



Protocolo de Atención Clínica para el manejo de pacientes con angioedema hereditario en la CCSS

Código PAC.GM.DDSS.AAIP.160625

Versión: 01

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud

Área de Atención Integral a las Personas

2025



ELABORADO POR:

Dra. María del Rosario Espinoza Mora	Especialista en Medicina Interna e Inmunología Clínica Médica Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia
Dr. Mario Alberto Martínez Alfonso	Especialista en Alergología Clínica Hospital México
Dr. Henry Chan Cheng	Especialista en Medicina Interna e Inmunología Clínica Médica Hospital México
Dr. David Romero Cubero	Especialista en Pediatría y Alergología Clínica Hospital Nacional de Niños
Dr. Alberto Josué Alfaro Murillo	Especialista en Medicina Interna e Inmunología Clínica Médica Hospital San Juan de Dios
Dr. Adrián Yong Rodríguez	Especialista en Pediatría y Alergología Clínica Hospital Nacional de Niños
Dra. Olga Patricia Monge Ortega	Especialista en Medicina Interna y Alergología Clínica Hospital San Juan de Dios
Dr. Giovanni Antonio Sedó Mejía	Especialista en Medicina Interna y Alergología Clínica Hospital San Juan de Dios
Dr. Marco Vinicio Alvarado Aguilar	Especialista en Medicina Interna Hospital San Juan de Dios
Dr. Orlando Jaramillo Antillón	Especialista en Alergología Clínica y Dermatología



	Dr. Shang Chieh Wu Hsieh	Médico Especialista en Medicina Legal. Area de Atención Integral a las Personas. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud
VALIDADO POR:	Dra. Shing Mi Ching Fung	<i>Farmacéutica. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Dirección de Farmacoepidemiología</i>
	Dr. Ricardo Pérez Gómez	<i>Médico. Director. Dirección de Farmacoepidemiología</i>
	Dra. Marcela Carrillo Chavarría	<i>Médico. Área de Atención Integral a las Personas. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud</i>
	Lic. Minor Sequeira Solano	<i>Trabajador Social. Área de Atención Integral a las Personas</i>
	Dra. Sara Marta Cubillo Escalante	<i>Psicóloga. Hospital Max Peralta.</i>
	Dr. Carlos Alberto Araya Fonseca	<i>Médico especialista en medicina interna. Jefatura. Hospital Calderón Guardia.</i>
	Dr. César Andrés Chaves Alfaro	<i>Médico. Hospital de Alajuela.</i>
	Dra. Ana Lorena Torres Rosales	<i>Microbióloga Clínica. Coordinación Nacional de Laboratorios Clínicos</i>
	Dra. Ingrid de los Angeles Quesada Mata.	<i>Trabajadora Social. Coordinación Nacional de Trabajo Social</i>
	Dra. Paola Morales Aguilar	<i>Farmacéutica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud</i>
	Dra. Nadia Saray Flores Ceciliano	<i>Enfermera. Dirección Regional Brunca</i>
	Dr. Carlos Eduardo Jimenez Herrera	<i>Médico especialista en pediatría. Director. Hospital Nacional de Niños</i>
	Dra. Ivon Cambronero Gómez	<i>Enfermera. Hospital Nacional de Niños</i>
Dra. Daniela Zamora Portuguez	<i>Médico. Area de Bioética Clínica</i>	



	Dr. Alejandro Marín Alfieri Dra. Wendy Ella Rodríguez Anderson Dra. Maria Elena Artavia Mora Dr. Jaime Lazo Behn	<i>Médico. Area de Bioética Clínica</i> <i>Enfermera. Coordinación Nacional de Enfermería</i> <i>Enfermera. Coordinación Nacional de Enfermería</i> <i>Médico Pediatra. Hospital Nacional de Niños</i>
REVISADO POR:	Dra María José Valverde Valverde	Médica especialista en Administración de Servicios de Salud. Jefatura. Área de Atención Integral a las Personas
APROBADO POR:	Dra. Ana Jessica Navarro Ramírez Directora. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud – Gerencia Médica	
AVALADO POR:	Dr. Alexánder Sánchez Cabo, Gerente, Gerencia Médica MEDIANTE OFICIO #. (VER ANEXO #1)	
Fecha revisión y aprobación	2025	
Próxima revisión:	2030	
Observaciones	<p>La reproducción gratuita de este material con fines educativos y sin fines de lucro es permitida, siempre y cuando se respete la propiedad intelectual del documento. No se permitirá la reproducción comercial del producto sin la autorización de la CCSS y la Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud.</p> <p>Se utilizan las siguientes siglas para indicar los lugares de trabajo:</p> <ul style="list-style-type: none">● AAIP: Área de Atención Integral a las Personas● DDSS: Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud.● Hospital Nacional de Niños● Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia● Hospital San Juan de Dios	



Consultas al:

- Teléfono 2223 8948, correos electrónicos: corraaip@ccss.sa.cr, hfernand@ccss.sa.cr

Declaración de Intereses

- Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización. Que no poseen relación directa con fines comerciales con la industria sanitaria en dicho tema, no han recibido dinero procedente de la investigación o promoción de dicho tema. Además, declaran no haber recibido ninguna directriz de parte del solicitante o pagador (CCSS) para variar técnicamente los resultados presentados en este documento. Cada colaborador llenó su respectivo formulario de declaración de intereses, el cual fue analizado por el ETCM y tomó las debidas acciones; los formularios serán custodiados por 5 años.



Índice

Índice	6
Presentación	9
Introducción	10
Definiciones, abreviaturas y símbolos	12
Abreviaturas	12
Símbolos	13
Metodología	14
Referencias normativas	14
Alcance y campo de aplicación	16
Objetivos	17
Población diana	18
Personal que interviene	18
Contenido	19
DEFINICIÓN DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO	19
EPIDEMIOLOGÍA	19
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	20
PRONÓSTICO	22
DIAGNÓSTICO	23
Métodos de diagnóstico bioquímico	23
Recomendación diagnóstica	24
Pruebas de diagnóstico genético	25
Estudio familiar	25
Recomendación para las pruebas familiares	25
Diagnóstico diferencial	25
MEDIDAS TERAPÉUTICAS GENERALES	26
Información del paciente	26
Interrupción de los medicamentos que aumentan la actividad de la enfermedad	26




TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	26
Manejo de las crisis agudas de edema	27
Tratamiento farmacológico de crisis agudas	28
Drogas ineficaces	31
TRATAMIENTO DE ATAQUES AGUDOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA	32
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁCTICO A CORTO PLAZO	32
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁCTICO A LARGO PLAZO	33
CONSIDERACIONES REFERENTES A LAS MUJERES CON AEH	38
CONSIDERACIONES REFERENTES A TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS Y CIRUGÍA MAXILOFACIAL	38
SÍNTESIS DEL SEGUIMIENTO DE LA PERSONA USUARIA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON DEFICIENCIA DE CI-INH	40
Esquema de seguimiento	41
OFERTA DE SERVICIOS DE ENFERMERIA	42
INTERVENCIÓN DEL PROCESO EDUCATIVO DEL PROFESIONAL DE ENFERMERIA A LA PERSONA USUARIA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)	42
OFERTA DE LOS SERVICIOS DE ENFERMERÍA DURANTE LA ATENCIÓN DE LA PERSONA USUARIA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS	42
1. PROCESO DE ENFERMERÍA DIRIGIDO A LA PERSONA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO	44
2. GESTIÓN DEL CUIDADO DE ENFERMERÍA	45
2.1 Procedimientos a realizar	45
2.2. Valor clínicamente a la persona usuaria tomando en cuenta lo siguiente:	46
3. TEMÁTICAS A DESARROLLAR POR EL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA DURANTE EL PROCESO EDUCATIVO EN LA PERSONA USUARIA CON AEH:	47
3.2 Educar sobre las causas del AEH: ,	47
3.3 Explicar los síntomas y manifestaciones clínicas del AEH: ,	48
3.4 Explicar la importancia de la adherencia al tratamiento y respuesta ante ataques de AEH: ,	48
3.5 Explicar cómo reconocer posibles desencadenantes del AEH:	48
3.6 Educar sobre los cuidados del AEH en el hogar:	48
CONCLUSIONES	49
Aspectos Bioéticos y de Derechos Humanos	51
Principios de beneficencia y no maleficencia	51
Principio de justicia	51
Autonomía y consentimiento informado	52
No abandono y deber de cuidado	52
Declaración de Intereses	52
Contacto para consultas	53
Anexos	53



Anexo #1: Aval recibido por GM _____ **53**

Referencias _____ **54**

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA	Página 9 de 62
AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS	CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625

Presentación

El presente documento de normalización técnica ha sido desarrollado como herramienta estratégica para estandarizar la atención integral del angioedema en nuestra institución. Su elaboración responde a la necesidad de contar con protocolos unificados que guíen la toma de decisiones clínicas en los diferentes niveles de atención, desde las emergencias hospitalarias hasta el seguimiento especializado ambulatorio.

Esta normativa se fundamenta en tres pilares esenciales: primero, en la estructura organizativa de nuestra institución, asegurando la articulación entre los diferentes servicios involucrados; segundo, en la optimización de nuestros procesos asistenciales, estableciendo rutas claras para la atención oportuna; y tercero, en la mejor evidencia científica disponible, garantizando intervenciones seguras y efectivas.

La implementación de este protocolo permitirá a nuestra institución alcanzar tres objetivos fundamentales: en primer lugar, reducir la variabilidad en la práctica clínica, asegurando que todos nuestros profesionales cuenten con las mismas herramientas para el manejo de esta condición; en segundo término, mejorar los tiempos de respuesta ante crisis agudas, lo que puede significar la diferencia entre la vida y la muerte para nuestros pacientes; y finalmente, optimizar el uso de nuestros recursos institucionales, priorizando las intervenciones de mayor impacto clínico y costo-efectividad.

Como institución rectora de la salud en Costa Rica, reafirmamos nuestro compromiso con la atención de excelencia para todas las condiciones de salud, incluyendo aquellas de menor prevalencia, pero de gran impacto en la vida de las personas. Este documento representa un paso más en nuestro camino hacia la equidad en salud y la calidad asistencial, valores fundamentales de la CCSS.

Dr. Alexander Sánchez Cabo
Gerente Médico
Gerencia Médica



Introducción

El angioedema es una entidad clínica que involucra varias enfermedades poco frecuentes. Se define como una reacción vascular de la dermis profunda y de los tejidos subcutáneos y submucosos con dilatación localizada y aumento de permeabilidad vascular, que induce inflamación tisular (Craig et al., 2015; Lang et al., 2012) La etiología puede ser adquirida o hereditaria; un subtipo de angioedema hereditario (AEH) se debe a deficiencias del inhibidor de C1 esterasa (C1-INH) (Cicardi et al., 2014; Craig et al., 2015; Lang et al., 2012)

El AEH con deficiencia del C1-INH se hereda en un patrón genético autosómico dominante que produce una variedad de diferentes mutaciones del gen SERPING1. Estas mutaciones resultan en deficiencia del C1-INH y una regulación alterada de la síntesis de bradiquinina (Craig et al., 2015; Lang et al., 2012), lo que conduce a una inhibición deficitaria del sistema de complemento.

Los criterios clínicos para sospechar AEH con deficiencia de C1-INH incluyen: edema subcutáneo o submucoso recurrente, no pruriginoso, sin urticaria, autolimitado que generalmente dura más de 12 horas; dolor abdominal recurrente inexplicable (frecuentemente acompañado de diarrea y vómito) que se resuelve espontáneamente en 24 a 72 horas; edema en cavidad oral, laríngeo o faríngeo recurrente; o historia familiar de AEH diagnosticado (Craig et al., 2015)

La presentación clínica del AEH con deficiencia de C1-INH varía desde formas asintomáticas hasta pacientes que sufren ataques asociados con deterioro funcional, afectación de la calidad de vida y riesgo de muerte (Cicardi et al., 2014) Los síntomas pueden iniciar a cualquier edad, pero el 50% de los casos presentan su primer ataque durante la niñez o adolescencia (Craig et al., 2015) Los órganos más afectados son la piel, las vías respiratorias superiores y el tracto gastrointestinal.

Dentro del AEH con deficiencia de C1-INH se distinguen dos tipos: el tipo 1 (85% de casos), caracterizado por bajos niveles antigénicos y funcionales de C1-INH; y el tipo 2 (15%



de casos), que presenta niveles normales o elevados pero disfuncionales de C1-INH (Bowen et al., 2010; Cicardi et al., 2014)

El manejo de pacientes con AEH por deficiencia de C1-INH representa un desafío clínico debido a la complejidad de la enfermedad. Las crisis son incapacitantes, potencialmente mortales e impredecibles en cuanto a frecuencia, gravedad y localización (Lumry & Settipane, 2020) Los ataques laríngeos pueden ser fatales sin tratamiento rápido y adecuado.

Entre las opciones terapéuticas, el concentrado de C1-INH derivado del plasma humano ha demostrado ser uno de los tratamientos más eficaces y seguros, reduciendo significativamente el tiempo hasta el inicio de la mejoría y la resolución completa de los episodios agudos (Bork & Hardt, 2009; Craig et al., 2009, 2013; Farkas et al., 2007; Lang et al., 2012)

Ante esta evidencia, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) ha desarrollado un protocolo con el aporte de especialistas en inmunología y alergología. Este documento proporciona recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento del AEH, con los objetivos de: estandarizar la atención clínica, justificar la necesidad de terapias efectivas, prevenir complicaciones, reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El protocolo enfatiza que el manejo del AEH no es responsabilidad exclusiva del alergólogo o inmunólogo, sino que requiere un abordaje interdisciplinario que involucra a médicos generales, familiares, pediatras e internistas, con supervisión constante y coordinada.



Definiciones, abreviaturas y símbolos

Angioedema hereditario (AEH): Enfermedad rara de transmisión autosómica dominante caracterizada por episodios recurrentes de edema subcutáneo o submucoso, causado por deficiencia cuantitativa o cualitativa del inhibidor de C1 esterasa (C1-INH) (Bowen et al., 2010; Cicardi et al., 2014)

Se clasifica en:

- AEH tipo 1: (85% de casos) Deficiencia cuantitativa de C1-INH
- AEH tipo 2: (15% de casos) Deficiencia funcional de C1-INH con niveles normales o elevados

Bradiquinina: Mediador inflamatorio clave en la fisiopatología del AEH, cuya producción excesiva debido a la deficiencia de C1-INH provoca aumento de la permeabilidad vascular y edema (Craig et al., 2015)

Crisis de AEH: Episodio agudo caracterizado por edema en piel, tracto gastrointestinal o vías respiratorias superiores, con riesgo vital en caso de afectación laríngea (Lumry & Settippone, 2020)

Abreviaturas

Abreviatura Significado

AEH Angioedema hereditario

C1-INH Inhibidor de C1 esterasa

CCSS Caja Costarricense de Seguro Social

ECA Enzima convertidora de angiotensina

PFC Plasma fresco congelado

SERPING1 Gen que codifica el inhibidor de C1 esterasa



Símbolos

Símbolo	Componente	Función Relacionada con AEH
C1q	Subunidad q del factor 1 de complemento	Inicia vía clásica del complemento
C4	Factor 4 de complemento	Sustrato de C1-INH, niveles disminuidos en AEH
C2	Factor 2 de complemento	Participa en cascada inflamatoria

Fuente: Elaboración propia



Metodología

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica mediante búsquedas sistemáticas en bases de datos biomédicas (PubMed, Cochrane, Embase) y guías de práctica clínica internacionales, utilizando términos MeSH relacionados con *angioedema hereditario*, deficiencia de C1-INH y *manejo clínico*. La selección de evidencia se basó en los principios de Medicina Basada en Evidencia (MBE), priorizando revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y consensos de expertos publicados hasta la fecha de cierre del documento.

La evidencia recopilada fue clasificada tomando en cuenta la calidad de la evidencia y la aplicabilidad clínica al contexto de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)

El proceso de validación y revisión técnica, se realizó mediante una encuesta vía Microsoft Forms, basado en la escala de Delphi modificada, para disminuir el tiempo de validación. Los expertos evaluaron cada recomendación según si es muy adecuada, adecuada, poco adecuada, en desacuerdo y las justificaciones técnicas basadas en evidencia para tomarlos en cuenta en la revisión del documento normativo.

Referencias normativas

Normas internacionales

Origen	Norma	Relevancia para el AEH
ONU	<i>Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948)</i>	Reconoce el derecho a la salud (Art. 25) y la no discriminación por condiciones de salud, aplicable a enfermedades raras como el AEH.
OEA	<i>Declaración Americana de Derechos y Deberes del Hombre (1948)</i>	Establece el derecho a la protección de la salud (Art. XI), incluyendo acceso a tratamientos especializados.



OEA	<i>Convención Americana de Derechos Humanos (1969)</i>	Obliga a los Estados a garantizar atención médica sin discriminación (Art. 26), relevante para pacientes con AEH que requieren terapias de alto costo.
		<i>-Constitución Política de Costa Rica, 1949</i>
		<i>-Ley de Derechos y Deberes de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud Pública y Privada, Ley N° 8239. 2002</i>
Nacional		<i>-Reglamento de la Ley de derechos y deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados, Ley N° 3261. 2005.</i>
		<i>-Traslado aéreo de pacientes en estado crítico de salud y egresos a comunidades de difícil acceso del año 2016. Gerencia Administrativa. Dirección de Servicios Institucionales-Area de Servicios Generales, CCSS.</i>
Normativas institucionales e inter-institucionales		<i>-Ley Constitutiva de la Caja Costarricense de Seguro Social. 1943.</i>
		<i>-Reglamento del Seguro de Salud. 2010.</i>
		<i>-Plan Estratégico Institucional 2019-2022</i>
		<i>-Reglamento del Consentimiento Informado en la Práctica Asistencial en la Caja Costarricense De Seguro Social, 2012.</i>



*(Farmacoepidemiología, CCSS) | Determina
disponibilidad de terapias para AEH (ej.: concentrado de
C1-INH, icatibant)*

Fuente: Elaboración propia (2025)

Alcance y campo de aplicación

El presente protocolo tiene como objetivo principal establecer recomendaciones clínicas estandarizadas para el diagnóstico, manejo agudo y tratamiento profiláctico del angioedema hereditario (AEH) en la población adulta y pediátrica atendida por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) Su desarrollo responde a la necesidad de contar con directrices claras y basadas en evidencia para el abordaje de esta condición de baja prevalencia, pero de alto impacto clínico.

El protocolo está dirigido específicamente al personal médico que brinda atención directa a pacientes en los diferentes niveles del sistema de salud. En el primer nivel de atención, está orientado a médicos generales y de familia, quienes juegan un papel crucial en la sospecha diagnóstica inicial y el proceso de referencia. Para el segundo nivel, proporciona guías de actuación para médicos de emergencias, internistas y pediatras que deben enfrentar situaciones agudas. En el tercer nivel, ofrece pautas especializadas para alergólogos e inmunólogos responsables del diagnóstico definitivo y el manejo a largo plazo.

El documento se enfoca particularmente en el manejo clínico de pacientes con AEH tipos 1 y 2 por deficiencia de C1-INH, estableciendo algoritmos para el diagnóstico diferencial, el tratamiento de crisis agudas (incluyendo las potencialmente mortales como el edema laríngeo) y las estrategias de profilaxis. Incluye además recomendaciones para situaciones especiales como el manejo odontológico de pacientes con AEH.

Es importante destacar que este protocolo tiene un carácter estrictamente clínico. Su ámbito de aplicación se limita a la atención directa de pacientes y no está diseñado para ser utilizado como referencia en procesos administrativos, auditorías, decisiones de



financiamiento o situaciones legales. Tampoco cubre otras formas de angioedema no hereditario ni aborda aspectos relacionados con la adquisición o distribución de medicamentos.

La elaboración de este alcance se ha realizado siguiendo los lineamientos metodológicos establecidos por el National Institute for Clinical Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y el Manual Cochrane, con el fin de garantizar que las recomendaciones sean específicas, aplicables y basadas en la mejor evidencia disponible. El documento busca principalmente optimizar la calidad de la atención clínica, reducir la variabilidad en la práctica médica y mejorar los resultados en salud para los pacientes con AEH dentro del sistema de la CCSS.

Objetivos

General

Normalizar las indicaciones clínicas estandarizadas para el diagnóstico, manejo agudo y profiláctico del Angioedema Hereditario (AEH) en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), mediante la definición de procesos de atención, rutas terapéuticas y mecanismos de educación sanitaria, con el fin de garantizar la atención oportuna, reducir el riesgo de mortalidad y optimizar la calidad de vida de los pacientes.

Específicos

1. Establecer los criterios clínicos y bioquímicos estandarizados (cómo: detallando las pruebas de laboratorio de C1-INH, C4 y C1q) para asegurar la identificación precisa y la clasificación oportuna del AEH y diferenciarlo de otros angioedemas.
2. Unificar las indicaciones de manejo farmacológico y no farmacológico para las crisis agudas de AEH, incluyendo el edema laríngeo (cómo: definiendo las terapias de primera línea y las intervenciones de emergencia) con el fin de reducir el tiempo de respuesta institucional y la tasa de complicaciones potencialmente mortales.



3. Definir el esquema terapéutico y el flujo logístico institucional (cómo: estandarizando el uso de concentrado de C1-INH, icatibant y las estrategias profilácticas) para asegurar la disponibilidad oportuna y el acceso equitativo a los tratamientos específicos en todos los niveles de atención de la CCSS. Garantizar acceso a tratamientos específicos según el tipo de AEH (deficiencia de C1-INH tipo 1 o 2)

4. Capacitar a los pacientes, familiares y al personal de salud en el reconocimiento temprano de síntomas y la autogestión de la enfermedad (cómo: implementando el proceso educativo de enfermería y un plan de acción personal) para fomentar la adherencia terapéutica y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.


Población diana

Personas usuarias de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) de población adulta y pediátrica con diagnóstico confirmado o alta sospecha de Angioedema Hereditario (AEH) por deficiencia de C1 inhibidor (C1-INH), tipos 1 y 2. El protocolo se enfoca en el manejo de AEH por deficiencia de C1-INH. Por lo tanto, se excluyen de la aplicación directa de este PAC:

1. Pacientes con otras formas de angioedema no hereditario (ej., angioedema inducido por inhibidores de la ECA, angioedema alérgico o adquirido)
2. Pacientes con AEH con función de C1-INH normal (anteriormente tipo III)

Personal que interviene

Los directores médicos de Hospitales Nacionales y especializados, Regionales y periféricos, jefaturas de servicios de pediatría, medicina interna y emergencias. Alergólogos/Inmunólogos Clínicos: Responsables del diagnóstico definitivo, definición del plan terapéutico individualizado (agudo y profiláctico a largo plazo), y seguimiento especializado. Médicos especialistas en emergencias, Medicina Interna, Médicos especialistas en pediatría encargados del diagnóstico, manejo agudo y toma de decisiones terapéuticas.

	<p>CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p>Página 19 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p>PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p>CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

Médicos generales, personal de enfermería, laboratorio clínico, Servicios Farmacéuticos y otro personal de apoyo.

Contenido

Este protocolo establece recomendaciones clínicas específicas para el diagnóstico, manejo agudo y tratamiento profiláctico del angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos dentro del sistema de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)

DEFINICIÓN DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El AEH es una enfermedad genética rara, de curso grave y potencialmente letal. Se manifiesta clínicamente por episodios espontáneos de edemas dolorosos con frecuencia impredecible. A pesar de ser una enfermedad grave, invalidante y en algunos casos letal, el uso de las nuevas opciones terapéuticas mejora radicalmente la calidad de vida de estos pacientes permitiéndoles tener control sobre la enfermedad y reducción de complicaciones (Busse & Christiansen, 2020)

El edema del AEH es, a diferencia del angioedema alérgico, causado predominantemente por la deficiencia o disfunción de la proteína plasmática CI inhibidor esterasa (CI-INH) En consecuencia, al carecerse de su función reguladora normal, se desencadena una acción descontrolada de la calicreína con excesiva producción de bradicinina. Ésta última es el mediador químico más importante de los ataques de angioedema y produce un aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de líquidos a los tejidos circundantes. (Aygoren-Pursun, Magerl, Maetzel, & Maurer, 2018)

EPIDEMIOLOGÍA

El AEH presenta una prevalencia estimada de entre 1 en 10 000 hasta 1 en 50 000 habitantes (Cicardi et al., 2014) y se transmite de forma autosómica dominante, aunque la ausencia de historia familiar no descarta un diagnóstico de AEH pues se ha comprobado que hasta 25 % de los casos corresponden a una mutación espontánea del gen de CI-INH en



el momento de la concepción (mutación de novo) Estos pacientes pueden transmitir el gen defectuoso a su descendencia (Agostoni et al., 2004; AygorenPursun et al., 2018)

Tanto el AEH tipo I como el tipo II ocurren por anomalías en el cromosoma 11, afectan ambos sexos por igual sin diferencias de etnias o predominancia por zonas geográficas y se presentan con mayor frecuencia en la infancia con síntomas que se agravan durante la adolescencia. Por otro lado, el anteriormente denominado AEH tipo III (AEH con función CI-INH normal) se atribuyó a mutaciones en el cromosoma 5 y es más común en mujeres, justificado por el hecho de que los estrógenos aumentan la transcripción del factor XII, no encontrándose relación con la raza. (Bafunno et al., 2018); (Germenis & Speletas, 2016); (Morcavallo et al., 2016)

Muy recientemente, se han identificado cuatro mutaciones genéticas en pacientes con AEH y niveles o funciones normales de CI-INH en componentes clave no-CI-INH del sistema de calicreína cinina, incluyendo factor XII (FXII), angiopoyetina 1 (ANGPTI), plasminógeno (PLG) y cininógeno 1 (KNGI) Por esta razón, la nomenclatura de AEH tipo III ya no se utiliza y se reemplaza por definiciones de consenso precisas más recientes, en parte debido al reconocimiento de que han surgido muchos casos de AEH asociados con mutaciones genéticas no SERPINGI (figura 1) (Proper, Lavery, & Bernstein, 2020)

El AEH se encuentra frecuentemente subdiagnosticado o inadecuadamente diagnosticado debido a su baja prevalencia y la sintomatología similar a otras entidades más comunes. La persona usuaria suele ser tratada ineficazmente y en forma tardía hasta finalmente obtener un diagnóstico correcto. Sin embargo, el paradigma actual de tratamiento proporciona la ruta hacia una vida normal y se anticipa que, con el cuidado adecuado, la persona usuaria con AEH pueden dejar de experimentar la carga esta enfermedad catastrófica (Busse & Christiansen, 2020)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, el AEH se manifiesta con edemas recurrentes en mucosas y tejido subcutáneo de abdomen, extremidades, rostro, tracto gastrointestinal, vías aéreas



superiores y región urogenital, los cuales son comúnmente dolorosos y de frecuencia impredecibles. (Bova et al., 2018)

El edema laríngeo es la manifestación de mayor gravedad, porque puede causar obstrucción de las vías áreas superiores, provocando la muerte por asfixia. De forma que los episodios laríngeos deben ser tratados con urgencia con los medicamentos apropiados. Se estima que más de 50 % de la persona usuaria tendrá un ataque laríngeo durante su vida. Históricamente la mortalidad a causa de los edemas laríngeos ascendía a 30 % en pacientes no tratados. (K. Bork, Hardt, & Witzke, 2012)

La persona usuaria con AEH en más de 80% de los casos presentan crisis abdominales dolorosas, acompañadas habitualmente por vómitos, diarrea y en ocasiones síntomas de hipovolemia. Aproximadamente un tercio de la persona usuaria de AEH no diagnosticados suele ser sometido a cirugías innecesarias durante un episodio abdominal, ya que los síntomas mimetizan un abdomen agudo, siendo confundidos con apendicitis u otra emergencia quirúrgica. (K. Bork, Staubach, Eckardt, & Hardt, 2006)

Los edemas faciales, de manos, de pies y de otras partes blandas asocian dolor y desfiguración. De manera habitual, se presenta afectación de más de una zona corporal. Previo a los episodios, la persona usuaria percibe una sensación de "tirantez", localizada en la región que estará posteriormente afectada. Este fenómeno ocurre entre 30 min a varias horas antes del ataque. En algunos casos, esta sensación puede ser percibida unas 12 a 24 horas antes de empezar la crisis. Se describe una erupción cutánea eritematosa no pruriginosa tanto antes como durante un ataque en cerca de 25% de la persona usuaria. La duración media de las crisis va de entre 24 a 72 horas, sin embargo, algunas pueden durar hasta 5 días o más. La mayoría de la persona usuaria sufren su primer ataque durante la infancia o la adolescencia (Patel & Pongracic, 2019)

Como factores desencadenantes de las crisis agudas se han citado ansiedad, estrés, traumatismos menores, menstruación, intervenciones médico-quirúrgicas, odontológicas, enfermedades agudas leves como cuadros gripales. También se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los medicamentos derivados



de estrógenos pueden aumentar la frecuencia y la severidad de los episodios como la terapia de reemplazo hormonal y los anticonceptivos orales. Con todo, un alto porcentaje de los ataques se producen de manera espontánea sin un desencadenante aparente (Bova et al., 2018)

La frecuencia y gravedad de los episodios varía notablemente entre la persona usuaria y aún para el mismo paciente a lo largo de su vida. Las manifestaciones son altamente individuales y difieren inclusive entre parientes directos. La persona usuaria no tratados tienen en promedio un episodio cada 7 a 14 días, con una frecuencia que oscila entre casi asintomáticos a episodios cada 3 días (Caballero et al., 2014)

PRONÓSTICO

La mortalidad debida al AEH ha disminuido en los últimos años debido a las mejoras en el diagnóstico de la patología y a la disponibilidad de medicamentos más eficaces. La causa de muerte es prácticamente siempre asfixia debido al edema laríngeo (K. Bork et al., 2012) La persona usuaria no diagnosticados que desarrollan edema de las vías respiratorias superiores de una manera inesperada corren un mayor riesgo. Si se conoce el diagnóstico y por lo tanto el riesgo que representa, se pueden tomar medidas preventivas adecuadas, particularmente en forma de información detallada sobre la enfermedad y especialmente sobre los síntomas iniciales del edema, factores desencadenantes y medidas de emergencia (Busse et al., 2021)

La persona usuaria con AEH habitualmente se ven afectados asimismo por deficiencias graves en su vida diaria y profesional, lo que puede mejorarse significativamente mediante un tratamiento adecuado y eficaz de los síntomas y también con el tratamiento profiláctico (Lumry et al., 2010)



DIAGNÓSTICO

Métodos de diagnóstico bioquímico

Las pruebas de laboratorio en plasma incluyen los siguientes parámetros en el caso de la sospecha clínica de AEH (figura 1) (Patel & Pongracic, 2019):

Actividad de CI-INH

Concentración de CI-INH

Concentración de C4

Nivel de Clq

Los primeros tres valores se encuentran reducidos en el plasma en pacientes con AEH tipo I durante un ataque y en intervalos asintomáticos. Los valores inferiores a 50 % para la actividad de CI-INH e inferiores a 50% para la concentración de CI-INH en comparación con lo normal son evidencia de deficiencia de CI-INH. En casos aislados, los niveles plasmáticos de C4 pueden ser normales y en 2 % de los casos son normales entre los episodios de angioedema (Konrad Bork et al., 2019; Bowen et al., 2010) En el AEH tipo II, la actividad CI-INH y C4 se reducen permanentemente mientras que la concentración de CI-INH es normal o incluso elevada. Una prueba de detección con sólo uno de los tres parámetros mencionados no puede demostrar ni excluir AEH (Konrad Bork et al., 2019)

En cuanto a la determinación de Clq, es muy importante pues permite la diferenciación entre AEH y angioedema secundario o adquirido. La deficiencia adquirida del CI-INH se caracteriza por bajas concentraciones de Clq, en tanto que en el AEH la concentración de Clq es normal (Patel & Pongracic, 2019)

El AEH tipo I explica 85 % de casos y el de tipo II comporta 15 %. El diagnóstico de AEH tipo I o tipo II se establece sobre la base de (Busse & Christiansen, 2020; Farkas, Martinez-Saguer, et al., 2017):

Edema periférico recurrente de la piel o crisis de dolor abdominal o edema laríngeo

Hallazgos de laboratorio asociados, es decir, la reducción de la actividad de CI-INH con o sin concentración plasmática reducida de CI-INH

Cuando corresponda, una historia familiar positiva (aunque esta sería negativa en el caso de mutaciones de novo)

Recomendación diagnóstica

La actividad CI-INH y la concentración de CI-INH, C4 y Clq deben determinarse mediante pruebas de laboratorio en todos los casos sospechosos de AEH. En caso de niveles patológicos, se deben realizar pruebas de seguimiento.

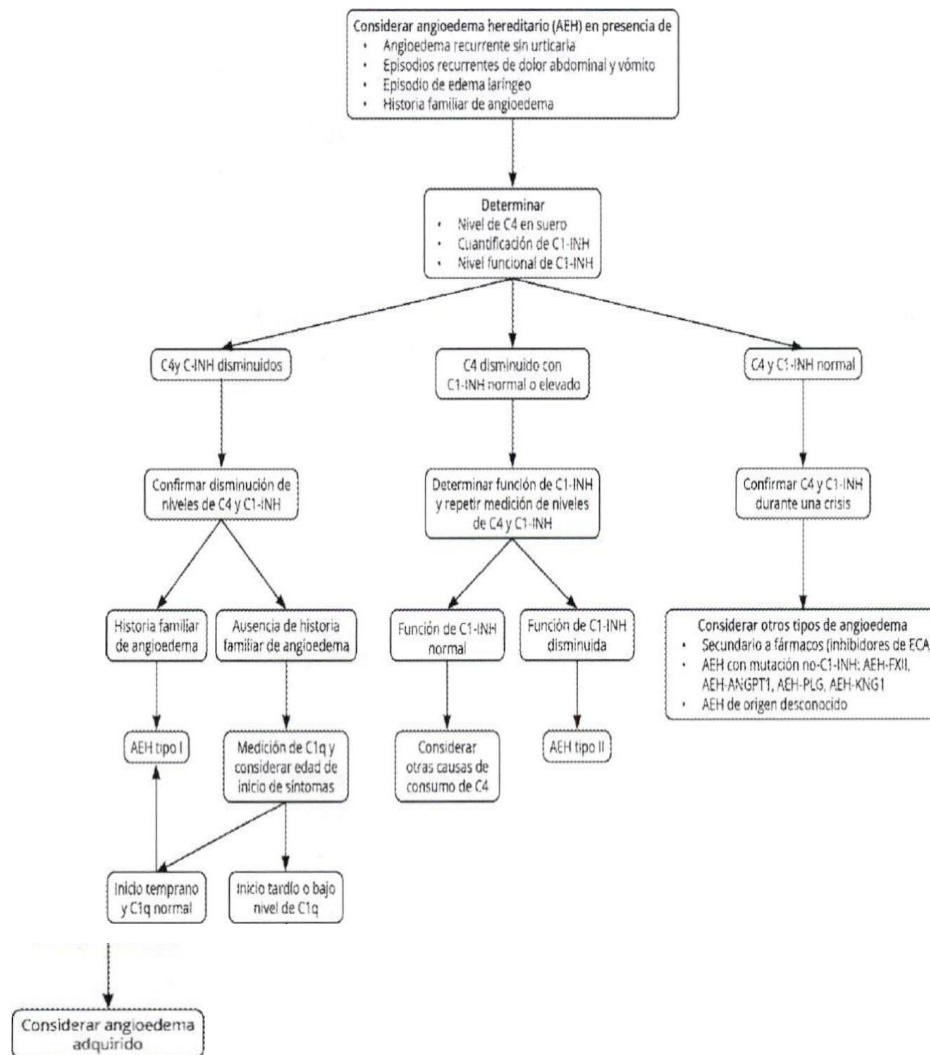




Figura 1: Algoritmo diagnóstico de angioedema hereditario. CI inhibidor de esterasa (CI-INH), factor XII (FXII), angiopoyetina 1 (ANGPT1), plasminógeno (PLG), cininógeno 1 (KNGI) (Proper et al., 2020)

Pruebas de diagnóstico genético

En el caso de hallazgos clínicos y de laboratorio inequívocos, las pruebas genéticas para AEH son innecesarias. Sin embargo, se recomienda considerarlas cuando no es posible un diagnóstico preciso debido a resultados contradictorios de las pruebas plasmáticas. Por ejemplo, actividad de CI-INH entre 50 y 70 % en presencia de los síntomas correspondientes (Bova et al., 2018)

Estudio familiar

Se requiere el análisis de familiares de sangre para los tres primeros parámetros mencionados anteriormente. Es de particular importancia ya que puede ayudar a evitar casos de asfixia en pacientes no diagnosticados. No obstante, debe señalarse que las nuevas mutaciones de CI-INH son posibles, en cuyo caso los padres y hermanos exhiben parámetros plasmáticos normales (Konrad Bork et al., 2019)

Recomendación para las pruebas familiares

En el caso de deficiencia probada de CI-INH, todos los miembros de la familia relacionados por sangre deben hacerse la prueba de CI-INH.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye angioedema adquirido debido a deficiencia no familiar de CI-INH, enfermedades linfoproliferativas o autoinmunes subyacentes (en donde la concentración de Clq a menudo se halla reducida y en algunos casos existen autoanticuerpos contra CI-INH), así como tipos de AEH con CI-INH normal y C4 normal, cuyo diagnóstico es sólo posible utilizando pruebas genéticas. Los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen urticaria crónica y angioedema mediado por inhibidores de la ECA. Los



ataques abdominales de AEH pueden diagnosticarse erróneamente como apendicitis (Bova et al., 2018; Busse & Christiansen, 2020)

MEDIDAS TERAPÉUTICAS GENERALES

Los objetivos del tratamiento incluyen prevenir la asfixia, prevenir las crisis o reducir la actividad de la enfermedad (frecuencia, gravedad y duración de los ataques) y, como resultado, normalizar la calidad de vida.

Información del paciente

Debido a los síntomas graves, es obligatorio proporcionar a la persona usuaria información detallada sobre los síntomas, en particular los síntomas iniciales de edema laríngeo, así como los factores desencadenantes de las crisis. Asimismo, los miembros de la familia deben ser informados sobre la enfermedad y las medidas necesarias a adoptar. La persona usuaria afectados deben portar siempre un documento o epicrisis con el diagnóstico y las indicaciones de manejo médico de emergencia. El paciente y su enfermedad deben ser conocidos en el hospital más cercano. En el caso de los escolares, se debe informar a los profesores sobre el hecho de que pueden producirse crisis, cómo se manifiestan y qué medidas deben tomarse. Esta información debe proporcionarse por escrito (Busse et al., 2021)

Interrupción de los medicamentos que aumentan la actividad de la enfermedad

Los estrógenos (anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal) e inhibidores de la ECA puede aumentar significativamente la frecuencia y gravedad de las manifestaciones en pacientes con AEH, por lo cual deben evitarse (Konrad Bork et al., 2019)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hay esencialmente dos estrategias terapéuticas diferentes que se utilizan: terapia a demanda (los ataques son tratados tan pronto como se hacen evidentes para el paciente) y tratamiento profiláctico a largo plazo con el fin de prevenir las crisis. La administración



temprana de medicamentos bajo demanda promueve la resolución temprana de los edemas. Dado que los ataques pueden ocurrir a pesar de las medidas profilácticas, toda persona usuaria debe tener acceso a medicamentos a demanda. La terapia a demanda para ataques agudos se considera particularmente apropiada en pacientes con ataques raros. Tiene la ventaja de que estos pacientes pueden manejarse con menos medicamentos en comparación con el tratamiento profiláctico prolongado (Busse et al., 2021)

Manejo de las crisis agudas de edema

La gravedad de los ataques va desde leves hasta mortales. No siempre es posible predecir cuán grave será un ataque a partir de los síntomas iniciales. El edema leve de las manos y los pies no requiere necesariamente tratamiento si afecta solo a un dedo o a la parte posterior de la mano. En general, el edema de las manos o los pies puede conducir a un deterioro ocupacional masivo y discapacidad, dependiendo del tipo de ocupación. Esto debe tenerse en cuenta al establecer la indicación para el tratamiento. La administración temprana de la medicación bajo demanda reduce la gravedad y la duración de los ataques de manera eficaz (K. Bork, Meng, Staubach, & Hardt, 2005)

El edema facial en AEH siempre debe tratarse. La mayoría de los ataques abdominales son tan dolorosos que es necesario el tratamiento farmacológico con la medicación bajo demanda. La persona usuaria con angioedema faríngeo o laríngeo siempre constituyen una emergencia debido al peligro inminente de asfixia y deben ser tratados y monitoreados inmediatamente en el hospital más cercano. El tratamiento del edema laríngeo en el entorno de AEH depende de cuán avanzado sea el mismo. En caso de dificultad respiratoria potencialmente mortal, debe llevarse a cabo una intubación inmediata, o en situaciones de emergencia extremas, se debe realizar la cricotiroidectomía o la traqueotomía. Cualquiera que sea el caso, el tratamiento inmediato para crisis agudas con concentrado de CI-INH, icatibant o ecalantida es la terapia farmacológica de primera elección. (T. Craig et al., 2015)




Tratamiento farmacológico de crisis agudas

- **Concentrado de CI-INH**

La administración del concentrado de CI-INH consiste en la sustitución de la proteína deficiente o disfuncional durante la crisis, lo que restaura el control inhibitorio de la cascada de calicreína cinina. El tratamiento con este concentrado debe iniciarse lo antes posible, en una etapa temprana del ataque. (T. craig et al., 2015)

El concentrado de CI-INH humano (nombre comercial Berinert[®]) ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de las manifestaciones agudas, en especial de las crisis abdominales y del edema laríngeo (Craig et al., 2013) A dosis de 20 UI/kg de peso corporal, este medicamento mejora de los síntomas en promedio después de 30 min, independientemente de la gravedad del edema en la región facial o abdominal. Las presentaciones de 500 UI y 1500 UI están aprobados en Europa y Estados Unidos de América para el tratamiento de ataques en AEH tipo I y II en adultos, adolescentes y niños (Craig et al., 2009) Según varios estudios, 500 UI fueron altamente eficaces en la gran mayoría de la persona usuaria, aunque algunos pacientes requirieron 1000 UI. La dosis recomendada del fármaco es 20 UI/kg por vía intravenosa para tratar el angioedema en la región de la cabeza o el cuello, tanto en población pediátrica como en adultos. En el caso de crisis abdominales, se puede seleccionar una dosis inicial más baja de 500 UI o 1000 UI. La recurrencia a corto plazo de los síntomas después de una inyección es prácticamente inexistente con el tratamiento de concentrado CI-INH. (Farkas et al., 2007)

El perfil de seguridad del concentrado CI-IHN es extremadamente favorable. Se han observado reacciones anafilácticas en casos extremadamente raros. Se ha notificado un aumento inesperado de la actividad de la enfermedad en el caso de la administración frecuente de concentrado CI-INH en el tratamiento a largo plazo en algunos pacientes (K. Bork & Hardt, 2009) No se ha observado la transmisión de virus, pero al igual que en toda persona usuaria que recibe derivados plasmáticos, se recomienda la inmunización contra el virus de hepatitis B. (T. Craig et al., 2015)

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 29 de 62</p>
<p>ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

- **Conestat alfa**

Conestat alfa (nombre comercial Ruconest¹) es un inhibidor humano recombinante CI desarrollado para el tratamiento de crisis de AEH. Es producido por tecnología de ADN recombinante en la leche de conejos transgénicos. Es altamente eficaz para las crisis agudas. (Zuraw et al., 2010)

Está aprobado en Europa únicamente para su uso en adolescentes y adultos y también se encuentra aprobado para la autoadministración. Se inyecta por vía intravenosa. Según el fabricante, los adultos de hasta 84 kg de peso reciben 50 UI/kg y los adultos con mayor peso corporal reciben 4200 UI (dos viales, cada uno reconstituido en agua estéril de 14 mL). (Riedl et al., 2014)

Su perfil de seguridad es altamente favorable según la experiencia hasta la fecha. El efecto secundario más común es la cefalea. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo contraindica en pacientes con alergia conocida o sospechosa a los conejos. (Moldovan et al., 2012)

- **Icatibant**

Icatibant (nombre comercial Firazyr[®]) es un decapeptido sintético con una estructura similar a la de la bradisinina, que antagoniza la unión de esta al receptor de bradisinina B2. Icatibant se inyecta por vía subcutánea y es eficaz en ataques agudos de AEH, incluyendo edema laríngeo, edemas cutáneos y crisis abdominales (Maurer et al., 2013) Presenta según los estudios recurrencia de los edemas después de 6 horas o más de la inyección (fenómeno de rebote) en aproximadamente 10 % de las crisis tratadas. Este fármaco se encuentra aprobado para el tratamiento sintomático de ataques agudos de AEH en adultos, adolescentes y niños. Este medicamento ha sido aprobado también para auto inyección por pacientes para autotratamiento en el hogar. (Cicardi, Banerji, et al., 2010)

Una jeringa precargada de 3 mL contiene 30 mg de icatibant, la dosis aprobada para adultos. Una sola dosis suele ser suficiente para el control de la crisis. En caso de alivio insuficiente o recurrencia de los síntomas, se puede administrar una segunda inyección 6 horas más tarde. Si el alivio sigue siendo insuficiente o los síntomas se repiten después de



la segunda inyección, se puede administrar una tercera inyección después de otras 6 horas. La dosis máxima dentro de 24 horas es de tres inyecciones subcutáneas de 30 mg. (Lumry et al., 2011) En el caso de los niños, la dosis se ajusta de acuerdo con el peso. No se puede indicar ninguna pauta posológica en niños menores de 12 años o que pesen menos de 12 kg porque la seguridad y eficacia en este grupo no ha sido establecida. Para niños mayores de 2 años, se recomienda el siguiente esquema de dosificación de acuerdo con el peso corporal. (cuadro 1):


Cuadro 1: Pauta posológica de Icatibant para pacientes pediátricos y adolescentes (2-17 años)

Peso corporal	Dosis (inyección)
12 kg a 25 kg	10 mg (1,0 ml}
26 kg a 40kg	15mg (1,5ml)
41 kg a 50 kg	20 mg (2,0 ml)
kg a 55 kg	25mg (2,5ml)
65 kg	30 mg (3,0 ml)

Tomado de: (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 2013)

Se recomienda la aplicación temprana de Icatibant en las crisis agudas. La mejora inicial generalmente comienza entre 30 a 60 min después de la inyección Lumry et al., 2011)

Según la experiencia hasta la fecha, el perfil de seguridad de Icatibant es altamente favorable. Es común que en el lugar de la inyección ocurra eritema, formación de úlceras

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 31 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">Código: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

y dolor ardoroso. Los efectos secundarios sistémicos incluyen fatiga y sensación de debilidad. (Farkas, Reshef, et al., 2017)

- **Ecalantida**

Ecalantida (nombre comercial Kalbitor®) es un inhibidor directo y reversible de la calicreína con efectividad probada en AEH. Se encuentra disponible para terapia a demanda en pacientes con AEH de 12 años o más. La dosis recomendada es de 30 mg por vía subcutánea (Bowen et al., 2010; Cicardi, Levy, et al., 2010) Dado que se notificó anafilaxia en el 3,5 % de la persona usuaria, el medicamento solo puede ser administrado por un profesional de la salud en un entorno con el apoyo médico adecuado. (Bowen et al., 2010; T. J. Craig et al., 2015)

- **Plasma fresco congelado**

Debido a su contenido CI-INH, el plasma fresco congelado (PFC) también es eficaz en ataques agudos de AEH. Sin embargo, no hay estudios controlados al respecto, sino más bien una serie de observaciones individuales de la eficacia de 500 mL de PFC. Además de los factores de coagulación, el PFC contiene proteínas del sistema de calicreína cinina, lo que significa que más bradiquinina puede ser producida, lo que potencialmente conduce a un empeoramiento de los ataques agudos (Prematta, Gibbs, Pratt, Stoughton, & Craig, 2007) Además, el PFC no está desactivado por virus. Por estas razones, el uso de PFC en crisis de AEH sólo debe considerarse si no se dispone de ninguno de los medicamentos antes mencionados (T. Craig et al., 2015) En el caso pediátrico, la dosis de PFC es de 10-15 mL/kg de peso corporal. (Ayala Vilorio, González Torres, & Tarud, 2017; Gómez-Rodulfo, López, Herrero-Morín, Rodríguez García, & Guerra, 2009)

Drogas ineficaces

Los corticosteroides, los antihistamínicos, la adrenalina y sus derivados no son eficaces en las crisis de AEH. Los andrógenos y el ácido tranexámico no son idóneos para el tratamiento de ataques agudos debido a su retraso en el inicio de la acción. (Konrad Bork | et al., 2019)



TRATAMIENTO DE ATAQUES AGUDOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El concentrado de CI-INH humano es el agente más seguro para el tratamiento de ataques agudos durante el embarazo y la lactancia, como se demostró en varios estudios observacionales (Czaller et al., 2010; Martinez-Saguer et al., 2010) Icatibant hasta la fecha no se ha recomendado para el tratamiento de ataques agudos en el embarazo, pese a varios estudios de caso. Tampoco se conoce si este fármaco pasa a la leche materna (Kaminsky, Kelbel, Ansary, & Craig, 2017) Todavía no hay datos sobre el uso de conestat alfa en embarazo y lactancia por lo que no se recomienda su uso durante dichos periodos. (Konrad Bork et al., 2019)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁCTICO A CORTO PLAZO

Siempre que sea posible, la persona usuaria con AEH deben recibir concentrado de CI-INH para profilaxis a corto plazo como mínimo 1 hora antes de todas las intervenciones asociadas con efectos mecánicos en las vías respiratorias, cabeza y cuello y digestivas superiores, por ejemplo, cirugía dental, extracciones dentales, otros procedimientos quirúrgicos en la boca y el área de la garganta, además de la intubación. Cuando se utiliza Berinert®, el fabricante recomienda la administración de 1000 UI para adultos y 15-30 UI/kg de peso corporal para niños y adolescentes dentro de las 6 horas antes de la cirugía. Dado que no todas las crisis se pueden evitar a pesar de la profilaxis a corto plazo, se debe disponer de más medicamento durante las 24 horas posteriores. (Busse et al., 2021)

A continuación, se indican las dosis para población adulta de otros medicamentos que han sido empleados en profilaxis a corto plazo. (Gómez-Rodulfo et al., 2009):

- ✓ Panazol: 600 mg/día, 5-7 días antes de la intervención a 2-3 días después.
- ✓ Estanozolol: 6 mg/día, 5-7 días antes de la intervención a 2-3 días después.
- ✓ Ácido tranexámico: 20-40 mg/kg/día, 2-3 dosis (máximo 3 g/día), 5-7 días antes de la intervención a 2-3 días después.



Dados los múltiples y serios efectos adversos de los andrógenos atenuados y los antifibrinolíticos en la población pediátrica, no se recomienda el empleo de dichos fármacos en niños y se prefiere la administración de concentrado de CI-INH para la profilaxis a corto plazo. (Pancholy & Craig, 2019)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILÁCTICO A LARGO PLAZO

La profilaxis a largo plazo se indica solamente para aquella persona usuaria que presentan más de 12 crisis al año o más de 24 días de síntomas persistentes, de acuerdo con lo que mencionan los lineamientos internacionales. La decisión de empezar este tipo de terapias dependerá de la evolución clínica individual. (Konrad Bork et al., 2019)

- **Concentrado CI-INH**

El concentrado CI-INH se puede utilizar también para la profilaxis a largo plazo con un éxito considerable en cuanto a la reducción de las crisis y buenos resultados con respecto a eficacia y seguridad. En adultos, se recomienda colocar 500 UI de concentrado CI-INH dos veces por semana (Bowen et al., 2010) En niños se indica 500 UI cada 3-5 días. (Gómez-Rodulfo et al., 2009)

En algunos pacientes con inyecciones frecuentes de concentrado CI-INH, incluyendo aquellos bajo profilaxis a largo plazo, se ha observado un aumento en la actividad de la enfermedad, indicado por un mayor número de ataques, mayores requisitos de concentrado CI-INH y/o la aparición de ataques en múltiples sitios y de rápido desarrollo. (K. Bork & Witzke, 1989)

La mayoría de la persona usuaria que se someten a profilaxis a largo plazo con concentrado CI-INH se inyectan el medicamento ellos mismos o dejan que un familiar o empleado de una empresa comercial de cuidado en el hogar realice la inyección. La persona usuaria debe estar adaptado y capacitado para este tipo de tratamiento que implica múltiples inyecciones intravenosas. También se requieren controles de seguimiento regulares, al menos una vez al año, para revisar la eficacia del medicamento



y evaluar si es necesario continuar la profilaxis a largo plazo o si se puede hacer el cambio a la terapia bajo demanda. (Levi, Choi, Picavet, & Hack, 2006)

- **Andrógenos atenuados**


Los andrógenos atenuados se han utilizado para la profilaxis a largo plazo desde 1976 y existen muchos datos sobre su eficacia y seguridad (Gelfand, Sherins, Alling, & Frank, 1976) Los que se utilizan en la actualidad para AEH son danazol, estanozolol y oxandrolona. La dosis máxima a largo plazo de danazol es de 200 mg/día por vía oral (K. Bork, Bygum, & Hardt, 2008) y de estanozolol 2 mg/dL (Bowen et al., 2010) Sin embargo, no toda la persona usuaria responde al tratamiento con andrógenos y su eficacia puede disminuir después de varios años (Füst, Farkas, Csuka, Varga, & Bork, 2011) Los efectos secundarios incluyen aumento de peso, trastornos menstruales y virilización en las mujeres, hepatotoxicidad, depresión, hipertensión arterial y cistitis hemorrágica (Cicardi, Castelli, Zingale, & Agostoni, 1997) Casos aislados de adenoma y carcinoma hepatocelular han sido reportados (K. Bork & Schneiders, 2002; Bowen et al., 2010) Un estudio observacional a largo plazo encontró que sólo 21 % de la persona usuaria en terapia con danazol estaban libres de efectos secundarios y aproximadamente un tercio de los pacientes suspendió el tratamiento debido a efectos adversos (K. Bork et al., 2008) Por tanto, la indicación para la profilaxis farmacológica a largo plazo con danazol debe tener en cuenta los riesgos del tratamiento androgénico y la situación personal del paciente.

El monitoreo periódico de la persona usuaria en terapia crónica con danazol debe incluir. (Konrad Bork et al., 2019; T. craig et al., 2015):

1. Antes del tratamiento y a intervalos de 6 meses: monitoreo de la presión arterial y pruebas de laboratorio que incluyen hemoglobina, enzimas hepáticas, niveles de lípidos, glucosa, creatinina quinasa, análisis urinarios y pruebas de función tiroidea.

2. Cada 12 meses: alfafetoproteína y ecografía hepática.

La dosis diaria de danazol en adultos es de 200 mg o menos por día, con ajuste individual de la dosis hasta que se alcance la dosis más baja posible en que se suprimen los

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 35 de 62</p>
<p>ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">Código: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>


síntomas (T. Craig et al., 2015) En pediatría, no es recomendable emplear andrógenos atenuados porque provocan cierre prematuro de las líneas de crecimiento y complicaciones hormonales importantes, como por ejemplo virilización de genitales femeninos. (Pancholy & Craig, 2019)

El danazol está contraindicado durante el embarazo (pues es posible la virilización del feto femenino), lactancia, infancia, porfiria, insuficiencia cardiaca, hepática y renal, trombosis activa, eventos tromboembólicos, cáncer de próstata y otras neoplasias dependientes de andrógenos. Las interacciones son numerosas y deben tenerse en cuenta antes de la prescripción, por ejemplo, en el caso de carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, anticoagulantes orales, hormonas sexuales, medicamentos antihipertensivos, agentes antidiabéticos, ciclosporina, tacrolimus, alcohol etílico, alfacalcidol y estatinas. (Konrad Bork et al., 2019; Cicardi et al. 1997)

- **Ácido tranexámico**

Dos agentes antifibrinolíticos han demostrado ser eficaces en AEH: ácido epsilon-aminocaproico y ácido tranexámico. El ácido tranexámico es mejor tolerado que el aminocaproico. (Frank, Sergent, Kane, & Alling, 1972; Sheffer, Austen, & Rosen, 1972) En general, la eficacia del ácido tranexámico en adultos es claramente menor en comparación con los andrógenos atenuados. Este análogo de lisina tiene una amplia gama de actividad serpina (inhibición de serina proteasas), entre lo que se encuentra la inhibición competitiva del plasminógeno. Por lo tanto, la activación del plasminógeno en plasmina se reduce, lo que impide la amplificación mediada por plasminógeno de la activación de factor XII. En la mayoría de la persona usuaria con AEH, el tratamiento con ácido tranexámico no es suficientemente eficaz. Las directrices internacionales actuales sobre el AEH no recomiendan ni andrógenos ni antifibrinolíticos como terapia de primera línea. (Fijen, Bork, & Cohn, 2021)

Los efectos secundarios incluyen síntomas gastrointestinales, mialgias con creatina quinasa elevada, fatiga, hipotensión, debilidad muscular y trombosis. La persona usuaria predispuestos a trombosis no deben ser tratados con ácido tranexámico. Dado que

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 36 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

también puede desarrollarse un sentido deteriorado del color, los exámenes regulares de fondo ocular son necesarios en el caso del tratamiento a largo plazo. (Konrad Bork et al., 2019; Bowen et al., 2010)

En adultos se debe utilizar una dosis inicial de ácido tranexámico de 20-50 mg/kg de peso corporal hasta un máximo de 4 g. A continuación, la dosis diaria debe valorarse hasta alcanzar la dosis efectiva más baja. Este fármaco está contraindicado en embarazo, insuficiencia renal, trombosis aguda y eventos tromboembólicos. Su uso es muy limitado si existen antecedentes familiares positivos de trombofilia y sólo pueden utilizarse en estas circunstancias bajo una cuidadosa supervisión médica (Bowen et al., 2010; Busse et al., 2021) En la actualidad, el empleo de este medicamento para profilaxis a largo plazo no se encuentra recomendado en niños. (Pancholy & Craig, 2019)

- **Progestinas**

Las progestinas pueden ser útiles en el tratamiento de las mujeres con AEH. Aunque no están aprobados y no hay estudios controlados sobre su uso, hay informes sobre el éxito del tratamiento en las series de casos. (Saule et al., 2013) La dosis de progestágenos es la misma que se recomienda para la anticoncepción. Sus efectos secundarios son aumento de peso y sangrado intermenstrual, entre otros. El tratamiento con progestina no debe combinarse con andrógenos ni con ácido tranexámico. En general, los efectos beneficiosos de las progestinas son significativamente más modestos en comparación con la profilaxis con el concentrado de CI-INH o los andrógenos atenuados. (Konrad Bork et al., 2019)

En el siguiente cuadro resumen, se concatenan las indicaciones de manejo de crisis agudas, profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo del AEH (cuadro 2):


Cuadro 2: Resumen del manejo recomendado de angioedema hereditario según las pautas de la Organización Mundial de Alergias (WAO) y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica. (EAACI)



Tratamiento	Primera línea	Segunda línea	Alternativa
Crisis aguda	CI-INH	Plasma tratado con detergente solvente	Plasma fresco congelado
Profilaxis a corto plazo	CI-INH	Plasma fresco congelado	Andrógenos
Profilaxis a largo plazo	CI-INH	Andrógenos*	No existen alternativas recomendables

*No se recomienda el empleo de andrógenos atenuados en población pediátrica.

WAO: World Allergy Organization; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Modificado de: (Bowen et al., 2010; Pedrosa, Phillips-Angies, López-Lera, López-Trascasa, & Caballero, 2016)


	<p>CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p>Página 38 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p>PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p>Código: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

CONSIDERACIONES REFERENTES A LAS MUJERES CON AEH

Hay varios desafíos que surgen en el cuidado de las mujeres con AEH. Lo más notable es que el curso de la enfermedad durante el embarazo es impredecible, pero los estudios muestran que el inhibidor de CI derivado del plasma es eficaz y seguro para el tratamiento de ataques, así como la profilaxis a largo plazo en pacientes seleccionadas. Los partos vaginales son preferibles a las cesáreas y la anestesia epidural se prefiere a la anestesia general para reducir el riesgo de una crisis aguda. La lactancia posparto puede aumentar los ataques de AEH. Con respecto a la anticoncepción y como ya fue mencionado anteriormente, las píldoras anticonceptivas orales combinadas que contienen estrógeno exacerbaban los síntomas. En forma semejante, la terapia estrogénica de reemplazo durante la menopausia puede aumentar las crisis, por cuanto se contraindica. La fertilidad no se ve afectada por el AEH en sí ni por los medicamentos para tratarlo. El riesgo de cáncer de mama y cáncer reproductivo femenino en mujeres con AEH es comparable con el de la población general. No obstante, en pacientes con AEH y cáncer de mama, la profilaxis a largo plazo con andrógenos está contraindicada. Los moduladores de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, deben usarse con precaución. (Yakaboski, Motazed, & Banerji, 2020)

CONSIDERACIONES REFERENTES A TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS Y CIRUGÍA MAXILOFACIAL

Los procedimientos realizados en cavidad oral como parte del tratamiento odontológico conllevan el riesgo de trauma en las mucosas. La profilaxis a corto plazo es un método preventivo que ha de realizarse en toda persona usuaria con AEH antes de cualquier intervención quirúrgica-odontológica, aunque el tratamiento sea mínimamente invasivo, incluso si están asintomáticos, es decir, siempre que exista una incertidumbre con respecto al riesgo de un ataque agudo durante el tratamiento. (Marro Amador, Martínez Rodríguez, Barona Dorado, Fernández Cáliz, & Leco Berrocal, 2019)

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 39 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">Código: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

Por lo tanto, la persona usuaria con AEH no debe tener ninguna intervención sin profilaxis y sin haber consultado de previo con sus médicos tratantes. Los procedimientos invasivos deben evitarse tanto como sea posible y la decisión sobre una extracción dentaria debe tomarse de forma interdisciplinaria, con la valoración tanto de odontólogo como del personal médico tratante, después de considerar la condición del paciente. Priorizando la atención mínimamente invasiva, con anestésicos locales; debido a que la intubación puede desencadenar un ataque laríngeo, resulta conveniente preferir la sedación en lugar de operar bajo anestesia general. Debido a que la epinefrina y otros vasoconstrictores pueden inducir un ataque, se recomienda usar un anestésico local sin vasoconstrictores para la anestesia. (Uzun, 2019)

Realizar una profilaxis previa al tratamiento oral ha reducido notablemente la incidencia de angioedema localizado en la vía aérea superior, por ello ante pacientes que van a ser sometidos a extracciones dentarias u otros procedimientos de cirugía oral o maniobras a nivel de cuello o cara, debe realizarse una profilaxis a corto plazo, con concentrado de CI-INH, entre 1-6 horas antes del procedimiento o bien con andrógenos atenuados desde 5 días antes y hasta 3 días después de la intervención (Jurado-Palomo et al., 2013; Williams & Craig, 2015) En caso de cirugía odontológica, los lineamientos internacionales concuerdan en que la persona usuaria debe permanecer hospitalizados de manera preventiva al menos 48 horas después de la intervención. (Sanuki, Watanabe, Kurata, & Ayuse, 2014; Van Sickels, Hunsaker, & Van Sickels, 2010) Para la persona usuaria que tienen antecedente de edema faríngeo, al no contar con la opción de CI-INH, podría administrarse PFC lo más cercano posible al procedimiento. (Maurer et al., 2018)

Con respecto al internamiento, será determinado en trabajo articulado con el personal médico tratante, el cual debe dar el visto bueno y gestiones de internamiento cuando sean necesarias y reforzar en el paciente la importancia comunicar esta condición al odontólogo previo a cualquier intervención a nivel oral.

Según lo establecido en los protocolos vigentes a nivel institucional, de acuerdo a los criterios de referencia, condición sistémica se requiere del trabajo interdisciplinario



entre el personal de odontología y médico tratante, por consiguiente las prestaciones en Odontología, serán canalizadas en función de red, para las intervenciones en prevención primaria y secundaria en el II Nivel específicamente en Hospitales Regionales y prevención terciaria, rehabilitación y prestaciones de la más alta complejidad será atendido en Hospitales Nacionales y Especializados, por lo posibles riesgos en salvaguarda de la salud integral del paciente, según definición de caso y red de adscripción.

SÍNTESIS DEL SEGUIMIENTO DE LA PERSONA USUARIA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON DEFICIENCIA DE CI-INH

La persona usuaria con AEH con deficiencia de CI-INH requieren un seguimiento por el médico especialista en inmunología clínica o alergología, en el mejor de los casos en el contexto de una clínica interdisciplinaria. En ese sentido, se vuelve importante la participación de otras especialidades como medicina interna y medicina familiar, así como medicina general. Según el caso, se requerirá también el apoyo de especialistas en nutrición, psicología, etc. para garantizar el enfoque integral del paciente de acuerdo con sus necesidades particulares.

El primer objetivo del seguimiento es educar a la persona usuaria para que puedan identificar los posibles desencadenantes y prevenir los episodios agudos. Además, este seguimiento tiene por meta dar recomendaciones y ofrecer el tratamiento oportuno a la persona usuaria para que estos puedan adaptar su estilo de vida y desarrollar sus actividades cotidianas lo más normalmente posible, impactando en forma positiva su calidad de vida como un pilar fundamental en la salud del paciente y de su familia.

La toma de decisiones clínicas en el abordaje del AEH implica un alto grado de complejidad dada la disponibilidad de agentes terapéuticos y el riesgo de morbilidad significativa y mortalidad potencial atribuibles a la enfermedad. Dicha toma de decisiones implica también el involucramiento de la persona usuaria, ya que el mismo proceso puede no funcionar para todos la persona usuaria y los enfoques de manejo deben ser individualizados para tener éxito. (Settipane, Bukstein, & Riedl, 2020)



Esquema de seguimiento

El esquema de seguimiento por el médico inmunólogo y/o alergólogo sugerido es el siguiente:

1. Pacientes recientemente diagnosticados (primer año) y pacientes en profilaxis con andrógenos: Control semestral (frecuencia mínima, sin embargo, existen casos que requerirán una mayor frecuencia, lo cual deberá ser acordado entre el médico y el paciente)

2. Posterior al primer año con diagnóstico confirmado: Control anual.

Procedimientos y exámenes sugeridos en el seguimiento de la persona usuaria con diagnóstico de AEH con deficiencia de CI-INH

- **Primer control**

1. Desarrollar un plan de acción para un episodio agudo al momento del diagnóstico y revisarlo cada año.

2. Confección de un brazalete de identificación.

3. Evaluación familiar: Los hijos, hermanos y padres de pacientes con confirmación diagnóstica de AEH con deficiencia de CI-INH deberán tener un control con un médico especialista en alergología y/o inmunología clínica y un examen de los niveles cuantitativos o funcionales de CI-INH.

- **En cada control**

1. Registro de los episodios: Consignar la frecuencia, las características, la gravedad y la duración de cada episodio.

2. Evaluación del tratamiento: Consignar la frecuencia del uso y efectividad del inhibidor de CI esterasa en la persona usuaria que lo estén requiriendo.

3. Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud.

4. Medir y registrar el peso corporal.

- **En pacientes adultos que estén recibiendo andrógenos como profilaxis de largo plazo**



1. Laboratorios: Solicitar hemograma, pruebas de función hepática, perfil lipídico, examen general de orina, creatina quinasa y alfafetoproteína al ingreso y cada 6 meses.

2. Gabinete: Solicitar un ultrasonido general de abdomen anual, o semestral si el paciente presenta lesiones hepáticas focales.

OFERTA DE SERVICIOS DE ENFERMERIA

INTERVENCIÓN DEL PROCESO EDUCATIVO DEL PROFESIONAL DE ENFERMERIA A LA PERSONA USUARIA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)

La intervención educativa del profesional de enfermería a la persona usuaria con angioedema hereditario (AEH) consiste en un conjunto de acciones sistemáticas, organizadas y evaluables, fundamentadas en modelos teóricos y evidencia científica. Su objetivo es brindar una atención segura, eficiente y centrada en el bienestar de la persona, respetando sus valores y derechos, especialmente cuando enfrenta problemas reales o potenciales de salud.

OFERTA DE LOS SERVICIOS DE ENFERMERÍA DURANTE LA ATENCIÓN DE LA PERSONA USUARIA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS

La oferta de servicios de enfermería tiene por objeto Estandarizar la oferta de los servicios de enfermería para la atención que se brinda a la persona usuaria con angioedema hereditario en la CCSS.

Cada establecimiento de salud debe garantizar la implementación de servicios de Enfermería orientados a la atención integral de personas con diagnóstico de angioedema hereditario (AEH) Esta oferta debe adaptarse a la capacidad instalada, y la disponibilidad de recursos humano del personal de Enfermería (Zuraw et al., 2020).

La oferta de servicios de Enfermería para personas con AEH se desarrolla con el fin de brindar una atención integral, humanizada y centrada en la persona, con los siguientes propósitos:



- Promover el conocimiento sobre el AEH: Educar a la persona usuaria y su familia sobre la naturaleza genética del AEH, sus desencadenantes, síntomas y manejo adecuado de las crisis (Longhurst et al., 2017).
- Fomentar la autogestión del tratamiento: Capacitar en la autoadministración de medicamentos (como el C1-INH o antagonistas de bradicinina) y en el reconocimiento temprano de los síntomas para actuar de forma oportuna (Busse & Christiansen, 2020).
- Fortalecer la adherencia terapéutica: Acompañar a la persona en el seguimiento del tratamiento prescrito, promoviendo la asistencia regular a controles médicos y evitando la dependencia exclusiva de servicios de urgencias (Maurer et al., 2018).
- Identificar y atender comorbilidades asociadas: Evaluar y monitorear condiciones que puedan agravar el AEH, como el estrés, infecciones o traumatismos (Bork et al., 2020).
- Brindar apoyo: Reconocer el impacto emocional del AEH (ansiedad, miedo a las crisis, aislamiento social) y ofrecer contención, escucha activa y derivación a salud mental si es necesario (Fouche et al., 2014).
- Promover un estilo de vida saludable: Fomentar hábitos que reduzcan el riesgo de crisis, como una alimentación equilibrada, manejo del estrés, descanso adecuado y evitar factores desencadenantes conocidos.
- Asesorar en medidas preventivas no farmacológicas: Enseñar estrategias para evitar traumas, infecciones o procedimientos médicos que puedan inducir crisis (como cirugías o manipulaciones dentales) (Caballero et al., 2021)..
- Aplicar el Proceso de Atención de Enfermería (PAE): Utilizar modelos como el de Virginia Henderson y diagnósticos NANDA para estructurar planes personalizados de cuidado (Herdman & Kamitsuru, 2021).



- Coordinar la atención interdisciplinaria: Facilitar la comunicación entre los diferentes niveles de atención y especialidades médicas para garantizar un abordaje integral y continuo (Zuraw et al., 2020).

1. PROCESO DE ENFERMERÍA DIRIGIDO A LA PERSONA CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO

La intervención de enfermería comprende un conjunto de acciones sistemáticas, organizadas y evaluables, sustentadas en modelos teóricos y en la mejor evidencia científica disponible. Su finalidad es brindar una atención segura, eficiente y centrada en el bienestar de la persona usuaria (Herdman & Kamitsuru, 2021). Su finalidad es respetar los valores, derechos y autonomía de la persona, especialmente ante problemas reales o potenciales de salud.

En el contexto del angioedema hereditario (AEH), el profesional de enfermería gestiona el cuidado mediante la aplicación del Proceso de Enfermería (PE) en los tres niveles de atención. Para ello, se apoya en herramientas de clasificación como la Escala de PERROCA (para hospitalización) y la Escala de ASA (para atención ambulatoria), que permiten realizar una valoración integral y una estratificación adecuada del riesgo y del grado de dependencia (Gaidzinski et al., 2018; American Society of Anesthesiologists, 2020).

El Proceso de Enfermería se estructura en cinco etapas, desarrolladas con un enfoque centrado en el autocuidado de la persona:

- Valoración de Enfermería: recolección sistemática de datos clínicos, antecedentes personales y familiares, y necesidades de la persona usuaria (Herdman & Kamitsuru, 2021).
- Diagnóstico de Enfermería: identificación de problemas reales o potenciales que afectan la salud o el bienestar (Herdman & Kamitsuru, 2021).



- Plan de Atención: establecimiento de objetivos de cuidado y selección de intervenciones basadas en la evidencia (Moorhead et al., 2018; Bulechek et al., 2020).
- Intervención de Enfermería: ejecución de las acciones planificadas, orientadas a la resolución o mitigación de los problemas identificados (Herdman & Kamitsuru, 2021).
- Evaluación de Enfermería: valoración de los resultados obtenidos y ajuste del plan de atención según la evolución de la persona (Moorhead et al., 2018; Bulechek et al., 2020).

Estas cinco etapas permiten estructurar el cuidado de manera lógica, personalizada y centrada en el autocuidado, favoreciendo la toma de decisiones clínicas y la continuidad del tratamiento (Zuraw et al., 2020).

Una vez establecido el plan de atención, resulta fundamental implementar intervenciones específicas, especialmente durante episodios agudos de angioedema hereditario, con el fin de preservar la vida, estabilizar a la persona usuaria y prevenir complicaciones.

2. GESTIÓN DEL CUIDADO DE ENFERMERÍA

La gestión del cuidado de enfermería comprende la aplicación del Proceso de Enfermería en todas sus etapas, garantizando una atención integral, segura y coordinada a la persona usuaria.

Dentro de estas intervenciones se incluyen las siguientes acciones:

2.1 Procedimientos a realizar

a) Medición de signos vitales:

ENF 036. Medición de la temperatura con termómetro digital.

ENF 037. Medición del pulso.

ENF 038. Medición de la frecuencia respiratoria.

ENF 039. Medición de la oximetría de pulso.

ENF 040. Medición de la presión arterial con monitor no invasivo.

ENF 042. Medición del peso.



ENF 043. Medición de la talla.

b) Administración de medicamentos según indicación médica:

ENF 051. Administración de medicamentos por vía subcutánea.

ENF 052. Administración de medicamentos por vía intramuscular.

ENF 053. Administración de medicamentos por vía endovenosa (Infusion Nurses Society, 2021).

ENF 054. Administración de fluidoterapia (soluciones y preparados) (Infusion Nurses Society, 2021).

c) Colocación de dispositivo invasivo:

ENF 065. Canalización de acceso vascular periférico.

d) Otros procedimientos:

Coocación de otros dispositivos invasivos según requerimiento clínico y normativa vigente (Gorski et al., 2021)..

e) Registro de las acciones realizadas en el expediente de salud (Ministerio de Salud, 2017):

Elaboración de Notas de Enfermería según el modelo SOAPE.

Registro de los procedimientos efectuados en el apartado correspondiente del EDUS.

2.2. Valor clínicamente a la persona usuaria tomando en cuenta lo siguiente:

- Evaluar los signos y síntomas del AEH, como hinchazón en piel, mucosas, tráquea y dolor abdominal.

- Monitorear continuamente los signos vitales y el estado general de la persona usuaria, especialmente en casos con compromiso respiratorio o abdominal severo.

- Evaluar la eficacia del tratamiento administrado y vigilar posibles efectos secundarios.

- Notificar al médico cualquier cambio en la severidad de los síntomas o la aparición de nuevos episodios.



- Registrar detalladamente todas las actividades y evolución de la persona usuaria en el expediente de salud digital o físico, según corresponda.
- Ofrecer acompañamiento empático a la persona usuaria y su familia, proporcionando información clara sobre el proceso de atención, resolviendo dudas y fomentando un ambiente de confianza y seguridad.


3. TEMÁTICAS A DESARROLLAR POR EL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA DURANTE EL PROCESO EDUCATIVO EN LA PERSONA USUARIA CON AEH:

3.1 Explicar las generalidades del AEH: ,

- Reconocer que el angioedema hereditario (AEH) es una condición genética caracterizada por episodios recurrentes de hinchazón.
 - Admitir que algunas personas heredan una tendencia a desarrollar episodios de angioedema.
 - Advertir que una inflamación muy grave puede obstruir las vías respiratorias, representando una emergencia médica.
 - Alertar que los ataques involucran las extremidades, el abdomen, el tracto genitourinario, la cara, la orofaringe o la laringe que tienden a empeorar gradualmente durante 24 horas, se estabilizan y luego se resuelven lentamente durante 48-72 horas.

3.2 Educar sobre las causas del AEH: ,

- Proporcionar información clara y concisa sobre el AEH, sus causas, síntomas, y tratamiento.
 - Describir el angioedema como una hinchazón que es similar a la urticaria.
 - Explicar a la persona que la inflamación se puede presentar debajo de la piel en vez de ser sobre la superficie.
 - Señalar que el AEH afecta los vasos sanguíneos.
 - Enseñarle a identificar las localizaciones comunes de episodios de hinchazón: o Mencionar la cara, labios, lengua.

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 48 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

o Advertir sobre la laringe por el riesgo de obstrucción de vías respiratorias. o Incluir el abdomen donde puede causar dolor intenso, náuseas, y vómitos.

- Explicar que los ataques pueden durar entre 2 a 5 días si no se tratan.
- Informar que los procedimientos dentales, enfermedades como resfriados y gripe, y cirugías pueden desencadenar episodios de AEH.

3.3 Explicar los síntomas y manifestaciones clínicas del AEH: ,

- Obstrucción de vías respiratorias por inflamación de la garganta.
- Ronquera súbita.
- Presencia de episodios repetitivos de cólicos abdominales sin causa aparente.
- Presencia de hinchazón en manos, brazos, piernas, labios, ojos, lengua, garganta o genitales.
- Presencia de vómitos, deshidratación (sed intensa, boca y lengua secas, orina de color oscuro, piel seca), diarrea, dolor.

3.4 Explicar la importancia de la adherencia al tratamiento y respuesta ante ataques de AEH: ,

- Cumplir con las indicaciones médicas para el uso adecuado del tratamiento, tanto en la prevención regular de ataques como en la administración de medicamentos de emergencia cuando se presenta un episodio, con el fin de evitar su agravamiento.

3.5 Explicar cómo reconocer posibles desencadenantes del AEH:

- Educar a la persona usuaria, su familia y/o cuidador sobre la importancia de identificar los posibles desencadenantes del angioedema, incluyendo el estrés, la identificación y comunicación de factores de riesgo al personal de salud para fortalecer la adopción de medidas preventivas.

3.6 Educar sobre los cuidados del AEH en el hogar:

- Recomendar el manejo adecuado de los ataques de AEH en el hogar, incluyendo el uso de medicamentos a demanda según la indicación médica.
- Actuar con rapidez ante la presencia de síntomas tempranos de ataque.



- Mantener un plan de acción accesible en el hogar, con instrucciones claras sobre qué hacer ante un ataque, a quién contactar y cuándo acudir a emergencias. (Agostoni et al., 2004)
- Almacenar adecuadamente los medicamentos en el hogar, respetando las condiciones de conservación.

CONCLUSIONES

La Caja Costarricense del Seguro Social tiene se ha atribuido la atención de las personas usuarias y la cobertura universal a nivel nacional basado en el principio de disponibilidad y el derecho a la salud.

El Angioedema Hereditario es una patología muy poco frecuente en el cual presenta una prevalencia estimada de entre 1 en 10 000 hasta 1 en 50 000 habitantes (Cicardi et al., 2014) y se transmite de forma autosómica dominante, aunque la ausencia de historia familiar no descarta un diagnóstico de AEH pues se ha comprobado que hasta 25 % de los casos corresponden a una mutación espontánea del gen de CI-INH en el momento de la concepción (mutación de novo) Estos pacientes pueden transmitir el gen defectuoso a su descendencia. (Agostoni et al., 2004; Aygören-Pürsün et al., 2018)

Tanto el AEH tipo I como el tipo II ocurren por anomalías en el cromosoma 11, afectan ambos sexos por igual sin diferencias de etnias o predominancia por zonas geográficas y se presentan con mayor frecuencia en la infancia con síntomas que se agravan durante la adolescencia.

El AEH se encuentra frecuentemente subdiagnosticado o inadecuadamente diagnosticado debido a su baja prevalencia y la sintomatología similar a otras entidades más comunes. La persona usuaria suele ser tratados ineficazmente y en forma tardía hasta finalmente obtener un diagnóstico correcto. Sin embargo, el paradigma actual de tratamiento proporciona la ruta hacia una vida normal y se anticipa que, con el cuidado adecuado, la persona usuaria con AEH pueden dejar de experimentar la carga esta enfermedad catastrófica. (Busse & Christiansen, 2020)



Es la esperanza de los autores del presente protocolo ofrecer un documento que le permita a todos los médicos del país proporcionar, de la mano con la última evidencia científica disponible, el mejor manejo médico posible y con esto disminuir lo más posible el número de víctimas de esta terrible enfermedad.

Monitoreo y auditoría

1. Indicador de Proceso: Tiempo de Administración del Tratamiento Específico en Crisis Aguda (TTCA)

Meta del Indicador	Medir el tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente a un servicio de Emergencias (II o III nivel de atención) con una crisis aguda de AEH hasta la administración del medicamento específico de primera línea (Concentrado de C1-INH o Icatibant).
Fórmula	$\frac{\text{(Número de crisis agudas de AEH tratadas con medicamento específico en < 60 minutos)}}{\text{(Número total de crisis agudas de AEH tratadas)}} \times 100.$
Objetivo Operacional	$\geq 85\%$ de los episodios agudos deben recibir el tratamiento específico dentro de los 60 minutos posteriores al ingreso al servicio de Emergencias.
Justificación	La administración temprana de la medicación bajo demanda reduce la gravedad y la duración de los ataques de manera eficaz.

2. Indicador de Resultado: Tasa de Complicaciones Laríngeas Graves

Meta del Indicador	Cuantificar la incidencia de complicaciones laríngeas que resultan en necesidad de intubación o cricotiroidectomía, que son las causas de muerte por asfixia en AEH.
Fórmula	$\frac{\text{(Número de pacientes con AEH que requirieron intubación o cricotiroidectomía por edema laríngeo)}}{\text{(Número total de pacientes con diagnóstico confirmado de AEH en seguimiento anual)}} \times 100.$



Objetivo	Tasa de 0% o reducción anual del número de complicaciones laríngeas
Operacional	graves con necesidad de intervención invasiva.
Justificación	El objetivo principal del tratamiento es prevenir la asfixia y reducir la mortalidad. Si se conoce el diagnóstico y el riesgo, se deben tomar medidas preventivas adecuadas.

Aspectos Bioéticos y de Derechos Humanos

Respeto a la dignidad humana


Todo paciente con AEH, independientemente de su condición socioeconómica, tiene derecho a una atención que preserve su integridad física y moral. Esto incluye evitar la estigmatización asociada a enfermedades raras y garantizar que la falta de recursos no sea un obstáculo para recibir tratamientos que salvan vidas. (Beauchamp & Childress, 2019)

Principios de beneficencia y no maleficencia

Los profesionales de la salud deben priorizar intervenciones con beneficio clínico demostrado, como el uso de C1-INH en crisis agudas, mientras minimizan riesgos (ej.: evitar terapias ineficaces o retrasos en la atención) En contextos de recursos limitados, este equilibrio exige protocolos claros para asignar medicamentos costosos con base en criterios clínicos objetivos. (OMS, 2021)

Principio de justicia

La distribución equitativa de recursos es un desafío ético central. Según Daniels (2008), los sistemas de salud deben garantizar que pacientes con AEH tengan igual acceso a tratamientos esenciales, sin discriminación por edad, género o capacidad económica. Esto implica transparencia en los criterios de priorización y mecanismos de apelación para casos excepcionales.

	<p>CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p>Página 52 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p>PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p>CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

Autonomía y consentimiento informado

La autonomía del paciente requiere información clara sobre diagnósticos, opciones terapéuticas (incluyendo riesgos/beneficios) y alternativas disponibles y la voluntariedad libre de coacciones, incluso en adultos en situación de discapacidad (Ley N° 9379, Costa Rica, 2016)

En el AEH, este principio es crítico al decidir tratamientos profilácticos o de emergencia, donde la rapidez de acción puede ser vital. (Farkas et al., 2020)

No abandono y deber de cuidado

Aun cuando un paciente rechace ciertas terapias (ej.: transfusiones), el personal de salud debe garantizar atención básica y derivación adecuada. Este principio es especialmente relevante en AEH, donde el abandono durante una crisis laríngea podría ser fatal (Código de Ética Médica, Colegio de Médicos de Costa Rica, 2019).

Declaración de Intereses

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización. Que no poseen relación directa con fines comerciales con la industria sanitaria en dicho tema, no han recibido dinero procedente de la investigación o promoción de dicho tema. Además, declaran no haber recibido ninguna directriz de parte del solicitante o pagador (CCSS) para variar técnicamente los resultados presentados en este documento. Cada colaborador llenó su respectivo formulario de declaración de intereses, el cual fue analizado por el equipo técnico elaborador.



Contacto para consultas

Dr. Adrián Yong Rodríguez

**Especialista en Pediatría y
Alergología Clínica
Hospital Nacional de Niños**

Dra. Olga Patricia Monge
Ortega

**Especialista en Medicina Interna y Alergología
Clínica
Hospital San Juan de Dios**

Anexos

Anexo #1: Aval recibido por GM




Referencias

- A.D.A.M., Inc. (2025). *Angioedema hereditario*. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001456.htm>
- Agostoni, A., Aygören-Pürsün, E., Binkley, K. E., Blanch, A., Bork, K., Bouillet, L., ... & Cicardi, M. (2004). Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(3), S51–S131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
- American Society of Anesthesiologists. (2020). *ASA Physical Status Classification System*. <https://www.asahq.org>
- Ayala Vilorio, A., González Torres, H. J., & Tarud, G. (2017). Angioedema hereditario: Revisión de la literatura y reporte de casos. *Revista Ciencias Biomédicas*, 8(1), 67–74.
- Aygören-Pürsün, E., Magerl, M., Maetzel, A., & Maurer, M. (2018). Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>
- Bafunno, V., Divella, C., Saccodi, A., Maffione, A. B., Margaglione, M., & Cicardi, M. (2018). Non-histaminergic angioedema: The role of genetics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 18(4), 282–289. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000455>
- Banerji, A., Busse, P. J., Christiansen, S. C., Li, H. H., Lumry, W. R., Davis-Lorton, M., ... & Zuraw, B. L. (2023). Current state of hereditary angioedema management: A patient survey. *Allergy and Asthma Proceedings*, 44(1), 52–59. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.220085>
- Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2019). *Principles of biomedical ethics* (8.^a ed.). Oxford University Press.
- Bernstein, J. A., Cremonesi, P., Hoffmann, T. K., & Hollingsworth, J. (2021). Angioedema in the emergency department: A practical guide. *International Journal of Emergency Medicine*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00342-z>
- Bork, K., & Schneiders, V. (2002). Danazol-induced hepatocellular adenomas in hereditary angioedema. *Journal of Hepatology*, 36(3), 370–372. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00263-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00263-9)



- Bork, K., & Witzke, G. (1989). Long-term prophylaxis with attenuated androgens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 83(3), 677–682. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90081-7](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90081-7)
- Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Giangrieco, L., Hartmann, K., Martinez-Saguer, I., ... & Maurer, M. (2019). Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*, 28(1), 16–29. <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5>
- Bork, K., Bygum, A., & Hardt, J. (2008). Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 100(2), 153–161.
- Bork, K., Hardt, J., & Witzke, G. (2012). Fatal laryngeal attacks in hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), 692–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>
- Bork, K., Meng, G., Staubach, P., & Hardt, J. (2005). Hereditary angioedema: Symptoms and affected organs. *The American Journal of Medicine*, 119(3), 267–274.
- Bork, K., Staubach, P., Eckardt, A. J., & Hardt, J. (2006). Abdominal attacks in hereditary angioedema. *American Journal of Gastroenterology*, 101(3), 619–627.
- Bova, M., De Feo, G., Parente, R., De Pasquale, T., Pucci, L., Biagioni, B., ... & Triggiani, M. (2018). HAE with normal C1 inhibitor: Gene testing. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 120(6), 646–650. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.011>
- Bowen, T., Cicardi, M., Farkas, H., Bork, K., Longhurst, H. J., Zuraw, B., ... & Craig, T. (2010). International consensus algorithm for diagnosis and treatment. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 6(1), 24.
- Bulechek, G. M., Butcher, H. K., Dochterman, J. M., & Wagner, C. M. (2020). *Nursing Interventions Classification (NIC)* (7th ed.). Elsevier.
- Busse, P. J., & Christiansen, S. C. (2020). Hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>
- Caballero, T., Farkas, H., Bouillet, L., Bowen, T., Gompel, A., Fagerberg, C., ... & Cicardi, M. (2014). Gynecologic and obstetric management in hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(2), 308–320.

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 56 de 62</p>
<p>ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

Caballero, T., Cancian, M., Bozzo, P., Hernandez, M. D., & Zanichelli, A. (2022). Management of hereditary angioedema during pregnancy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00652-8>

Caja Costarricense de Seguro Social. (2014). *Manual de Procedimientos Generales en Enfermería (Versión 03)*. <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/manualenfermeria.pdf>

Caja Costarricense de Seguro Social. (2021). *Manual de Procedimientos Generales en Enfermería (Versión 03)*. <https://www.binasss.sa.cr/manualenfermeriafinal.pdf>

Cicardi, M., Banerji, A., Bracho, F., Malbrán, A., Rosenofsky, B., Riedl, M., ... & Zanichelli, A. (2010). Icatibant for hereditary angioedema attacks. *New England Journal of Medicine*, 363(6), 532–541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906393>

Cicardi, M., Castelli, R., Zingale, L. C., & Agostoni, A. (1997). Side effects of long-term attenuated androgen therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(2), 194–196.

Cicardi, M., Levy, R. J., McNeil, D. L., Li, H. H., Sheffer, A. L., Campion, M., ... & Kaplan, A. P. (2010). Ecallantide for acute hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, 363(6), 523–531.

Craig, T. J., Bernstein, J. A., Farkas, H., Bouillet, L., Boccon-Gibod, I., Baker, J., ... & Zuraw, B. (2015). Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema. *International Archives of Allergy and Immunology*, 165(2), 119–127.

Craig, T. J., Levy, R. J., Wasserman, R. L., Bewtra, A. K., Hurewitz, D., Obtainer, R., ... & Kaplan, A. P. (2009). Recombinant C1-inhibitor for HAE attacks (EDEMA4). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 801–808.

Czaller, I., Visy, B., Csuka, D., Füst, G., Tóth, F., & Farkas, H. (2010). Natural history of HAE and pregnancy impact. *Allergy*, 65(10), 1232–1237.


Daniels, N. (2008). *Just health: Meeting health needs fairly*. Cambridge University Press.

DynaMed. (2025). *C1 inhibitor deficiency*. EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com/condition/c1-inhibitor-deficiency>

DynaMed. (2025). *Angioedema*. EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com/condition/angioedema>




- Farkas, H., Varga, L., Széplaki, G., Visy, B., Harmat, G., & Bowen, T. (2007). Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*, *120*(3), e713–e722.
- Farkas, H., Martinez-Saguer, I., Bork, K., Bowen, T., Craig, T., Frank, M., ... & Maurer, M. (2017). International consensus for pediatric C1-INH deficiency. *Allergy*, *72*(2), 300–313.
- Farkas, H., Reshef, A., Aberer, W., Caballero, T., McCarthy, L., Hao, J., & Simm, B. (2017). Treatment of acute HAE attacks in children with icatibant. *Pediatric Allergy and Immunology*, *28*(5), 485–491.
- Farkas, H., Stobiecki, M., Peter, J., Longhurst, H., & Maurer, M. (2020). Long-term safety of danazol therapy. *Frontiers in Immunology*, *11*, 591945.
- Fijen, L. M., Bork, K., & Cohn, D. M. (2021). Current and future treatments for HAE. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *61*(1), 31–43.
- Fitch, K., Bernstein, S. J., Aguilar, M. D., Burnand, B., LaCalle, J. R., Lázaro, P., ... & Kahan, J. P. (2001). *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. RAND Corporation.
- Fouche, A. S., Saunders, E. F., & Craig, T. (2014). Psychological impact of hereditary angioedema: A review. *Allergy and Asthma Proceedings*, *35*(5), 403–408.
- Frank, M. M., Sergent, J. S., Kane, M. A., & Alling, D. W. (1972). Epsilon aminocaproic acid therapy for hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, *286*(15), 808–812.
- Füst, G., Farkas, H., Csuka, D., Varga, L., & Bork, K. (2011). Long-term danazol efficacy. *European Journal of Clinical Investigation*, *41*(3), 256–262.
- Gelfand, J. A., Sherins, R. J., Alling, D. W., & Frank, M. M. (1976). Treatment of hereditary angioedema with danazol: Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *New England Journal of Medicine*, *295*(26), 1444–1448. <https://doi.org/10.1056/NEJM197612232952602>
- Germenis, A. E., & Speletas, M. (2016). Genetics of hereditary angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *36*(4), 653–666. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.06.003>
- Gómez-Rodulfo, J. M., Marcos, C., & López-Trascasa, M. (2009). Long-term treatment with C1 inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema. *Pediatric Allergy and Immunology*, *20*(4), 393–398. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00805.x>

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 58 de 62</p>
<p>AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>


- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., ... & GRADE Working Group. (2008). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650), 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Herdman, T. H., & Kamitsuru, S. (Eds.). (2021). *NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and classification 2021–2023*. Thieme.
- Infusion Nurses Society. (2021). *Infusion therapy standards of practice*. *Journal of Infusion Nursing*, 44(1S), S1–S224.
- Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE). (2023). *Angioedema hereditario: Diagnóstico y manejo (Guía NG78)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>
- Jurado-Palomo, J., Pedraz-Muñoz, J., Cabañas, R., Prior, N., Bobolea, I. D., Fiandor-Román, A., ... & Bellón, T. (2013). Management of dental and oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 23(1), 1–6.
- Kaminsky, L., Kelbel, T., Ansary, K., & Craig, T. (2017). Managing hereditary angioedema in pregnancy. *Allergy and Asthma Proceedings*, 38(6), 417–422. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4091>
- Lang, D. M., Aberer, W., Bernstein, J. A., Chng, H. H., Grumach, A. S., Hide, M., ... & Zuraw, B. L. (2012). International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 109(6), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.10.008>
- Leiva, V., Cubillo, K., Villalobos, B., Hernández, M., & Araya, M. (2015). *Manual para la aplicación y uso de la escala de Apreciación de la Agencia de Autocuidado (ASA y PERROCA)*. Universidad de Costa Rica, Escuela de Enfermería.
- Levi, M., Choi, G., Picavet, C., & Hack, C. E. (2006). Self-administration of C1-inhibitor concentrate in hereditary or acquired angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(4), 904–908. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.003>
- Longhurst, H., Cicardi, M., & Zuraw, B. (2017). Pathophysiology and diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 13(1), 1–10.




- Lumry, W. R., Li, H. H., Levy, R. J., Potter, P. C., Farkas, H., Moldovan, D., ... & Baker, J. (2011). Icatibant for the treatment of acute hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 107(6), 529–537.
- Marro Amador, M., Martínez Rodríguez, N., Barona Dorado, C., Fernández Cáliz, F., & Leco Berrocal, I. (2019). Protocol for dental treatment of patients with hereditary angioedema. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(1), e118–e124. <https://doi.org/10.4317/medoral.22779>
- Martinez-Saguer, I., Rusicke, E., Aygören-Pürsün, E., & Kotnik-Kalina, N. (2010). Severe HAE attacks during pregnancy and puerperium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(5), e1–e5.
- Maurer, M., Aberer, W., Bouillet, L., Caballero, T., Fabien, V., Kessel, A., ... & Zanichelli, A. (2013). HAE attacks with multiple anatomical locations: Data from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and Experimental Allergy*, 43(10), 1144–1151.
- Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I., Aygören-Pürsün, E., Betschel, S., Bork, K., ... & Zuraw, B. (2018). The 2017 WAO/EAACI guideline for hereditary angioedema management. *Allergy*, 73(8), 1575–1596. <https://doi.org/10.1111/all.13384>
- MedlinePlus. (2025). *Angioedema*. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/ency/article/000199.htm>
(Se usa solo como tema general porque la versión específica ya se incluyó con A.D.A.M., Inc.)
- Ministerio de Salud. (2017). *Normativa general para la atención segura del paciente*. Gobierno de Costa Rica.
- Moldovan, D., Reshef, A., Bernstein, J., Craig, T., Lumry, W., Cicardi, M., ... & Zuraw, B. (2012). Recombinant human C1-inhibitor for HAE attacks: Efficacy and safety. *Clinical and Experimental Immunology*, 168(1), 37–39.
- Moorhead, S., Johnson, M., Maas, M. L., & Swanson, E. (2018). *Nursing Outcomes Classification (NOC)* (6th ed.). Elsevier.

	<p style="text-align: center;">CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA</p>	<p style="text-align: right;">Página 60 de 62</p>
<p>ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS</p>	<p style="text-align: right;">CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625</p>

- Morcavallo, C., Bafunno, V., Divella, C., Cammisa, M., Margaglione, M., & Cicardi, M. (2010). Epigenetic regulation of C1-inhibitor gene expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), AB69.
- Naciones Unidas. (1948). *Declaración Universal de Derechos Humanos*. <https://www.un.org/es/universal-declaration-human-rights/>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Enfermedades raras: Un desafío para los sistemas de salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rare-diseases>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Enfermedades raras: Marco estratégico*. <https://www.who.int/es>
- Pancholy, S., & Craig, T. (2019). Pediatric hereditary angioedema: An update. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(1), 7–10. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4181>
- Patel, N., & Pongracic, J. A. (2019). Hereditary angioedema. *Pediatrics in Review*, 40(12), 631–643. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0217>
- Pedrosa, M., Phillips-Angles, E., López-Lera, A., López-Trascasa, M., & Caballero, T. (2016). Management of pregnancy and delivery in hereditary angioedema. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 26(3), 161–167.
- Prematta, M. J., Gibbs, J. G., Pratt, E. L., Stoughton, T. R., & Craig, T. J. (2007). Fresh frozen plasma for hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 98(4), 383–388.
- Riedl, M. A., Levy, R. J., Suez, D., Lockey, R. F., Baker, J., Hurewitz, D., ... & Relan, A. (2014). Recombinant C1 inhibitor for hereditary angioedema attacks in North America. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(2), 163–169.
- Riedl, M. A., Aygören-Pürsün, E., Baker, J., Farkas, H., Anderson, J., Bernstein, J. A., ... & Zuraw, B. L. (2022). Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant and recombinant C1 inhibitor in clinical practice. *Allergy and Asthma Proceedings*, 43(1), 50–57. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.210090>
- Sanuki, T., Watanabe, T., Kurata, S., & Ayuse, T. (2014). Management of a patient with hereditary angioedema during dental extraction under sedation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 26(4), 524–527.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA	Página 61 de 62
AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS	CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625

- Saule, C., Boccon-Gibod, I., Fain, O., Kanny, G., Plu-Bureau, G., Martin, L., ... & Launay, D. (2013). Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clinical and Experimental Allergy*, 43(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/cea.12074>
- Settipane, R. A., Bukstein, D. A., & Riedl, M. A. (2020). Monitoring and managing disease burden in hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 41(6), S17–S25.
- Sheffer, A. L., Austen, K. F., & Rosen, F. S. (1972). Tranexamic acid therapy in hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, 287(9), 452–454. <https://doi.org/10.1056/NEJM197208312870907>
- Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. (2013). *FIRAZYR (icatibant) injection, for subcutaneous use [Prescribing information]*. Shire US Inc.
- Uzun, S. (2019). Dental management of patients with hereditary angioedema. *Journal of Oral Science*, 61(1), 1–5. <https://doi.org/10.2334/josnusd.17-0429>
- Van Sickels, J. E., Hunsaker, R. H., & Van Sickels, N. (2010). Hereditary angioedema: Treatment and dental precautions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), 1157–1160.
- Williams, A., & Craig, T. J. (2015). Perioperative management for patients with hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 36(1), 24–27. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3801>
- Yakoboski, E., Motazed, T., & Banerji, A. (2020). Hereditary angioedema in women: Specific challenges. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 40(3), 429–442.
- Zuraw, B., Bernstein, J., Lang, D., Craig, T., Christiansen, S., & Busse, P. (2020). A focused parameter update: Hereditary angioedema diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(6), 1520–1528.
- Zuraw, B., Cicardi, M., Levy, R. J., Nuijens, J. H., Relan, A., Vardi, M., ... & Hack, C. E. (2010). Recombinant human C1-inhibitor for acute hereditary angioedema attacks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(4), 821–827. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.021>

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA	Página 62 de 62
AREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	PROTOCOLO DE ATENCIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA CCSS	CÓDIGO: PAC.GM.DDSS.AAIP.160625

Zuraw, B. L., Christiansen, S. C., & Banerji, A. (2021). Hereditary angioedema: Testing and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(6), 2201–2210.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.038>