los niveles normales para la edad).</li> <li>3) Al menos uno de las siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Mala respuesta humoral a vacunas o ausente a isohemaglutininas.</li> <li>ii) Disminución de las células B de memoria con cambio de isotipo por debajo del 70% del valor normal para la edad.</li> </ol> </li> <li>4) Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia</li> <li>5) Diagnóstico establecido después del cuarto año de vida (síntomas pueden estar presentes desde antes).</li> <li>6) No hay evidencia de deficiencia profunda de células T (Tabla I)</li> </ol>
<b>Deficiencia aislada de IgM</b>	<p>Debe cumplir los 4 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Infecciones recurrentes o invasivas, usualmente bacterianas</li> <li>2) Recuento bajo de IgM sérico (asociado a recuento normal sérico de IgG e IgG subclases e IgA)</li> <li>3) Respuesta normal del recuento de IgG a vacunación</li> <li>4) Exclusión de defectos de células T.</li> </ol>

<b>Deficiencia de subclases de IgG</b>	<p>Debe cumplir los 5 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) infecciones recurrentes</li> <li>2) Niveles séricos normales de IgG, IgA e IgM</li> <li>3) Niveles disminuidos de una o más subclases de IgG documentadas en al menos dos mediciones independientes</li> <li>4) Respuesta humoral normal a vacunas</li> <li>5) Exclusión de un defecto de células T, definida por dos de los criterios de la tabla I</li> </ol>
<b>Deficiencia de IgA y asociado a deficiencia de subclases de IgG</b>	<p>Debe cumplir los 5 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Infecciones recurrentes o bacterianas severas.</li> <li>2) Nivel sérico de IgA indetectable (&lt;7mg/dL), con niveles normales o mínimamente disminuidos de IgG e IgM.</li> <li>3) Niveles bajos de uno o más subclases de IgG medidos al menos en dos ocasiones.</li> <li>4) Respuesta normal de tipo IgG a vacunas.</li> <li>5) Exclusión de defectos de células T definida por criterios de la Tabla I.</li> </ol>
<b>Deficiencia de anticuerpos específicos</b>	<p>Debe cumplir los 4 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Infecciones recurrentes</li> <li>2) Niveles plasmáticos de IgG, IgA, IgM y subclases de IgG normales</li> <li>3) Respuesta anormal a vacuna neumocócica polisacárida. Se considera respuesta normal:             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Valores sobre 1,3ug/mL o aumento de al menos 2 veces los títulos pre-vacunación en al menos el 50% de los serotipos testeados en pacientes de 2 a 5 años</li> <li>ii) Valores sobre 1,3 ó aumento de al menos 2 veces los títulos pre-vacunación en al menos del 70% de los serotipos testeados en mayores de 5 años.</li> </ol> </li> <li>4) Exclusión de deficiencia de células T, definida por dos criterios de la Tabla I.</li> </ol>
<b>Defectos no especificados de los anticuerpos</b>	<p>Debe cumplirlos todos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos uno de los siguientes:             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Infecciones bacterianas recurrentes o severas,</li> <li>ii) Fenómenos autoinmunes (citopenias),</li> <li>iii) linfoproliferación policlonal,</li> <li>iv) historia familiar de defectos de los anticuerpos</li> </ol> </li> <li>2) Al menos uno de los siguientes:             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Disminución marcada de por lo menos una de las inmunoglobulinas (IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA o IgM),</li> <li>ii) respuesta humoral anormal a vacunas</li> </ol> </li> <li>3) Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia</li> <li>4) Ausencia de signos clínicos de deficiencia de las células T</li> <li>5) Estudio de subpoblaciones linfocitarias dentro de los últimos 6 meses que incluya CD3, CD4, CD8, CD19, CD56</li> <li>6) No clasifica en ninguna de las categorías anteriores</li> </ol>

<b>Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia</b>	<p>Debe cumplir los 3 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Niveles IgG bajo el valor normal para la edad en los primeros tres años de vida medido al menos 2 veces, con niveles normales de IgA, IgM e IgE</li> <li>2) Se descartaron otras causas de hipogammaglobulinemia</li> <li>3) Subpoblaciones linfocitarias normales</li> </ol>
---	--

**La aprobación de inmunoglobulina G endovenosa en las siguientes patologías estará supeditada a:**

- 1) Déficit aislado de IgM que haya fallado profilaxis antibiótica
- 2) Déficit de subclases de IgG sintomáticas que hayan fallado profilaxis antibiótica
- 3) Déficit de IgA asociado a deficiencia de subclases de IgG que hayan fallado profilaxis antibiótica
- 4) Déficit de anticuerpos específicos que hayan fallado profilaxis antibiótica
- 5) Defectos no especificados de los anticuerpos que no responden a profilaxis antibiótica.
- 6) Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con infecciones bacterianas recurrentes.

**Sub-grupo 3. Síndromes de desregulación inmunológica**

**Tabla E. Diagnóstico genético Sub-Grupo 3<sup>3</sup>**

I.a) Patogénicas previamente reportadas en genes que causen Linfocitosis Hemofagocítica	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Asociadas a hipopigmentación: <u>LYST</u>, <u>RAB27a</u>, <u>AP3B1</u>, <u>AP3D1</u></li> <li>b. Asociadas a linfocitosis hemofagocítica familiares: <u>PRF1</u>, <u>UNCL13D</u>, <u>STX11</u>, <u>STXBP2</u></li> </ol>
I.b) Patogénicas previamente reportadas en genes que causen inmunodeficiencias con susceptibilidad a Virus Ebstein Barr (VEB)	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. No asociada a HLH: <u>RASGRP1</u>, <u>CD70</u>, <u>TNFSF7</u>, <u>CTPS1</u>, <u>RLTPR</u>, <u>ITK</u>, <u>MAGT1</u>, <u>PRKCD</u>, <u>CD27</u></li> <li>b. Asociadas a HLH: <u>SH2DIA</u>, <u>XIAP</u>, <u>CD27</u>, <u>FAAP24</u></li> </ol>
I.c) Patogénicas previamente reportadas en genes que causen inmunodeficiencias asociadas a autoinmunidad	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS caspasa 8): <u>CASP8</u></li> <li>b. Deficiencia de LRBA, <u>STAT3 (GOF)</u></li> <li>c. Deficiencia tripeptidil peptidasa II: <u>TPP2</u></li> <li>d. Síndromes con defectos de los linfocitos T regulatorios: <u>CTLA4</u>, <u>BACH2</u></li> <li>e. Asociados a colitis: <u>NFAT5</u></li> </ol>

<sup>3</sup> Aquellas patologías subrayadas serán discutidas caso a caso por el comité de expertos ya que la indicación de inmunoglobulina G endovenosa depende del fenotipo.

**Tabla F. Diagnóstico basado en fenotipo Sub-grupo 3.**

Enfermedad, síndrome o condición	Criterios de inclusión
<b>Síndromes que se presentan con linfohistiocitosis hemofagocítica o que se asocian a susceptibilidad para linfohistiocitosis hemofagocítica</b>	
<b>Chédiak Higashi</b>	Debe cumplirlos todos: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos uno de los siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Infecciones bacterianas recurrentes</li> <li>ii) Episodio de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)</li> <li>iii) Neutropenia</li> <li>iv) Disminución de la degranulación citotoxicidad de los linfocitos</li> <li>v) Miembro de la familia afectado</li> </ol> </li> <li>2) Uno de los siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Alteraciones del pelo características</li> <li>ii) Presencia de gránulos gigantes intracitoplasmáticos típicos en frotis de sangre o medula ósea.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Síndrome de Griscelli tipo 2</b>	Debe cumplir los tres criterios <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos una de las siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Episodio de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)</li> <li>ii) Disminución de la degranulación /citotoxicidad de los linfocitos</li> <li>iii) Miembro de la familia afectado</li> </ol> </li> <li>2) Alteraciones de pelo características.</li> <li>3) Ausencia de gránulos gigantes en frotis sanguíneo.</li> </ol>
<b>Síndrome de Hermansky-Pudlak (tipo 2)</b>	Debe cumplir los 4: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Albinismo óculo cutáneo.</li> <li>2) Neutropenia autoinmune crónica</li> <li>3) Al menos 1 de los siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Diátesis hemorrágica</li> <li>b. Infecciones recurrentes</li> <li>c. Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH).</li> </ol> </li> <li>4) Citotoxicidad alterada causada por degranulación alterada.</li> </ol>
<b>Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar</b>	Debe cumplir los dos criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Al menos uno de los siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Al menos 1 episodio de HLH (al menos 5/8 criterios definidos por la Sociedad del Histiocito)</li> <li>ii) Historia familiar positiva</li> </ol> </li> <li>2) Al menos uno de los siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Enfermedad recurrente (&gt; 4 semanas luego de iniciar el tratamiento para el primer episodio)</li> <li>ii) Enfermedad persistente (sin recuperación completa)</li> <li>iii) Albinismo parcial</li> <li>iv) Expresión de Perforina ausente o significativamente disminuida por citometría de flujo.</li> </ol> </li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>v) Al menos un examen con degranulación ausente de las células NK o CD8, o dos exámenes con degranulación reducida.</li> <li>vi) Al menos dos exámenes con citotoxicidad ausente de células NK</li> </ul>
<b>Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X</b>	<p>Debe cumplir los 5 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ser hombre, o ser mujer con severa inactivación de Cromosoma X</li> <li>2) Asociado a al menos 2 de los siguientes:             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Un episodio de linfocitosis hemofagocítica (basado en los criterios de la Sociedad del Histiocito)</li> <li>ii) Un miembro de la familia afectado</li> <li>iii) Respuesta anormal a Virus Epstein Barr</li> <li>iv) Hipogammaglobulinemia</li> <li>v) Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>vi) Vasculitis</li> <li>vii) Neoplasia linfoide, especialmente si es asociada a EBV</li> </ol> </li> <li>3) Al menos una de las siguientes:             <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Expresión disminuida o ausente SAP (para XLP1) o XIAP (para XKP2), evaluada por citometría de flujo</li> <li>ii) Frecuencia disminuida de células INKT (&lt;0,02% de Células T)</li> <li>iii) Expresión normal de perforinas evaluada en citometría de flujo</li> <li>iv) Pruebas de degranulación normal (NK o CTL) o pruebas de citotoxicidad de células NK normal.</li> </ol> </li> <li>4) Ausencia de albinismo parcial</li> <li>5) Evaluación para enfermedades metabólicas normal</li> </ol>

#### Sub-grupo 4: Defectos en la inmunidad innata e intrínseca

**Tabla G.** Diagnóstico genético Sub-grupo 4.

Patogénicas previamente reportadas	CXCR4
------------------------------------	-------

**Tabla H.** Diagnóstico basado en fenotipo Sub-grupo 4.

Patología	Criterios de inclusión
Síndrome WHIM	<p>Debe cumplir los 6 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Neutropenia</li> <li>2) Linfopenia</li> <li>3) Monocitopenia</li> <li>4) Evidencia de mielokatexis al frotis de médula ósea</li> <li>5) Al menos uno de los siguientes             <ol style="list-style-type: none"> <li>I) Infecciones recurrentes de VPH</li> <li>II) Infecciones bacterianas recurrentes</li> <li>III) Infecciones por micobacterias</li> </ol> </li> <li>6) Moderada hipogammaglobulinemia</li> </ol>

### Métodos diagnósticos

- Subpoblaciones linfocitarias generales
- IgG, IgA, IgM, IgE
- Subclases de IgG
- Anticuerpos anti-toxoide tetánico
- Anticuerpos anti-neumococo
- Subpoblaciones de células B
- Subpoblaciones de células T
- Test de linfoproliferación

**TABLA I.** Deficiencia linfocitos T

Para que exista deficiencia de linfocitos T, deben cumplirse dos de estos criterios:

<b>Linfopenia CD4</b>	<b>Edad</b>	<b>Recuento de CD4 (células/uL)</b>
	0 – 6 meses	< 1000
	6 meses – 1 año	< 800
	1 a 2 años	< 500
	2 a 6 años	< 300
	6 a 12 años	< 250
	> 12 años	< 200
<b>Déficit CD4 naive</b>	<b>Edad</b>	<b>% células CD4 naive</b>
	0 – 2 años	< 30
	2 a 6 años	< 25
	6 a 16 años	< 20
	> 16 años	< 10
<b>Respuesta proliferativa</b>	Anormal	

**TABLA II:** Causas de hipogammaglobulinemia secundaria

<b>Inducida por</b>	<b>Causa</b>
<b>Drogas</b>	Captopril, carbamazepina, glucocorticoides, sales de oro, fenitoína, sulasalazina, penicilamina, anti-maláricos, rituximab
<b>Neoplasias</b>	Leucemia linfocítica crónica, inmunodeficiencia con timoma, linfoma no Hodgkin, neoplasias de células B
<b>Infecciones</b>	VIH, rubeola congénita, CMV congénito, toxoplasmosis congénita, infección por VEB
<b>Enfermedades sistémicas</b>	Síndrome nefrótico, quemaduras severas, linfangiectasia, diarrea severa
<b>Post trasplante de médula ósea</b>	

### ANEXO 3. Certificado de veracidad de la información

#### CERTIFICADO DE VERACIDAD DE LA INFORMACIÓN

Yo (nombre Médico tratante), rut (rut del Médico tratante), de especialidad \_\_\_\_\_; certifico que el

Sr(a) \_\_\_\_\_

Rut: \_\_\_\_\_, con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria y que postula a ser beneficiario(a) de la Ley 20.850, ha presentado episodios de anafilaxia o síntomas no manejables relacionados a la infusión endovenosa de IgG o tiene imposibilidad de obtener accesos venosos, por lo que solicito pueda ser considerado para el uso específico de inmunoglobulina subcutánea.

A través de este certificado, asumo la veracidad de la información entregada, que consta en la ficha médica del beneficiario(a), y que puede ser solicitada si se estima pertinente.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA  
DEL BENEFICIARIO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA  
DEL MEDICO TRATANTE



#### **ANEXO 4. Compromiso de adherencia al uso de inmunoglobulina G subcutánea**

**COMPROMISO DE ADHERENCIA AL USO  
DE INMUNOGLOBULINA G SUBCUTÁNEA**

Yo **(nombre beneficiario(a) o cuidador(a))**, rut **(del beneficiario(a) o cuidador(a))**

Me comprometo a seguir responsable y cuidadosamente todas las indicaciones entregadas por el equipo médico sobre el uso y autoadministración de la inmunoglobulina G subcutánea entregada como tratamiento a mi condición de salud.

Junto con lo anterior, asumo el compromiso de participar al menos en 4 sesiones de entrenamiento sobre uso y autoadministración de la inmunoglobulina G subcutánea y a acudir a los controles necesarios para el seguimiento de este tratamiento.

**NOMBRE Y FIRMA  
DEL BENEFICIARIO (A)**

**NOMBRE Y FIRMA  
DEL CUIDADOR (A)**

**NOMBRE Y FIRMA  
DEL MÉDICO TRATANTE**

## ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA G EN PERSONAS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Fecha:

\_\_\_\_\_

Nombre del beneficiario:

\_\_\_\_\_

C.I.:

\_\_\_\_\_

Edad:

\_\_\_\_\_

Domicilio:

\_\_\_\_\_

Tel.:

\_\_\_\_\_

Nombre del Médico:

\_\_\_\_\_

C.I.:

\_\_\_\_\_

#### ¿QUÉ SON LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

Las inmunodeficiencias primarias conforman un grupo heterogéneo de más de 340 diferentes enfermedades de origen monogénico. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la función normal de las distintas ramas del sistema inmune y por manifestarse mediante una combinación de infecciones recurrentes, trastornos autoinmunes, trastornos autoinflamatorios, trastornos linfoproliferativos, procesos granulomatosos, enfermedades alérgicas graves y malignidad.

#### COBERTURA FINANCIERA DEL “TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA G EN PERSONAS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS”

Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con inmunoglobulina G en Personas con Inmunodeficiencias Primarias** se realiza con cobertura financiera de la Ley 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 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 previsual de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

#### RIESGOS DEL TRATAMIENTO

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

En el transcurso del tratamiento con **inmunoglobulina G** pueden presentarse según la literatura médica los siguientes eventos adversos más frecuentemente: dolor en el pecho, eritema, aumento y disminución de la presión arterial, malestar, disnea, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de espalda, cefalea y escalofríos.

Sin embargo, el ISP indica que Health Canada informó acerca de la asociación de hemólisis tras la administración de este medicamento, mientras que también se han reportado eventos tromboembólicos asociados a su uso.

**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 \_\_\_\_\_

- a. Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con inmunoglobulina G en personas con inmunodeficiencias primarias** se realiza con cobertura financiera de la Ley 20.850 “Ley Ricarte Soto”.
- b. He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a mi enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- c. Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- d. 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.
- e. He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y que deberé continuar en control médico realizándome análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- f. 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 someterme a tratamiento con inmunoglobulina G en personas con inmunodeficiencias primarias:**

SI  NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:

Tengo la autorización legal para autorizar el tratamiento con inmunoglobulina G en personas con inmunodeficiencias primarias. 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) o a su tutor(a) legal.**

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

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

## GRUPO ELABORADOR

**Segunda Edición. Junio 2019**

**Primera Edición. Enero 2019**

Rodrigo Hoyos	Médico Cirujano. Inmunólogo Pediatra. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Macarena Sobarzo	Médico Cirujano. Inmunólogo Hospital Barros Luco Trudeau Clínica Ciudad del Mar
Macarena Lagos	Médico Cirujano. Inmunólogo Hospital Padre Hurtado Clínica Las Condes
Loreto Burnier	Médico Cirujano. Inmunólogo Clínica Dávila Hospital Clínico Universidad de Chile
Alejandra King	Médico Cirujano. Inmunólogo Pediatra Hospital Luis Calvo Mackenna Clínica Alemana de Santiago
María Cecilia Poli	Médico Cirujano. Inmunólogo Pediatra Universidad del Desarrollo Clínica Alemana
Matías Libuy	Médico Cirujano. Consultor Externo. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

### **Grupo Revisor. Segunda Edición. Junio 2019.**

Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Francisco Araya	Cirujano Dentista Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud

Natalia Celedón	Fonoaudióloga Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Joan Cornejo	Matrona Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud

**Grupo Revisor. Primera Edición. Enero 2019**

Dino Sepúlveda	Médico Cirujano. Jefe Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Caroline Labbé	Enfermera Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Oficina de Coordinación Ley 20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Patricia Cerda	Enfermera Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Marco Rubilar	Ingeniero Forestal Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Esteban Vergara	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.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento Tratamientos de alto costo División de Comercialización Fondo Nacional de Salud
Sebastián Jorquera	Ingeniero Civil Industrial Departamento de Proyectos Tecnológicos Fondo Nacional de Salud

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Picard C, Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Crow Y. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2017.
2. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015;35(4):599-623.
3. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;12(2):61.
4. Blore J HM, Hospital H. . Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Br Med J*. 1989;5:516-7.
5. Kobrynski L, Powell R, Bowen S. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):954-61.
6. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley M, Cunningham-Rundles C. A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. *J Clin Immunol [Internet]*. 2013;33(6):1078-87.
7. Errante P, Franco J, Espinosa-Rosales F, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: Epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250(1):62-72.
8. Poli C, Hoyos-Bachiloglu R, Borzutzky A. Primary immunodeficiencies in Chile evaluated through ICD-10 coded hospital admissions. *AllergoImmunopathol (Madr)*. 2017;45(1):33-9.
9. EMA. anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Available from: [europa.eu/documents/product-information/privigen-epar-product-information\\_es.pdf](http://europa.eu/documents/product-information/privigen-epar-product-information_es.pdf)