

PROTOCOLO 2019

Diagnóstico y Tratamiento basado en Nitisinona para personas con Tirosinemia Tipo 1

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

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

La ley Nº 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.

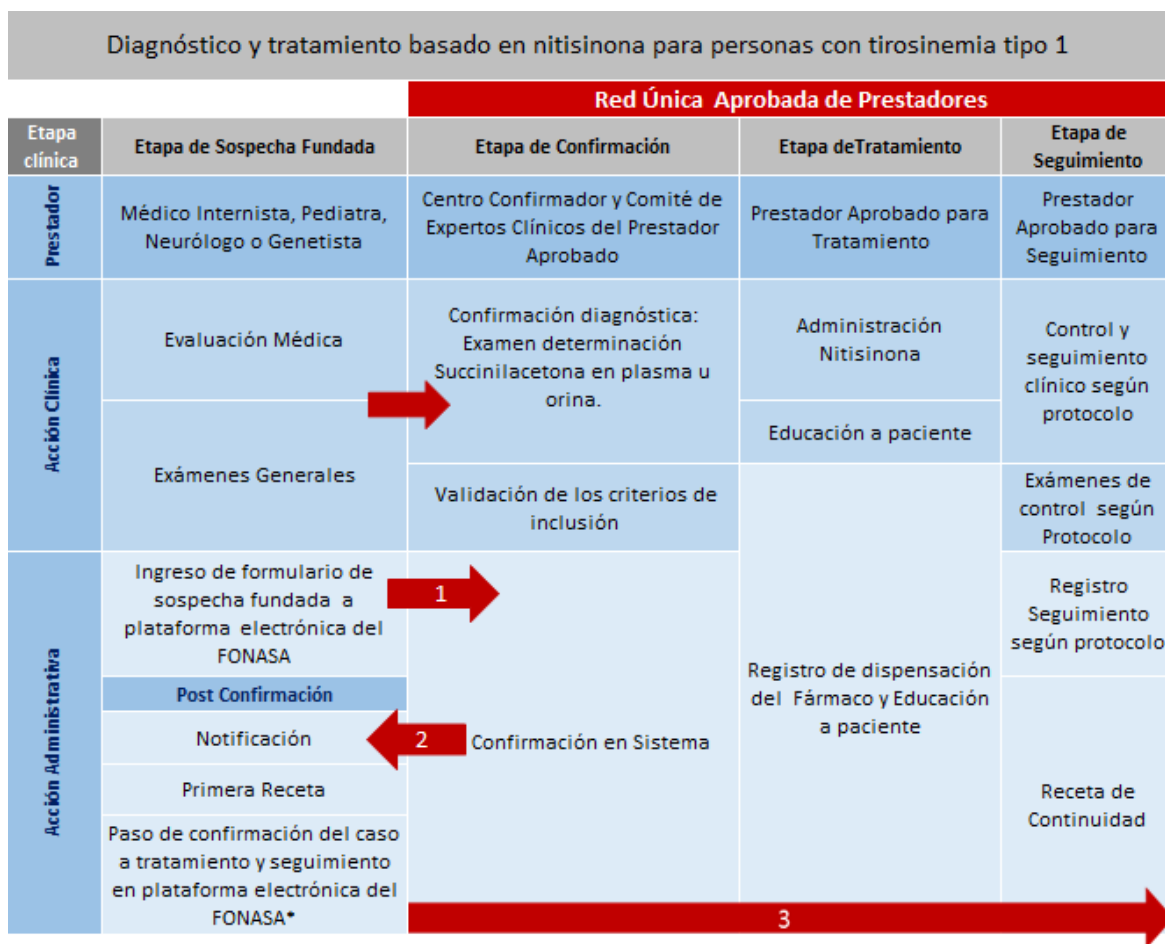
Versión del documento: Tercera edición. Junio de 2019

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.....	5
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD.....	6
OBJETIVO GENERAL.....	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN.....	7
POBLACIÓN OBJETIVO.....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	8
MANEJO CLÍNICO.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	12
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	12
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	13
GRUPO ELABORADOR.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía Financiera:

1. Prestaciones garantizadas:

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

2. Garantía de Oportunidad:

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

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en este protocolo

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la Ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por el FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el centro confirmador.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley, se encuentra establecido en 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 Centro Confirmador y Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹ que validará o no este requerimiento.

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

- 1. Sospecha Fundada**
- 2. Confirmación Diagnóstica**
- 3. Tratamiento**
- 4. Seguimiento**

Sospecha Fundada

En personas con sospecha de Tirosinemia Tipo I y que deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la ley N° 20.850, será el médico tratante médico internista, pediatra, neurólogo o genetista, quien deberá generar la Sospecha Fundada a través del formulario correspondiente para este fin, disponible en la plataforma electrónica del FONASA.

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

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación del diagnóstico de Tirosinemia Tipo I a través del examen de determinación de niveles elevados de succinilacetona en plasma u orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS). Además consiste en la validación de la solicitud del fármaco Nitisinona como tratamiento para las personas con Tirosinemia Tipo I por parte del

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

Centro Confirmador y 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 Aprobados² para el tratamiento y seguimiento.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega del fármaco Nitisinona al beneficiario(a), como tratamiento para la Tirosinemia Tipo I, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio 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 (las) 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.

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD

La Tirosinemia Tipo I es un trastorno del metabolismo de la tirosina, caracterizado por manifestaciones hepatorenales. Es de herencia autosómica recesiva y se produce por el déficit de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa, produciendo la acumulación de fumarilacetoacetato y maleilacetoacetato que serían los agentes productores del daño hepatorenal. Como consecuencia del bloqueo se forma succinilacetona, metabolito que permite confirmar este diagnóstico. Además se produce elevación de tirosina y de metionina en sangre y orina(1).

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

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

La Tirosinemia Tipo I presenta una gran heterogeneidad clínica, pudiendo manifestarse desde lactante pequeño hasta la edad adulta. La forma más aguda se caracteriza por una insuficiencia hepática de aparición en las primeras semanas de vida, acompañada de vómitos, diarrea, edema, ascitis, ictericia y síndrome hemorrágico. Durante la niñez puede presentarse daño hepático, raquitismo hipofosfémico secundario al daño tubular renal, tendencia al sangrado, retardo de crecimiento o hepatoesplenomegalia. Ocasionalmente, presentan polineuropatía y dolor abdominal. En la forma crónica, la sintomatología es menos llamativa, con leve visceromegalia, raquitismo subclínico y moderado retardo del crecimiento. Algunas personas presentan insuficiencia renal y requieren trasplante renal(1).

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

El tratamiento se basa en la administración de Nitisinona más el uso de una fórmula especial y una dieta restringida en fenilalanina. Este protocolo considera el uso de la Nitisinona como tratamiento para la Tirosinemia Tipo I.

OBJETIVO GENERAL

- Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el diagnóstico, manejo clínico y tratamiento farmacológico con Nitisinona y seguimiento en beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 con Tirosinemia Tipo I.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estandarizar el método diagnóstico de la Tirosinemia Tipo I, a través del examen diagnóstico de Succinilacetona en plasma u orina (GC/MS).
- Estandarizar los criterios de inicio y la población objetivo de la terapia con Nitisinona para personas con Tirosinemia Tipo I.
- Estandarizar el tratamiento y seguimiento de los beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 con Tirosinemia Tipo I, que requieren terapia con Nitisinona.

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 sospecha fundada o diagnóstico confirmado de Tirosinemia Tipo I.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La Nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxilfenilpiruvato dioxigenasa, una enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En pacientes con TH-1, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato responsables del daño hepático y renal. La succinilacetona inhibe la enzima porfobilinogeno sintetasa y conduce a la acumulación del ácido 5-aminolevulinico(2,3).

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

Prestaciones garantizadas:

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

Garantía de Oportunidad:

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

Confirmación Diagnóstica

El diagnóstico de Tirosinemia Tipo I se fundamenta en la realización del examen de determinación de niveles elevados de succinilacetona en plasma u orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS).

Criterio de Inclusión

Los criterios de inclusión para el tratamiento con Nitisinona para personas con Tirosinemia tipo I, son los siguientes:

- Determinación de niveles de succinilacetona en plasma u orina (GC/MS) compatibles con el diagnóstico de Tirosinemia Tipo 1.
- Consentimiento Informado para inicio de tratamiento

Criterios de exclusión

El criterio de **exclusión** del tratamiento con Nitisinona para personas con Tirosinemia tipo I, es el siguiente:

- En caso de contraindicación clínica, según criterio médico.

Tratamiento

Para el tratamiento con Nitisinona en personas con Tirosinemia Tipo I, el esquema es el siguiente:

- **Forma de Administración:** Vía oral
- **Dosis:** Adultos y niños 1 mg/kg por vía oral, dividido en dos dosis diarias(1)
- En personas con falla hepática se recomienda iniciar con una dosis de 2 mg/kg hasta lograr la estabilización de la función hepática(4).

En caso de requerir ajuste de terapia por cambio en el peso del beneficiario(a) se deberá solicitar al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, entregando información sobre la medición antropométrica registrada a través de los controles de seguimiento.

Junto con el tratamiento farmacológico con Nitisinona, es imprescindible para el éxito de la terapia, el **tratamiento nutricional, que no se encuentra garantizado por la ley Nº 20.850**. El manejo dietético se debe iniciar inmediatamente después de la confirmación diagnóstica, considerando una dieta restringida en tirosina y fenilalanina, y el suplemento con fórmulas lácteas sin tirosina y bajo aporte de fenilalanina. Los requerimientos de ambos aminoácidos varían según edad, sexo y estado nutricional, por ese motivo es primordial ir ajustando sus requerimientos nutricionales al crecimiento y desarrollo de cada paciente(5).

Criterios de Continuidad de Tratamiento

Para todas aquellas personas con diagnóstico de Tirosinemia Tipo I, que al momento de solicitar el ingreso al Sistema de Protección Financiera creado por la ley Nº 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento con Nitisinona 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.

Criterios de Suspensión del tratamiento

El criterio de **suspensión** del tratamiento con Nitisinona para personas con Tirosinemia tipo I, es el siguiente:

- En caso de trasplante hepático según criterio clínico.

Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Nitisinona en personas con Tirosinemia Tipo 1, requiere de la evaluación periódica por parte de un equipo multidisciplinario que cuente con experiencia en enfermedades metabólicas (al menos con médico, nutricionista y psicóloga), con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y la presencia de reacciones adversas al medicamento (RAM).

En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas notificables de Nitisinona, en función de los criterios, procedimiento y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP)³. 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 Nº 20.850.

Los exámenes para el seguimiento sugerido se encuentra descrito en la siguiente tabla:

³ Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/subdeptodispositivos_medicos/seccion_tecnovigilancia_rol_profesional

Tabla N°1. Exámenes de seguimiento de personas con Tirosinemia Tipo I, en tratamiento con Nitisinona:

Exámenes	Periodicidad		
	Mensual	Trimestral	Anual
Metabólicos por Centro Confirmador			
<i>Concentración plasmática de metionina, fenilalanina y tirosina</i>	Primeros 6 meses	Posterior al 6to mes	
<i>Succinilacetona en plasma u orina</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>Concentración de Nitisinona en sangre</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
Laboratorio de Hospital de Referencia			
<i>Hemograma</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>Alfa feto proteína en suero</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>Tiempo de Protrombina (TP)</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>Tiempo parcial de tromboplastina (TTPA)</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>Bilirrubinemia</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>GOT/GPT</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>GGTP</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>Fosfatasas alcalinas</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>* BUN y Creatininemia</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
<i>* Orina completa y sedimento urinario</i>	Primeros 3 meses	Posterior al 3er mes	
Imágenes y otros			
<i>** RM abdominal</i>			X
<i>Ecografía abdominal</i>		X	
<i>***Endoscopia digestiva alta</i>			X
<i>****Radiografía de edad ósea (carpo)</i>			X

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

* Si función renal alterada derivar a especialista en nefrología en hospital de referencia

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

***Ante la sospecha de várices esofágicas agregar endoscopia digestiva.

****Ante la sospecha de raquitismo agregar radiografía de muñecas.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La 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 “Sospecha Fundada”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Sospecha Fundada
- Notificación de Confirmación Diagnóstica
- Resultado examen confirmatorio.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de 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 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por el FONASA, <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

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO BASADO EN NITISINONA PARA PERSONAS CON TIROSINEMIA TIPO 1

Fecha: _____

Nombre del beneficiario: _____ C.I.: _____

Edad: _____ Domicilio: _____ Tel.: _____

Nombre del Médico: _____ C.I.: _____

¿QUÉ ES LA TIROSINEMIA TIPO I?

La Tirosinemia tipo I es una enfermedad hereditaria que ocurre por la falla de un catalizador (enzima) que transforma el aminoácido Tirosina, lo que produce su acumulación en diferentes órganos. Esto lleva al daño del hígado, que puede ocurrir en recién nacidos o niños pequeños como una falla del funcionamiento de este órgano (falla hepática), hasta niños más grandes o adultos, que pueden desarrollar tumores del mismo órgano (hepatocarcinoma o cirrosis). Cuando el compromiso del hígado se presenta, la única opción de tratamiento es el trasplante. Adicionalmente, estos pacientes pueden presentar problemas al riñón (riñones grandes, síndrome de Fanconi), huesos (raquitismo hipofosfémico) o neurológicos (crisis de debilidad y dolor abdominal, llegando a la pérdida de la posibilidad de caminar o incluso de respirar). La terapia de inhibición de sustrato con Nitisinona es el único tratamiento específico disponible para esta condición, ya que trata la causa de la enfermedad evitando la acumulación de la Tirosina. Si bien no es una terapia curativa, logra evitar la necesidad de trasplante del hígado hasta en 9 de cada 10 pacientes que la usan, en especial cuando el compromiso del hígado no es avanzado. También ha demostrado disminuir la posibilidad de problemas al riñón, huesos y neurológicos. Esta terapia se recibe de forma oral, diariamente y de por vida.

Todo beneficiario(a) con Tirosinemia tipo I podrá hacer uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con **Nitisinona**.

COBERTURA FINANCIERA DEL “DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO BASADO EN NITISINONA PARA PERSONAS CON TIROSINEMIA TIPO 1”

Tomo conocimiento que el acto médico Diagnóstico y Tratamiento basado en Nitisinona para personas con Tirosinemia Tipo 1 se realiza con cobertura financiera de la ley Nº 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 Nº 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.

Los efectos adversos ocurren muy ocasionalmente y suelen ser leves, tales como picazón ocular.

Todas las preguntas relacionadas con el tratamiento médico deben ser realizadas directamente con el médico tratante/solicitante.

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 diagnóstico y tratamiento basado en nitisinona para personas con tirosinemia tipo 1 se realiza con cobertura financiera de la ley Nº 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 diagnóstico y tratamiento basado en nitisinona para personas con tirosinemia tipo 1

SI NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:	
Tengo la autorización legal para autorizar el diagnóstico y tratamiento basado en nitisinona para personas con tirosinemia tipo 1 . 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

Tercera Edición. Junio 2019

Grupo Elaborador

Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA)
Carolina Arias	Médico Neuróloga Infantil Instituto Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA)
María Gabriela Castro	Nutricionista Instituto Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA)
Patricia Kraemer	Profesional Asesor Unidad de Evidencia Clínica Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud

Grupo Revisor

Cristián 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. S ubsecretaría 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 2019

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

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
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

Primera Edición. Noviembre 2015

Grupo Elaborador

Carolina Arias	Médico Neuróloga. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Carlos Becerra	Médico. Departamento de Ciclo Vital. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Gabriela Castro	Nutricionista. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Verónica Cornejo	Nutricionista. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Pilar Peredo	Médico Neuróloga. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Erna Raimann	Médico Pediatra. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).

Alf Valiente	Bioquímico. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Grupo Revisor	
Dolores Tohá	Médico. Jefa. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Pamela Burdiles	Matrona. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Dino Sepulveda	Médico. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Elisa Llach	Médico. Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jan 11;8:8.
2. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017;19(12).
3. Santra S, Preece MA, Hulton S-A, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):399–402.
4. Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 May;9(7):1229–36.
5. Wilson CJ, Van Wyk KG, Leonard JV, Clayton PT. Phenylalanine supplementation improves the phenylalanine profile in tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Nov;23(7):677–83.