

GOBIERNO NACIONAL
★ CON PASO FIRME ★



REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD

RESOLUCIÓN No. 658
De 16 de ABRIL de 2025

Que aprueba la Guía para la Atención Integral de las Personas con Angioedema Hereditario destinada al Primer y Segundo Nivel de Atención, para su utilización en instalaciones con equipos multidisciplinarios de manejo del Angioedema Hereditario y Servicios de Urgencias Médicas del Sistema Público de Salud de la República de Panamá.

EL MINISTRO DE SALUD
en uso de sus facultades legales,

CONSIDERANDO:

Que el artículo 109 de la Constitución Política de la República de Panamá, establece que es función esencial del Estado velar por la salud de la población de la República y que el individuo, como parte de la comunidad, tiene derecho a la promoción, protección, conservación, restitución y rehabilitación de la salud y la obligación de conservarla, entendida ésta como el completo bienestar físico, mental y social.

Que el Decreto de Gabinete No.1 de 15 de enero de 1969, crea el Ministerio de Salud para la ejecución de las acciones de promoción, reparación y rehabilitación de la salud, que por mandato constitucional son responsabilidad del Estado.

Que de conformidad con el Decreto Ejecutivo No. 75 de 27 de febrero de 1969, que establece el Estatuto Orgánico, al Ministerio de Salud le corresponde, como parte de sus funciones generales, mantener actualizada la legislación que regula las actividades del sector salud, los reglamentos y normas para el funcionamiento de los servicios técnicos administrativos y manuales de operación que deben orientar la ejecución de los programas en el plano nacional, bajo patrones de funcionamiento de eficiencia comprobada.

Que la Ley 68 de 20 de noviembre de 2003, que regula los derechos y obligaciones de los pacientes, en materia de información y de decisión libre e informada, tiene como objeto regular los derechos y obligaciones de los pacientes, personas sanas, profesionales, centros y servicios de salud públicos y privados en materia de información y de decisión libre e informada.

Que la Ley 345 de 22 de noviembre de 2022, que modificó la Ley 28 de 28 de octubre de 2014, garantiza la protección social a la población que padece enfermedades raras, poco frecuentes y huérfanas, reglamentada por el Decreto Ejecutivo No.1217 de 07 de diciembre de 2015.

Que el Decreto Ejecutivo No. 393 de 14 de septiembre de 2015, adoptó los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), vinculados directamente con la Política No. 3 del Ministerio de Salud "Lograr el acceso universal a la salud y la cobertura universal de la salud con equidad eficiencia y calidad".

Que, de conformidad con el Manual de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, le corresponde al Departamento de Salud y Atención Integral a la Población, a través de sus secciones, formular y actualizar en forma permanente, participativa y basada en la evidencia científico-técnica, las normas y procedimientos jurídicos y técnicos de toda la producción u oferta de servicios públicos y privados, directos e indirectos para garantizar la salud integral a la población en todo el territorio nacional.

Que el Angioedema Hereditario (AEH) es un trastorno genético, autosómica dominante, de baja prevalencia, caracterizado por episodios de edema submucoso o subcutáneo, en diferentes partes del cuerpo, envolviendo múltiples órganos y es potencialmente mortal.

Resolución No. 658 de 16 de ABRIL de 2025.



Que el Angioedema Hereditario tiene una prevalencia mundial aproximada de 1 en 50,000 individuos, afectando tanto a hombres como mujeres, sin distinción de raza o distribución geográfica.

Que el Angioedema Hereditario en sus manifestaciones clínicas más severas, como el edema laríngeo, afecta las vías respiratorias causando asfixia, siendo esta la principal causa de muerte de los pacientes que padecen la enfermedad.

Que todo evento agudo de Angioedema Hereditario, con compromiso de vías respiratorias, debe ser considerado una emergencia médica, debido a su impredecibilidad, variabilidad y complicaciones severas con alta mortalidad.

Que el Angioedema Hereditario tiene intervenciones terapéuticas en tres situaciones a mencionar: crisis aguda, profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo.

Que la guía para la atención integral de las personas con Angioedema Hereditario ha sido elaborada por un equipo técnico interinstitucional que incluye expertos en la práctica clínica y profesionales de múltiples disciplinas, como salud mental, salud bucal, trabajo social para el uso del personal en atención primaria tanto en el primer y segundo nivel de atención, además de los servicios de urgencias médicas en el sistema público de salud, con la finalidad de ofrecer las recomendaciones necesarias para una atención integral de las personas con dicha enfermedad.

Que en atención a todo lo antes señalado y en función de poder priorizar una asistencia sanitaria de calidad a las personas que padezcan Angioedema Hereditario, sus factores desencadenantes y complicaciones tanto agudas como crónicas, deben tomarse medidas técnico-administrativas que permitan cumplir con los compromisos nacionales e internacionales.

RESUELVE:

Artículo 1. Aprobar la Guía para la Atención Integral de las Personas con Angioedema Hereditario destinada al Primer y Segundo Nivel de Atención, para su utilización en instalaciones con equipos multidisciplinarios de manejo del Angioedema Hereditario y Servicios de Urgencias Médicas del Sistema Público de Salud de la República de Panamá, contenida en el Anexo I de la presente Resolución y que forma parte integral de la misma.

Artículo 2. Poner a disposición de los trabajadores de la salud que ofrezcan atención primaria de salud en las instalaciones públicas de salud del país, priorizadas por necesidad y proximidad a las personas con Angioedema Hereditario, la guía aprobada en la presente Resolución.

Artículo 3. El Ministerio de Salud y la Caja de Seguro Social realizarán, en sus respectivas instalaciones, el monitoreo de la implementación de las recomendaciones establecidas en la Guía aprobada en la presente Resolución.

Artículo 4. La presente Resolución empezará a regir a partir de su promulgación.

FUNDAMENTO LEGAL: Constitución Política de la República de Panamá; Ley 66 de 10 de noviembre de 1947, Decreto de Gabinete No.1 de 15 de enero de 1969; Ley 68 de 20 de noviembre de 2003, Ley 345 de 22 de noviembre de 2022, que modificó la Ley 28 de 28 de octubre de 2014; Decreto 75 de 27 de febrero de 1969, Decreto Ejecutivo No. 393 de 14 de septiembre de 2015 y Decreto Ejecutivo No. 1217 de 07 de diciembre de 2015.

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE.



FERNANDO BOYD GALINDO
Ministro de Salud

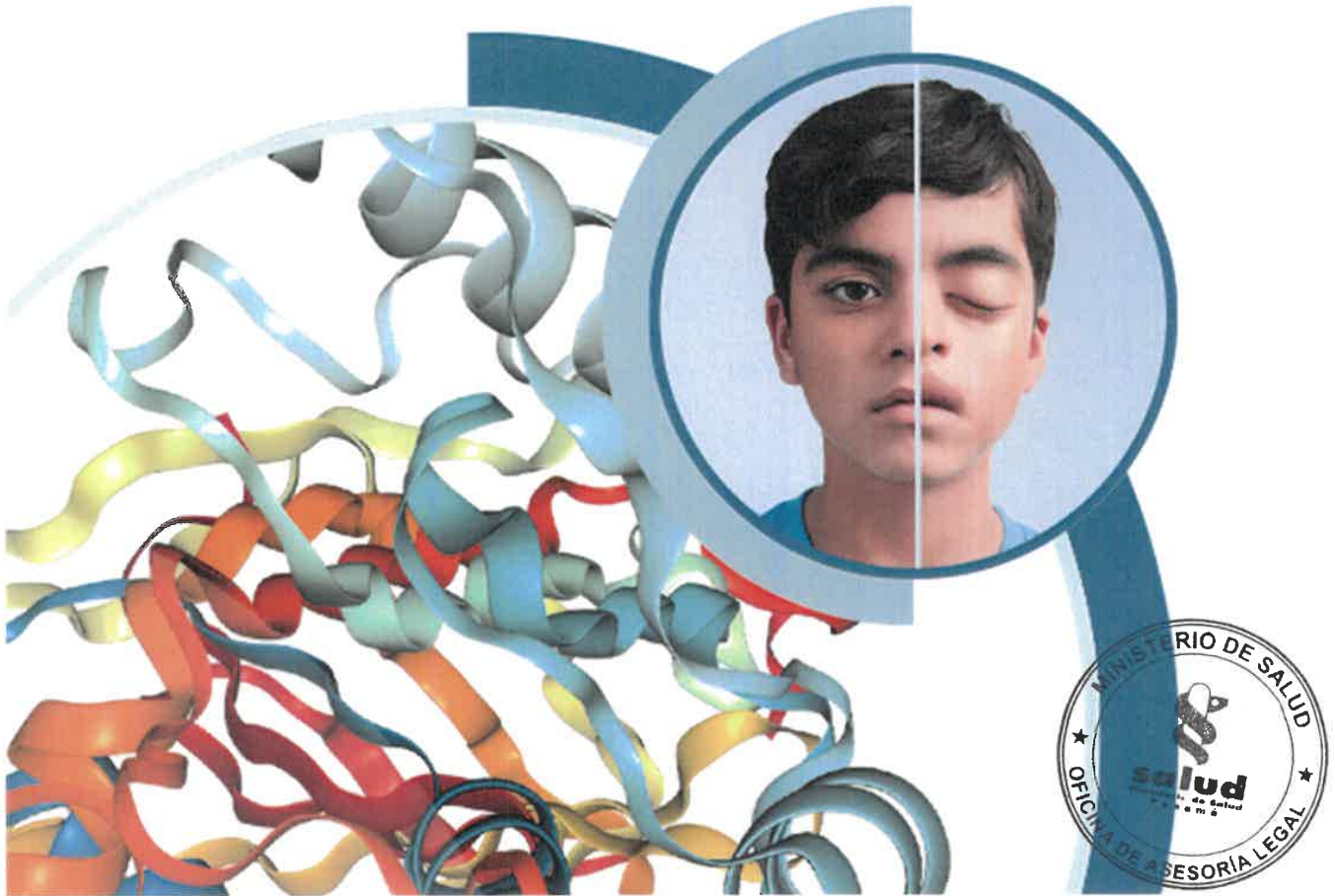


ANEXO I



MINISTERIO DE SALUD

GUÍA PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LAS PERSONAS CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO



AUTORIDADES

MINISTERIO DE SALUD

Su Excelencia

Dr. Fernando Boyd Galindo
Ministro de Salud

Dr. Manuel A. Zambrano Chang
Viceministro de Salud

Lcdo. Julio Arosemena Ruiz
Secretario General de Salud

Dra. Reina Roa Rodríguez
Directora General de Salud Pública

Dr. Pedro A. Contreras Sáenz
Subdirector General de Salud de la Población

Dra. Geni M. Hooker Castillo
Jefa del Departamento de Salud y Atención Integral a la Población

CAJA DE SEGURO SOCIAL

Mgtr. Dino Mon Vásquez
Director General

Ing. Rogelio Gordón
Subdirector General

Dr. Marcos A. Young R.
Director Ejecutivo Nacional de Servicios y Prestaciones en Salud



COMISIÓN TÉCNICA COORDINADORA

Dr. Johnny A. Cuevas Suman

Coordinador Nacional del Programa de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas del Ministerio de Salud

Dra. Ana Quintero Batista

Técnica de la Coordinación de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas del Ministerio de Salud

Dra. Nadia Barsallo Abrego

Técnica de la Coordinación de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas del Ministerio de Salud

EQUIPO TÉCNICO DE COMPONENTES DE ATENCIÓN INTEGRAL

ASOCIACIÓN PANAMEÑA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Dra. Olga M. Barrera

Médico Alergóloga Inmunóloga experta en Angioedema Hereditario

HOSPITAL DEL NIÑO DR. JOSÉ RENAN ESQUIVEL

Dra. Aurora Domínguez

Médico Odontóloga Pediatra

Dra. Sol Laiz Torres

Médico Odontóloga Pediatra

Lcda. Luz Villalaz

Enfermera de Clínica de Coagulopatías

Lcdo. Efraín Valdés

Trabajador Social

Mgtr. Jeanette Precilla

Enfermera Especialista en Salud Mental

CAJA DE SEGURO SOCIAL

Lcda. Indira Fuentes

Trabajadora Social

APOYO INTERNACIONAL

Mgtr. Ezequiel Martínez

Psicólogo Clínico Especialista en Cuidados Paliativos Oncológicos, México.



COLABORADORES

COMPONENTE DE TRABAJO SOCIAL

Mgtr. Gabriel Galdeano

Jefe Nacional del Departamento de Trabajo Social

Mgtr. Bethzabel de Miranda

Jefa de Trabajo Social de la Región de Salud de Panamá Oeste

Mgtr. Miguel Godoy

Supervisor de Trabajo Social de la Región de Salud Metropolitana

Mgtr. Lelys Rivera

Jefa de Trabajo Social del Instituto Oncológico Nacional

Mgtr. Angerett Batista

Trabajadora Social de la Región de Salud de Panamá Este

Lcda. Catalina Ortiz

Jefa de Trabajo Social de la Región de Salud de Colón

Lcda. Adelina Ortega

Jefa de Trabajo Social del Hospital del Niño Dr. José Renan Esquivel

Lcda. Teresa Ameglio

Jefa de Trabajo Social del Hospital San Miguel Arcángel

Lcda. Rosa Pimentel

Jefa de Trabajo Social de la Región de Salud de Panamá Norte

Lcda. Candelaria Manttatal

Trabajadora Social del Hospital Nicolás A. Solano

COMPONENTE DE SALUD BUCAL

Dra. Esmeralda Martínez D.

Médico Odontóloga del Ministerio de Salud

Dr. Rafael Alejandro Robles A.

Técnico del Departamento de Salud Bucal del Ministerio de Salud



COMPONENTE DE SALUD MENTAL

Dra. Delia De Icaza

Médico Psiquiatra del Ministerio de Salud

Dr. Gaspar Da Costa

Jefe de la Sección de Cuidados Paliativos del Ministerio de Salud

PARTICIPANTES DE TALLERES DE VALIDACIÓN

Dra. Omaira Tejada

Jefa del Departamento de Salud Bucal del Ministerio de Salud

Dr. Rafael Robles

Técnico del Departamento de Salud Bucal del Ministerio de Salud

Dra. Margarita Morales

Odontóloga de la Región de Salud de Chiriquí

Dr. Hipólito Solís

Odontólogo de la Región de Salud de Coclé

Dra. Leisa Crastz

Odontóloga de la Región de Salud de Colón

Dr. Héctor Robles

Odontólogo de la Región de Salud de Darién

Dr. Amado Lezcano

Odontólogo de la Región de Salud de Herrera

Dra. Julia Alvarado

Odontóloga de la Región de Salud de Guna Yala

Dra. Virginia Valdés

Odontóloga de la Región de Salud de Ngäbe-Buglé

Dra. Miriam Mora

Odontóloga de la Región de Salud de Los Santos

Dr. Denario Castillo

Odontólogo de la Región de Salud de Panamá Este



Dra. Alexia Solís

Odontóloga de la Región de Salud de Panamá Norte

Dra. Yaraida Olmedo

Odontóloga de la Región de Salud de Panamá Oeste

Dra. Erika Díaz

Odontóloga de la Región de Salud de San Miguelito

Dra. Maribel Jaén

Odontóloga de la Región de Salud Metropolitana

Dra. Sol Laiz Torres

Odontóloga Pediatra del Hospital del Niño Dr. José Renan Esquivel

Dra. Aurora Domínguez

Odontóloga Pediatra del Hospital del Niño Dr. José Renan Esquivel

Lcda. Luz Villalaz

Enfermera de la Clínica de Coagulopatías del Hospital del Niño Dr. José Renan Esquivel

Dr. Ricardo Goti

Jefe de la Sección de Salud Mental del Ministerio de Salud

Lcdo. David Sanjur

Psicólogo Clínico de la Sección de Salud Mental del Ministerio de Salud

Mgtr. Aldacira de Bradshaw

Enfermera de la Sección de Salud Mental del Ministerio de Salud

Lcda. Thelma Franco

Psicóloga Clínica de la Coordinación de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas del Ministerio de Salud

Dra. Danissa González

Psiquiatra de la Región de Salud Metropolitana

Dra. Cinthia De La Cruz

Psiquiatra de la Región de Salud de Coclé

Dra. Delia Rodríguez

Psiquiatra de la Región de Salud de Colón



Dr. Egirio Cuadra

Psiquiatra de la Región de Salud de Chiriquí

Lcda. Helem Díaz

Psicóloga Clínica de la Región de Salud de Coclé

Lcdo. Simón Barrera

Psicólogo Clínico de la Región de Salud de Colón

Lcda. Mariluz Díaz

Psicóloga Clínica de la Región de Salud de Chiriquí

Lcda. Lisbeth Govea

Psicóloga Clínica de la Región de Salud de Herrera

Lcda. Xiomara Barraza

Psicóloga Clínica del Hospital Nicolás A. Solano

Lcdo. Luis Alvarado

Psicólogo Clínico de la Región de Salud Metropolitana

Lcda. Ruth Riley

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud de Bocas del Toro

Lcda. Karen Mendoza

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud de Chiriquí

Lcda. Aracelis Barría

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud de Herrera

Lcda. Migdalia López

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud de Panamá Oeste

Lcda. Nanett González

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud de Coclé

Lcda. Yadira T. de Gordón

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud de Veraguas

Lcda. Melvis López

Enfermera Especialista en Salud Mental de la Región de Salud Metropolitana



CONTENIDO

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	10
INTRODUCCIÓN	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
DISPOSICIONES GENERALES	13
<i>OBJETIVO GENERAL</i>	<i>13</i>
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</i>	<i>13</i>
PREVALENCIA.....	14
CLASIFICACIÓN	14
GENÉTICA	15
ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON DÉFICIT DE C1 INHIBIDOR (AEH-C1-INH) (TIPO 1 Y 2)	15
ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1-INH NORMAL Y MUTACIÓN DEL FACTOR XII (AEH-NL-C1INH FXII).....	16
FISIOPATOLOGÍA	16
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	17
ATAQUES SEGÚN LOCALIZACIÓN	19
CUTÁNEOS.....	19
ABDOMINALES.....	19
ATAQUES LARÍNGEOS.....	19
ATAQUES NO USUALES	19
FACTORES DESENCADENANTES DE LOS ATAQUES EN EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO	20
PREVENCIÓN DE ATAQUES.....	20
DIAGNÓSTICO	20
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	21
GUIAS DE TRATAMIENTO.....	22
TRATAMIENTO	23
1. TRATAMIENTO DE LAS CRISIS (A DEMANDA)	23
FLUJOGRAMA NO. 1: ATENCIÓN DE PACIENTES EN CRISIS AGUDA DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO	26
2. PROFILAXIS A CORTO PLAZO	27
3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO O PROFILAXIS A LARGO PLAZO.....	29
INTERVENCIÓN DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO	31
SITUACIONES DE CRISIS AGUDA	31
PROFILAXIS A CORTO PLAZO.....	31
PROFILAXIS A LARGO PLAZO.....	32
PREVENCIÓN SECUNDARIA O SEGUIMIENTO	32
NUEVAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN ANGIOEDEMA HEREDITARIO	32



TERAPIA FARMACOLÓGICA	32
COMPONENTE DE SALUD MENTAL	34
ASPECTOS PSICOSOCIALES DE LAS PERSONAS CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO	34
SÍNDROME DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR.....	36
IDENTIFICACIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE AFECCIONES MENTALES	38
<i>Abordaje de los síntomas depresivos</i>	38
<i>Abordaje de los síntomas de ansiedad</i>	39
<i>Reacción a estrés agudo</i>	41
<i>Trastornos de adaptación</i>	41
COMPONENTE DE SALUD BUCAL.....	43
DEFINICIÓN DE PERFILES Y FUNCIONES DEL PERSONAL DE SALUD BUCAL	43
ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN EL PACIENTE CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO.....	45
FLUJograma No. 2: ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DEL PACIENTE CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN CLÍNICA SATÉLITE	47
COMPONENTE DE TRABAJO SOCIAL	48
INTERVENCIÓN DE TRABAJO SOCIAL EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO	48
DEFINICIÓN DE PERFILES Y FUNCIONES DEL PERSONAL DE TRABAJO SOCIAL.....	48
FIGURA N°1: COMPONENTES DE LA INTERVENCIÓN SOCIAL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO... 51	
ANEXOS	52
ANEXO N°1: PREPARACIÓN, ALMACENAJE Y APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO CONESTAT ALFA	53
ANEXO N°2: NOMBRES COMERCIALES, REGISTRO SANITARIO Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS PARA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO (2023).....	56
ANEXO N°3: MEDICAMENTOS EN CRISIS AGUDA EN AEH (A DEMANDA), APROBADOS POR LA FDA	57
ANEXO N°4: MEDICAMENTOS PROFILÁCTICOS A CORTO PLAZO EN AEH, APROBADOS POR LA FDA.....	58
ANEXO N°5: MEDICAMENTOS PROFILÁCTICOS A LARGO PLAZO EN AEH, APROBADOS POR LA FDA.....	59
ANEXO N°6: PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9 (PHQ-9).....	60
ANEXO N°7: ESCALA DE DEPRESIÓN DE ZUNG	61
ANEXO N°8: ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE	62
ANEXO N°9: ESCALA DE DEPRESIÓN PARA ADOLESCENTES DE KUTCHER (EDAK)	63
ANEXO N°10: GENERAL ANXIETY DISORDER (GAD-7)	64
ANEXO N°11: HAMILTON ANXIETY RATING SCALE (HAM-A)	65
ANEXO N°12: ESCALA DE VALORACIÓN APGAR FAMILIAR	66
ANEXO N°13: GENOGRAMA FAMILIAR.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68



SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
AEA-C1INH	Angioedema Adquirido Relacionado con el Déficit de C1-INH.
AEA-IECA	Angioedema Adquirido Relacionado con Administración de IECA.
AEA-IH	Angioedema Adquirido Idiopático Histaminérgico.
AEA-InH	Angioedema Adquirido Idiopático No Histaminérgico.
AEH	Angioedema Hereditario.
AEH-C1INH	Angioedema Hereditario con Deficiencia Cuantitativa de C1-INH.
AEH-nl-C1INH	Angioedema Hereditario con C1-INH Normal.
ANGPT1	Gen de la Angiopoyetina.
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10° Edición.
C1-INH	Enzima Inhibidora de la Fracción C1 del Complemento.
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5ta Edición (<i>por sus siglas en inglés</i>).
EDAK	Escala de Depresión para Adolescentes de Kutcher.
GAD-7	Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada (<i>por sus siglas en inglés</i>).
GDS	Escala de Depresión Geriátrica (<i>por sus siglas en inglés</i>).
HARS	Escala de Evaluación de Ansiedad de Hamilton (<i>por sus siglas en inglés</i>).
HMWK	Calicreína de Alto Peso Molecular.
HS3ST6	Gen Heparán Sulfato-Glucosamina 3.0 Sulfotransferasea 6.
IECA	Inhibidores de los Receptores de la Angiotensina.
KNG1	Gen del Cininógeno.
MYOF	Gen de la Mioferlina.
OG	Organización Gubernamental.
ONG	Organización No Gubernamental.
PHQ-9	Cuestionario Sobre la Salud del Paciente.
PLG	Gen del Plasminógeno.
RB2	Receptor B2 de Bradiquinina.
SDS	Escala de Autoevaluación para la Depresión (<i>por sus siglas en inglés</i>).
SURCO	Sistema Único de Referencia y Contrarreferencia.
tPA	Activador Tisular del Plasminógeno.



INTRODUCCIÓN

El Angioedema Hereditario (AEH) es un trastorno genético, autosómico dominante, de baja prevalencia, caracterizado por episodios de edema submucoso o subcutáneo, en diferentes partes del cuerpo, envolviendo múltiples órganos y es potencialmente mortal. La mayoría de las veces, esta enfermedad es consecuencia de la disminución o deficiencia de la enzima inhibidora de la fracción C1 del complemento (C1-INH).

Es generalmente subdiagnosticada debido al poco conocimiento de la misma, por los profesionales de la salud. El tiempo entre la aparición de los síntomas, diagnóstico e inicio del tratamiento, es determinante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Presenta una expresión clínica muy variable, en cuanto a frecuencia y gravedad de los episodios, haciendo impredecible la intensidad de los ataques tanto al inicio como en su progresión.

Las dos manifestaciones clínicas más severas del Angioedema Hereditario son: edema de laringe y edema de la pared intestinal, siendo la asfixia asociada a la primera mencionada, la principal causa de muerte en pacientes con Angioedema Hereditario. La posibilidad constante de mortalidad asociada a la enfermedad conlleva un efecto negativo en la salud mental, y por lo tanto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. También el edema abdominal-puede ser confundido con un abdomen agudo, que en múltiples ocasiones son intervenidos quirúrgicamente de forma innecesaria.

Los eventos agudos de Angioedema Hereditario que involucren vías respiratorias son considerados una emergencia médica que debe ser tratada inmediatamente, por lo cual la disponibilidad de tratamiento oportuno y adecuado es crucial para la reducción de la mortalidad en estos pacientes. Además de los eventos agudos mencionados, se requiere tratamiento de profilaxis a corto plazo y a largo plazo; su elección dependerá de la combinación de la gravedad de los síntomas, signos y la edad del paciente.



JUSTIFICACIÓN

Las características inherentes del Angioedema Hereditario como su impredecibilidad, variabilidad y complicaciones severas con alto riesgo de mortalidad, sumado a los desafíos de un manejo específico con tratamientos de alto costo, conllevan a plantear la necesidad de elaborar una guía para la atención integral de las personas con Angioedema Hereditario, que aparte de sintetizar la práctica clínica, también incluya componentes de prevención, promoción, salud mental, salud bucal y otros, asegurándose de mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, con carácter de sensibilización y divulgación a nivel nacional.



DISPOSICIONES GENERALES

Objetivo general

Presentar al personal de salud, una guía de práctica clínica actualizada para la atención integral de las personas con Angioedema Hereditario, en los niveles de atención involucrados.

Objetivos específicos

- A. Detallar acciones que faciliten la modificación de aquellos estilos de vida que constituyan factores de riesgo para la recurrencia de las crisis de Angioedema Hereditario.
- B. Especificar al personal de salud sobre la morbilidad causada por el Angioedema Hereditario y sus complicaciones.
- C. Sugerir al personal de salud un abordaje multidisciplinario para el Angioedema Hereditario.



PREVALENCIA

Esta patología afecta tanto a hombres como mujeres, aproximadamente a 1:50,000 individuos (rangos estimados entre 1:10,000 a 1:150,000) y sin distinción de raza o distribución geográfica. Actualmente, existen 31 casos confirmados a nivel nacional.

CLASIFICACIÓN

El Angioedema Hereditario se puede dividir ampliamente en 2 tipos fundamentales:

- A. El Angioedema Hereditario con **deficiencia C1-INH** (AEH-C1-INH)
 - a. Angioedema Hereditario AEH con deficiencia cuantitativa de C1-INH (Tipo 1).
Representa alrededor de 80 a 85% de los casos.
 - b. Angioedema Hereditario AEH con deficiencia funcional de C1-INH (Tipo 2).
Representa alrededor de 15 a 20% de los casos.

- B. El Angioedema Hereditario con **C1-INH normal** (AEH-nl-C1-INH)
 - a. Angioedema Hereditario con C1-INH normal con mutación del gen del Factor 12 (FXII).
 - a.1. Llamada antiguamente Tipo 3
 - a.2. Más conocida de este grupo
 - a.3. Mayor prevalencia en sexo femenino
 - a.4. Manifestaciones clínicas muy parecidas a Tipo 1 y 2
 - b. Angioedema Hereditario con C1-INH normal con mutación del gen del Plasminógeno (PLG).
 - c. Angioedema Hereditario con C1-INH normal con mutación del gen de la Angiopoyetina (ANGPT1).
 - d. Angioedema Hereditario con C1-INH normal con mutación del gen cininógeno (KNG1).
 - e. Angioedema Hereditario con C1-INH normal con mutación del gen de la Mioferlina (MYOF).
 - f. Angioedema Hereditario con C1-INH normal con mutación del gen Heparán sulfato-glucosamina 3.0 sulfotransfereasa 6 (HS3ST6).
 - g. Angioedema Hereditario con C1-INH normal de "etiología desconocida".



Tabla N°1: Clasificación del Angioedema Hereditario, según localización de la mutación (genotipo)

TIPO	LOCALIZACIÓN DE LA MUTACION
AEH – C1 – INH 1	Gen SERPING 1
AEH – C1 – INH 2	Gen SERPING 1
AEH – FXII	Gen del Factor XII
AEH – PLG	Gen del Plasminógeno
AEH – ANGPT1	Gen de la Angiopoyetina-1
AEH – KNG1	Gen Cininógeno
AEH – MYOF	Gen de la Mioferlina
AEH – HS3ST6	Gen del Heparán sulfato 3-O-sulfotransferasa 6
AEH – U	Desconocido



Fuente: Adaptado de Vazquez, D. O., Josviack, D. O., Fantini, C. A., (2021). Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico:1993)*, 68 Suppl 2, s1–s22.

GENÉTICA

Angioedema Hereditario con déficit de C1 inhibidor (AEH-C1-INH) (Tipo 1 y 2)

La enzima involucrada C1-INH pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas séricas, las serpinas y está codificada por el gen SERPING 1 localizado en el cromosoma 11. La deficiencia de C1-INH se transmite de forma autosómica dominante y los individuos que la padecen son heterocigotos, salvo en casos excepcionales, en los que debido a una alta consanguinidad se han encontrado homocigotos. Se han descrito más de 700 mutaciones del gen SERPING 1, a la fecha. Las mutaciones que se producen en el tipo 1 se caracterizan por ser muy heterogéneas y localizarse a lo largo de todo el gen (deleciones, inserciones y sustituciones). En cambio, las mutaciones que se presentan en el tipo 2 son mutaciones puntuales que producen sustituciones de un aminoácido del centro activo o en regiones próximas al mismo, haciendo que se genere un C1-INH inactivo. Se han descrito un 25 – 30% de mutaciones *de novo*.

Todos los familiares de primer grado de consanguinidad deben ser evaluados por la enfermedad. Los pacientes deben recibir asesoría genética y explicación del patrón de herencia de la enfermedad.

Angioedema Hereditario con C1-INH normal y mutación del Factor XII (AEH-nl-C1INH FXII)

En estos pacientes se ha identificado que la mutación de la enfermedad está localizada en el exón 9 del gen Factor XII, que codifica para el factor XII de la coagulación, localizado en el cromosoma 5, subregión 5q 35.3

Este tipo de angioedema parece presentar una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, existiendo un número considerable de pacientes asintomáticos.

Actualmente existen otros cuadros clínicos de AEH-nl-C1-INH (ver Tabla No. 1), las cuales representan una casuística muy baja a nivel mundial y se encuentran en estudio para esclarecer sus mecanismos de acción y manejo. También hay mutaciones que aún no han sido esclarecidas en pacientes con AEH, por lo que se les clasifica como desconocidas. Probablemente se encontrarán nuevas mutaciones en un futuro cercano.

FISIOPATOLOGÍA

Los episodios de edema se deben a la extravasación de plasma en mucosa o piel, como resultado de la liberación local de péptidos vasoactivos. La **bradicinina** es el mediador más importante. Durante los ataques de AEH hay una disminución de los niveles de C1-INH, junto con una activación incontrolada de la vía clásica del complemento, disminución de la fracción C2 y C4, activándose a su vez el factor XII con formación de plasmina y calicreína. Esta última produce una escisión del cininógeno de alto peso molecular, formándose la bradicinina, que es un nonapéptido vasoactivo de bajo peso molecular, considerado el principal mediador del angioedema hereditario. La calicreína amplifica también la activación del factor XII. El aumento de la bradicinina origina un aumento de permeabilidad vascular, con la consecuente extravasación de fluidos que produce el edema característico de la enfermedad.

En relación a la patogenia del Angioedema Hereditario con C1-INH normal y mutación del gen del Factor XII, es probable que la bradicinina sea un mediador importante; debido a sus similitudes clínicas con el AEH **con déficit** de C1-INH (tipo 1 y 2), el empeoramiento con el uso



de estrógenos, la falta de respuesta a los corticoides y antihistamínicos, así como la respuesta a tratamientos como ácido tranexámico, concentrado plasmático de C1-INH y acetato de icatibant.

En contraste, AEH-ANGPT1 parece implicar una pérdida de un freno celular endotelial en la permeabilidad vascular, lo que sugiere que estos pacientes pueden ser susceptibles a múltiples mediadores de aumento de la permeabilidad vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Angioedema Hereditario se caracteriza por la presentación de ataques recidivantes de edema submucoso o subcutáneo, con afectación de diferentes localizaciones, principalmente:

- a. Cutánea: cara, extremidades, tronco, genitales.
- b. Mucosa del tracto gastrointestinal.
- c. Mucosa de vías respiratorias superiores (orofaringe, laringe).



Los episodios más frecuentes son los cutáneos periféricos y los abdominales, presentando dolor en ambos casos. Los episodios de edema abdominal pueden causar diarrea, náuseas y vómitos.

Habitualmente los ataques tienen una única localización, pero no es raro que se presente de forma simultánea en varias partes del cuerpo.

En la mayoría de los casos los episodios son autolimitados, en general duran de 1 a 5 días, alcanzando su pico máximo en 24 a 48 horas; sin embargo, algunos pacientes pueden progresar a cuadros severos que pueden ser fatales.

Muchos pacientes pueden presentar pródromos previos a una crisis, siendo los más comunes: astenia, náuseas, dolores articulares y musculares, presión cutánea, temblor localizado, cuadro pseudogripal, cambios en el humor, ansiedad, irritabilidad, agresividad, cefaleas, sed, sensibilidad al ruido, dolor muscular, hormigueo y eritema marginatum.

El conocimiento de estos pródromos permite establecer estrategias terapéuticas tempranas.

La expresión clínica de esta enfermedad es muy variable, en cuanto a la frecuencia y gravedad de los episodios en el paciente y sus familiares sintomáticos, incluyendo las diferentes

etapas de la vida. **No es posible predecir la intensidad y el curso de un ataque al iniciar el cuadro agudo, por lo que es necesario estar muy vigilante de la evolución del mismo.**

Se han descrito pacientes asintomáticos (5%) y otro grupo que presenta esporádicamente los síntomas (25%).

Los síntomas en el Angioedema Hereditario **con déficit** de C1-INH (tipo 1 y 2) se pueden presentar en cualquier momento en el curso de la vida. El 50% de los pacientes inician las manifestaciones clínicas en la primera y segunda década de la vida.

Actualmente, entre el debut de las manifestaciones clínicas y la confirmación diagnóstica de la enfermedad suelen pasar más de 10 años. Los pacientes que presentan síntomas a una edad más temprana, parecen tener peor evolución.

Tabla N°2: Clasificación de severidad del Angioedema Hereditario según frecuencia de ataques

Severidad	Frecuencia de Ataques (Mensual)
Leve	Menos de 1 ataque
Moderado	1 a 4 ataques
Severo	Más de 4 ataques o compromiso de vías respiratorias



Fuente: Tratado de Alergología. Tomo I Capítulo II Segunda Edición. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. 2015.

Las manifestaciones clínicas del AEH con C1-IHN normal y mutación del gen del Factor XII (tipo 3) son bastante similares a las de los pacientes con AEH **con déficit** de C1-IHN (tipo 1 y 2), pero presentan algunas peculiaridades:

- a. Mayor penetrancia en el sexo femenino, aunque se ha descrito en varones; su expresión clínica está relacionada con períodos de hiperestrogenismo y una edad de inicio más tardía.
- b. Mayor frecuencia de afectación labial y lingual.
- c. Menor porcentaje de ataques abdominales y laríngeos.
- d. En general, menor carga de enfermedad; presentando menor frecuencia de ataques.



ATAQUES SEGÚN LOCALIZACIÓN

Cutáneos

Son los más frecuentes en los angioedemas **con déficit** de C1-INH (tipo 1 y 2). El edema es episódico, recurrente, no hay aumento de la temperatura en el área, ni prurito. Puede llegar a deformar la zona afectada si el edema tiene márgenes mal definidos. Los sitios más comunes son: tronco, extremidades, genitales, glúteos y rostro.

Abdominales

Son comunes (70 – 90%). Se manifiesta como dolor abdominal espasmódico, tipo cólico; provocado por edema de pared intestinal o de la pared gástrica y el líquido libre en la cavidad peritoneal. Puede acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea, con todas las consecuencias en el balance hídrico, hipovolemia, etc. Radiográficamente se observan signos de edema de mucosa, asas distendidas y ascitis, como parte del ataque agudo.

Siempre hay que hacer el diagnóstico diferencial con abdomen agudo. Un tercio de los pacientes con Angioedema Hereditario fueron intervenidos innecesariamente.

Ataques Laríngeos

Es la manifestación más peligrosa que puede tener un paciente con Angioedema Hereditario, debido a la posibilidad de obstrucción de la vía aérea superior y muerte por asfixia. El tiempo medio entre el inicio del edema laríngeo y su máxima intensidad es de ± 8 horas, aunque puede ser menor en algunos casos. Inicia con disfonía que puede llegar a afonía, dificultad para deglutir, disnea y posteriormente sofocación total.

Todos los ataques que involucran labios, lengua, paladar, piso de la boca, orofaringe, laringe o hipofaringe son considerados de mucho cuidado y deben ser tratados como urgencia.

Ataques no usuales

Se presentan ataques en el tracto genitourinario, con alteraciones en la micción. Se han comunicado casos clínicos aislados con edema cerebral (responsable de hemiparesias, crisis convulsivas y cefalea intensa), edema renal, de corazón y de páncreas, entre otros.

FACTORES DESENCADENANTES DE LOS ATAQUES EN EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

- a. Estrés
- b. Traumatismos
- c. Manipulaciones odontológicas
- d. Endoscopías
- e. Cirugías
- f. Menstruación
- g. Infecciones (bacterianas, H. Pylori, etc.)
- h. Anticonceptivos con estrógenos
- i. Terapia de reemplazo hormonal
- j. Inhibidores de los receptores de la angiotensina (IECA)
- k. Hipoglicemiantes (sitagliptina)
- l. Alcohol.

PREVENCIÓN DE ATAQUES

Por la morbilidad significativa y mortalidad asociada al Angioedema Hereditario es necesaria una estrategia de prevención de ataques, con el apropiado manejo del paciente. La experiencia en los grandes centros ha demostrado que el 25% – 40% de los pacientes pueden desarrollar asfixia y muerte, si no son tratados a tiempo. **El riesgo de ataques puede ser reducido identificando y eliminando los factores desencadenantes.**

DIAGNÓSTICO

El Angioedema Hereditario **con déficit** de C1-INH (tipo 1 y 2) debe ser sospechado cuando un paciente presenta historia de episodios de edema, especialmente si no hay urticaria o prurito. La sospecha es aún más valiosa cuando hay historia familiar, inicios de síntomas en la infancia y adolescencia, ataques de dolor abdominal, edema de vías respiratorias superiores y falla al tratamiento con antihistamínicos y corticoides.

El diagnóstico definitivo requiere pruebas de laboratorio:

- A. Medición de los niveles de C4 en sangre.
- B. Mediciones en sangre de C1-INH

- a. Antigénico (cuantitativo): AEH Tipo 1
 - b. Funcional (cualitativo): AEH Tipo 2.
- C. Pruebas genéticas: aplicable a pacientes con Angioedema Hereditario con Inhibidor C1 normal (AEH-nl-C1-INH).

Deberá existir adecuada comunicación con los técnicos de los laboratorios especializados, para la adecuada toma y traslado de la muestra.

Tabla N°3: Valores de laboratorio en el Angioedema Hereditario

AEH (Tipo)	C1-INH Antigénico (Concentración)	C1-INH (Función)	Complemento C4
1	Bajo	Bajo	Bajo
2	Normal	Bajo	Bajo
AEH-nl-C1-INH	Normal	Normal	Normal

Fuente: Tratado de Alergología. Tomo I Capítulo II Segunda Edición. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. 2015.

En la edad pediátrica los marcadores bioquímicos C4 y C1-INH tanto cuantitativo como funcional sólo tienen valor diagnóstico después del año de vida.

El estudio genético es necesario en casos de:

- A. Elevada sospecha clínica en los que los resultados de las determinaciones de C4 y C1-INH sean dudosos o al límite de la normalidad.
- B. Para diagnóstico diferencial entre la forma hereditaria y la adquirida.
- C. Para confirmación en pacientes con mutaciones *de novo*.
- D. Para el diagnóstico precoz de la descendencia antes del primer año de vida.
- E. Para la confirmación del diagnóstico del AEH C1-INH normal.

Los parientes en primer grado de consanguinidad deben ser estudiados también.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las siguientes entidades:



- A. Angioedema adquirido de C1-INH (AEA-C1-INH), asociado a linfoma o gamopatías monoclonales y ocasionalmente con enfermedades autoinmunitarias, neoplásicas o infecciosas.
- B. Angioedema adquirido relacionado con IECA (AEA-IECA).
- C. Angioedema adquirido idiopático histaminérgico (AEH-IH).
- D. Angioedema adquirido idiopático no histaminérgico (AEA-InH).
- E. Angioedema alérgico.
- F. Deficiencia congénita de C4.
- G. Otras enfermedades autoinmunes.



GUIAS DE TRATAMIENTO

Los principales criterios para elegir el tipo de tratamiento que el paciente requiere en los ataques agudos, la profilaxis a corto y largo plazo dependerán de la combinación de la gravedad de los síntomas, signos y la edad del paciente. Debido a la variabilidad intra e inter individual de los pacientes con AEH, las estrategias óptimas de tratamiento deberán ser individualizadas, con el fin de reducir la morbimortalidad y altos costos, causada por la enfermedad.

Todo paciente con AEH debe ser tratado por un médico experto y familiarizado con las opciones terapéuticas. Debe existir coordinación interdisciplinaria entre médicos de urgencias, de atención primaria y el médico experto. El paciente debe tener al menos una o dos visitas médicas de control por año y las que necesite dependiendo del curso clínico. Él y sus familiares deben entender la causa del AEH, la genética, el patrón de herencia de la enfermedad y los beneficios de estudiar a toda la familia. Se les deberá explicar claramente cuáles son las manifestaciones clínicas más comunes, complicaciones, riesgos potenciales, agentes disparadores del cuadro y los tratamientos existentes; para lo cual se podrá utilizar facilitadores de la educación como charlas, videos, panfletos, páginas web, entre otros.

Se sugiere que todos los pacientes con AEH porten una identificación de alerta (tipo carnet, brazalete, memoria USB, entre otros) con información de contacto de su médico tratante, el diagnóstico del paciente y el tratamiento de elección en caso de urgencias.

Se recomienda que los pacientes y familiares tengan conocimiento en qué instalación de salud están disponibles sus medicamentos. El personal de salud debe estar capacitado para:

- A. Conocer los medicamentos y cómo se conservan.
- B. Cómo administrarlos correctamente.
- C. Entregar información de referencia impresa.



El paciente con crisis severa deberá ser atendido en forma expedita.

Clínicas satélites en las áreas donde residan familias con esta enfermedad, podrán ser implementadas; de tal forma que el paciente lleve sus medicamentos y se les administre rápidamente. En algunos países como Brasil, México, Estados Unidos, Alemania y Hungría; los pacientes reciben medicamentos periódicamente y los mantienen a su alcance para cuando se presenten las crisis, promoviendo de esta forma el autotratamiento, lo que disminuye los costos.

Los pacientes deberán ser motivados para hacer auto-tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento para Angioedema Hereditario se clasifica en:

1. Tratamiento de las Crisis o Ataques (a demanda).
2. Profilaxis a Corto Plazo.
3. Profilaxis a Largo Plazo.

1. Tratamiento de las crisis (a demanda)

Se recomienda que cualquier ataque que afecte las vías respiratorias o que las pueda afectar, sea tratado a demanda y con prontitud. Los ataques de las vías aéreas superiores pueden resultar en asfixia o muerte. Los ataques abdominales son dolorosos o debilitantes y los ataques periféricos, de las extremidades superiores o inferiores pueden resultar en una función alterada de los mismos.

Ante un cuadro clínico progresivo que pueda poner en peligro la vida del paciente y, sin los medicamentos de elección a mano, se deberá estar preparado para una oportuna intubación o traqueotomía.

Los ataques agudos deben ser tratados con urgencia notoria y con el tratamiento de primera línea:

- a. **Concentrado de C1-INH de plasma humano (ver anexo N°3):** Su mecanismo de acción se basa en la regulación de la producción de bradicinina y en el aumento de niveles plasmáticos de C1-INH. El medicamento debe ser administrado según las especificaciones del fabricante, a razón de 20 UI/kg de peso, intravenoso, en niños y adultos a una velocidad de infusión de 4 mL/min.
- b. **Concentrado de C1-INH recombinante humano (ver anexo N°3):** Su mecanismo de acción se basa en la regulación de la producción de bradicinina y en el aumento de niveles plasmáticos de C1-INH. El medicamento debe ser administrado según las especificaciones del fabricante.

La mayoría de las veces el paciente sólo necesita una dosis, pero podría llegar a utilizar una segunda dosis según el cuadro clínico. Pueden ser inyectadas hasta dos dosis en 24 horas. Al requerir una segunda dosis, se puede administrar a partir de dos horas después de la primera.

En adolescentes y adultos, hasta un peso máximo de 84 kg, se utilizan dosis de 50 UI/kg intravenoso para pasar en 5 minutos. La dosis máxima recomendada es de 4200 UI para los pacientes con un peso mayor de 84 kg.

No debe ser utilizado en pacientes alérgicos a conejos.



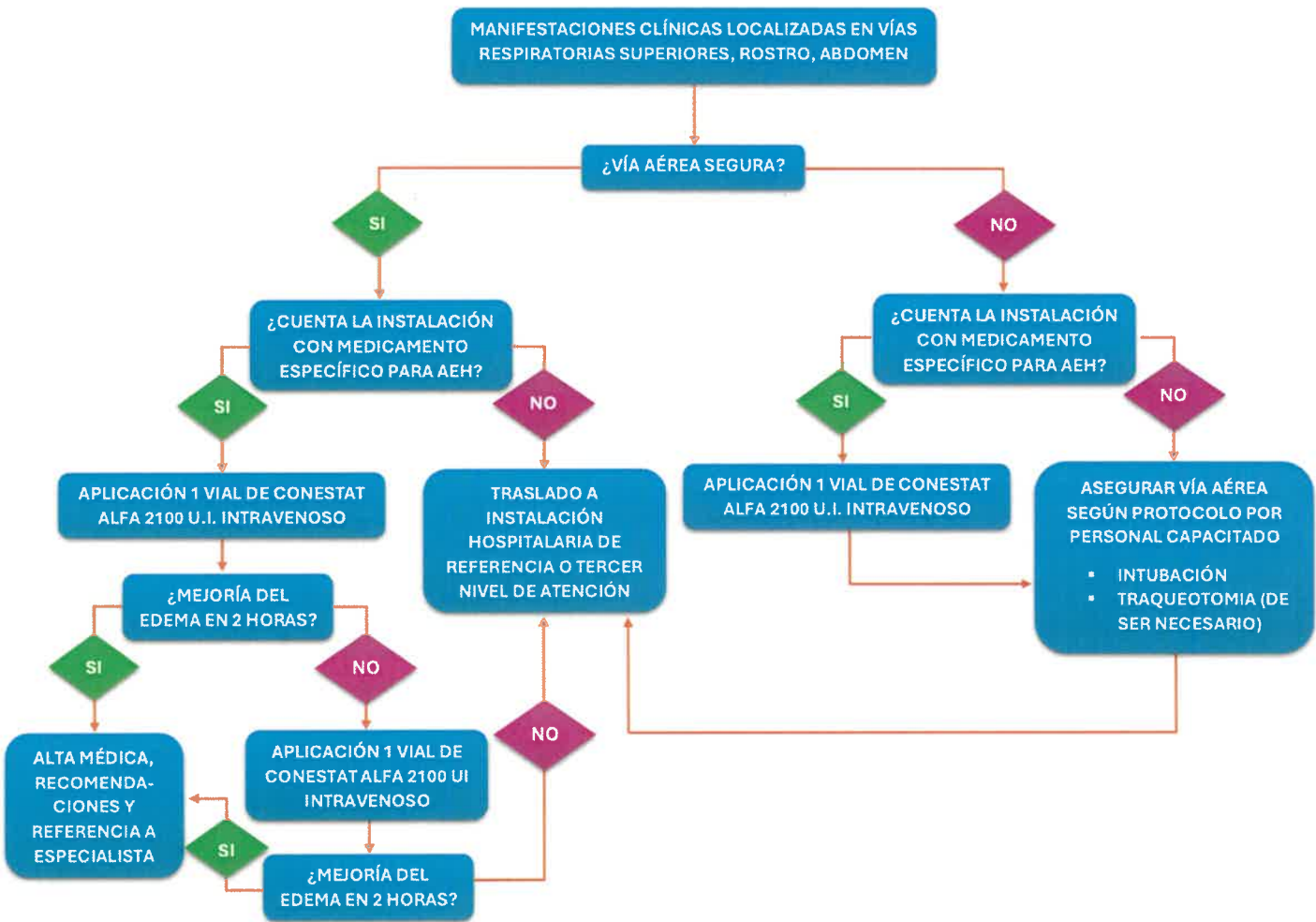
- c. **Ecalantida (Inhibidor de calicreína) (ver anexo N°3):** Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del desdoblamiento de HMWK (calicreína de alto peso molecular por sus siglas en inglés) e inhibe la activación del Factor XII. Se recomiendan 30 mg vía subcutánea en el abdomen, distribuida en tres sitios diferentes como dosis total en adolescentes y adultos. Cada jeringa pre-llenada contiene 3 mL a razón de 10 mg/mL del inhibidor de calicreína. De ser necesario se puede repetir una segunda dosis dentro de un período de 24 horas.
- d. **Icatibant (antagonista del receptor de bradicinina) (ver anexo N°3):** Es un antagonista competitivo y selectivo de RB2 que inhibe la unión de la bradicinina-RB2. Se recomiendan 30 mg vía subcutánea en el abdomen, distribuida en tres sitios diferentes como dosis total en pacientes mayores de 12 años. Vida media

plasmática de 2 – 4 horas. De ser necesario se puede repetir una segunda dosis dentro de un período de 24 horas.

- e. **Plasma fresco congelado:** De no contar con los medicamentos de elección, se puede recurrir a plasma fresco congelado a razón de 10 mL/kg de peso. No deben administrarse más de 3 unidades para evitar el daño pulmonar. Se pasa a razón de 10 mL/kg de peso hasta un máximo de 70 kg a la tasa de 1 unidad c/ 8horas. Sin embargo, es bueno saber que es más seguro el utilizar el plasma tratado con solvente-detergente.



Flujograma No. 1: Atención de pacientes en crisis aguda de Angioedema Hereditario



Fuente: Coordinación de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas, Ministerio de Salud. 2024.



2. Profilaxis a corto plazo

La profilaxis a corto plazo se refiere a la práctica de tratar a los pacientes, para reducir los riesgos asociados y la consecuente morbilidad y mortalidad, durante un período de tiempo en el cual se puede incrementar el riesgo de tener un ataque de AEH.

La profilaxis a corto plazo está indicada previa a los siguientes procedimientos:

- a. Quirúrgicos mayores
 - a.1. cirugía con intubación orotraqueal
 - a.2. cirugía craneofacial.
- b. Procedimientos endoscópicos.
- c. Dentales u orofaríngeos.
- d. Cualquier otro procedimiento que pueda poner en riesgo al paciente.



Después de una extracción dental, más de un tercio (1/3) de los pacientes sin profilaxis previa al procedimiento, desarrollan angioedema local. Esto puede ocurrir dentro de las primeras 10 horas, pero también algunos pacientes pueden presentarlo en el transcurso de las 24 horas post-procedimiento. Tanto pacientes como médicos deben permanecer expectantes por un período de aproximadamente 36 horas.

2.1. La primera línea de tratamiento (de elección):

- a. **Concentrado de C1-INH de plasma humano (ver anexo N°4):** a razón de 20 UI/kg de peso, intravenoso, en niños y adultos a una velocidad de infusión de 4 mL/min.
- b. **Concentrado de C1-INH recombinante humano Conestat Alfa (ver anexo N°4):** En adolescentes y adultos, hasta un peso máximo de 84 kg, se utilizan dosis de 50 UI/kg intravenoso para pasar en 5 minutos. La dosis máxima recomendada es de 4200 UI para los pacientes con un peso mayor de 84 kg.

Un vial contiene 2100 UI de Conestat Alfa en 14 mL después de la reconstitución. La mayoría de las veces el paciente sólo necesita una dosis, pero podría llegar a utilizar una segunda dosis según el cuadro clínico. Pueden ser inyectadas hasta dos dosis en 24 horas. No debe ser utilizado en pacientes alérgicos a conejos.



- c. **Icatibant (antagonista del receptor de bradicinina) (ver anexo N° 4)** administran en pacientes mayores de 12 años, la dosis recomendada es de 30 mg vía subcutánea en el abdomen.

2.2. La segunda línea de tratamiento:

- d. **Andrógenos atenuados:** Los andrógenos atenuados como el andrógeno anabólico danazol 17 alpha-alquilado aumentan los niveles de Inhibidor de C1 y de C4.

Los andrógenos atenuados pueden ser considerados para la profilaxis a corto plazo, cuando el **riesgo relacionado a la cirugía es considerado bajo**.

Los andrógenos como el danazol se utilizan 3 a 5 días antes de la cirugía, en una dosis de 2.5 a 10 mg/kg/día, con una dosis máxima de 600 mg/día vía oral. Deberá continuarse 2 a 3 días después del procedimiento.

- e. **Antifibrinolíticos:** El ácido tranexámico es el antifibrinolítico utilizado, ante la falta de medicamentos de primera línea para la profilaxis a corto plazo y previo a procedimientos invasivos. La dosis sugerida es de 20 a 50 mg/kg/día dividido en 2 a 3 dosis, con un máximo de 3 a 6 gramos diarios por vía oral. Se ajustará la dosis en caso de insuficiencia renal utilizando la dosis más baja. La profilaxis debe iniciar dos días antes y continuar por lo menos dos días después del procedimiento.

El tiempo de inicio de acción de los antifibrinolíticos es de aproximadamente 48 horas después de su administración.

- f. **Plasma Fresco Congelado, Plasma Tratado con Solvente-Detergente:** En países donde no se encuentre disponible el tratamiento farmacológico específico para AEH, se podría utilizar plasma fresco congelado o plasma tratado con solvente-detergente.

Este tipo de tratamiento **puede agravar** los ataques de AEH porque el plasma

fresco contiene remanentes de los componentes del complemento, de la coagulación y del sistema del contacto.

El plasma fresco congelado o el plasma tratado con solvente-detergente, pueden ser administrados en dosis de 1 a 2 unidades la noche previa a la cirugía o el día de la cirugía.



3. Tratamiento de mantenimiento o profilaxis a largo plazo

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es reducir la frecuencia, severidad de los ataques del AEH y minimizar el impacto sobre la calidad de vida del paciente, a fin de permitirle llevar una vida normal.

Los pacientes con **síntomas frecuentes** (más de un ataque severo/mes o más de 5 ataques moderados/mes) o aquellos con compromiso de las vías respiratorias, deberán ser tratados profilácticamente hasta estabilizar al paciente, exclusivamente por el **médico especialista tratante** (idealmente Alergología-Immunología. Sin embargo, también pueden ser tratados por Medicina Interna, Pediatría y Hematología en aquellos hospitales donde no se cuente con Alergología-Immunología), con los siguientes fármacos:

- a. **Concentrado de C1-INH de plasma humano (ver anexo N°5):** a razón de 20 UI/kg de peso, intravenoso, en niños y adultos a una velocidad de infusión de 4 mL/min una vez por semana hasta estabilizar al paciente.
- b. **Concentrado de C1-INH recombinante humano (ver anexo N°5):** en dosis de 50 UI/kg de peso intravenoso lentamente (5 minutos), en adolescentes y adultos, hasta un peso de 84 kg; la dosis máxima recomendada es de 4200 UI para los pacientes con un peso mayor de 84 kg. Un vial contiene 2100 UI de Conestat Alfa en 14 mL después de la reconstitución; no debe ser utilizado en pacientes alérgicos a conejos. La dosis deberá ser aplicada de una vez por semana hasta alcanzar la estabilización del paciente.
- c. **Andrógenos atenuados:** El médico debe considerar el riesgo/beneficio en cada paciente. La profilaxis a largo plazo con derivados androgénicos es efectiva, sin embargo puede presentar importantes efectos adversos. La opinión de los

expertos sugiere que la dosis óptima del danazol, para minimizar los efectos adversos, es de 200 mg/diarios vía oral.

Su uso no es recomendable en edad pediátrica y en mujeres.

La respuesta de los andrógenos varía considerablemente y la dosis requerida para profilaxis a largo plazo es altamente variable. Por esta razón la dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica y no a los resultados de laboratorio.

d. Antifibrinolíticos: el tratamiento con antifibrinolíticos a largo plazo ha sido utilizado con éxito en algunos pacientes. Actualmente no existe un consenso global en la efectividad del tratamiento. En algunos casos pueden ser utilizados especialmente cuando los andrógenos están contraindicados o no estén disponibles medicamentos de elección.

La dosis recomendada en adultos para el ácido tranexámico es de 30 – 50 mg/kg/día vía oral, dividido en 2 ó 3 dosis con un máximo de 6 g/día. La dosis para niños es de 20 – 40 mg/kg/día.

Las contraindicaciones y precauciones incluyen trombofilia, incremento del riesgo trombótico o trombosis aguda.

Actualmente en Panamá el único medicamento con registro sanitario es el Conestat Alfa (ver anexo N°1 para almacenaje y aplicación del medicamento conestat alfa).



Intervención del personal de enfermería en el manejo del paciente con Angioedema Hereditario

Situaciones de crisis aguda

En el abordaje de las crisis agudas de Angioedema Hereditario consideradas como emergencias, es necesario el trabajo en equipo del personal médico y de enfermería.

1. El paciente llega a la institución dentro del horario de atención
2. La enfermera recibe al paciente
 - a. Verifica diagnóstico
 - b. Reconoce los signos y síntomas del paciente en crisis aguda de Angioedema Hereditario
 - b.1. Ataque abdominal: dolor abdominal de tipo cólico recurrente, distensión abdominal con o sin náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea.
 - b.2. Ataque respiratorio: opresión o sensación de cuerpo extraño en la garganta o laringe, inflamación evidente de lengua, cambios en la voz (afonía, ronquera, estridor), dificultad para deglutir adecuadamente
 - c. Comunica al médico de atención inmediatamente
 - c.1. Coloca al paciente en posición de seguridad
 - c.2. Monitoriza los signos vitales del paciente
 - c.3. Mantiene al paciente calmado
3. El paciente es atendido por el médico de atención
 - a. Se realiza examen físico
 - b. Se realiza prescripción médica
4. La enfermera:
 - a. Aplica el tratamiento indicado por el médico
5. Médico y la enfermera (posterior a aplicación de medicamento):
 - a. Verifican signos vitales cada 30 minutos hasta resolución de los síntomas
 - b. Mantiene al paciente informado en todo momento
 - c. Una vez resuelta la crisis, instruyen al paciente y familiar sobre cómo actuar rápidamente ante una crisis aguda

Profilaxis a corto plazo

1. Coordina el inicio de profilaxis
2. Orienta al paciente y familiar sobre la profilaxis a corto plazo



3. El paciente acude el día programado para inicio de profilaxis
4. Enfermera verifica prescripción médica
5. Aplica el medicamento 1 o 2 horas previas al procedimiento
6. Orienta al paciente y familiar sobre la importancia de la profilaxis
7. Seguimiento del caso

Profilaxis a largo plazo

1. Coordina el inicio de la profilaxis
2. Orienta al paciente y familiar sobre la profilaxis a largo plazo
3. El paciente acude el día programado para inicio de profilaxis
4. Enfermera verifica prescripción médica
5. Aplica el medicamento
6. Orienta al paciente y familiar sobre la importancia de la profilaxis
7. Seguimiento del caso

Prevención secundaria o seguimiento

1. Contribuir a la prevención de ataques de Angioedema Hereditario
2. Orientar al paciente y a la familia sobre la importancia de la profilaxis a corto y largo plazo según necesidad
3. Orientar al paciente y a la familia sobre la importancia de los controles de salud, estipulados por médico tratante
4. Coordinar junto con el paciente el acceso al tratamiento



NUEVAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Terapia farmacológica

A. Para tratamiento profiláctico:

- a. Lanadelumab: (anticuerpos monoclonales, Takhzyro) administración subcutánea.
- b. Inhibidor de C1 esterasa (Haegarda): como profilaxis de ataques de AEH, administración subcutánea.
- c. Berotralstat: inhibidor de calicreína plasmática de molécula pequeña, vía oral.

B. Para tratamiento en crisis:

- a. Sebetralstat: inhibidor de calicreína plasmática, administración vía oral.

b. Donidalorsen: bloquea la producción de bradisinina, administración subcutánea.





COMPONENTE DE SALUD MENTAL

La inclusión de un componente de Salud Mental en el manejo integral de las personas con enfermedades crónicas en general es una necesidad evidente, siendo las Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas las que presentan además, una serie de características particulares como dificultad y dilatación del tiempo de diagnóstico, falta de unidades especializadas en el manejo, desconocimiento por el personal de salud en los sistemas públicos, acceso limitado o nulo a tratamientos farmacológicos que, inevitablemente generan incertidumbre y una carga física, emocional, social y económica de los pacientes, familiares y/o cuidadores.

Los beneficios asociados a una atención adecuada de salud mental pueden ser múltiples; desde el fortalecimiento para la capacidad de afrontamiento, mejoría en la autoestima y calidad de vida tanto de pacientes como familiares.

El componente en cuestión está alineado con los objetivos, perfiles y funciones generales de las normas técnico-administrativas de salud mental vigentes en la República de Panamá, aplicables a la población en general, siendo en este caso por su alta vulnerabilidad, personas con Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas, las que serán beneficiadas con el abordaje a continuación.

Aspectos psicosociales de las personas con Angioedema Hereditario

Las personas con Angioedema Hereditario enfrentan una serie de manifestaciones con afectación psicosocial, por lo que es recomendable la intervención de Salud Mental para ayudar a los pacientes, familiares y/o cuidadores a poder enfrentar sus síntomas, limitaciones y desarrollar un sentido adecuado de su vida. Los padres y/o cuidadores pueden sentir preocupación y transmitirla a sus hijos afectados, por lo que es importante contribuir a la aceptación del diagnóstico y disminuir la ansiedad de los mismos, para apoyar a sus familiares a sentirse mejor.

Cuando el cuerpo está expuesto a un factor estresante, surge en los pacientes y sus familiares una serie de reacciones emocionales tales como tristeza, ansiedad, ira y miedo; además, se producen en el paciente y familiares cambios en el estilo de vida.

Es importante que el impacto en las personas con esta enfermedad se extienda más allá del entorno personal y familiar, incluyendo también al escolar y comunitario, razón por la cual es necesario brindar la orientación adecuada a las personas fuera del círculo familiar.

Es recomendable educar a las personas con Angioedema Hereditario acerca de los factores desencadenantes y signos prodrómicos, con el objetivo de empoderarlas y que sean capaces de identificarlos para el manejo adecuado de los mismos.

Debemos mencionar que todas las limitaciones asociadas al padecimiento de la enfermedad predisponen a la persona a trastornos depresivos y de ansiedad, por lo que existe una mayor posibilidad de conductas de riesgo, las cuales deben ser vigiladas por todos los miembros del equipo multidisciplinario en la consulta.

Se recomienda que los profesionales de la salud optimicen la calidad de atención, apoyando al paciente y sus familiares a aceptar y entender el diagnóstico, proporcionando material educativo, y en lo posible, ponerse en contacto con grupos de apoyo.

Las intervenciones psicosociales ayudan a tomar conciencia del manejo de las emociones, aspectos sociales y espirituales en cada etapa de la vida (infancia, adolescencia, adulto y adulto mayor).

El Angioedema Hereditario produce cambios en el estilo de vida:

- a. Afecta a toda la organización de vida del paciente y su familia
- b. Enfrentarse a un tratamiento complejo
- c. Hospitalizaciones frecuentes
- d. Inasistencia escolar o laboral
- e. Cambios socio-culturales
- f. Afectación de los padres sobre el futuro de sus hijos
- g. Posible estigmatización del paciente en su entorno social (escolar, familiar, laboral)
- h. Alteración de la imagen corporal o autoconcepto en las crisis de AEH



Afrontamiento al diagnóstico de Angioedema Hereditario:

- a. La adaptación del paciente (especialmente niños) a la enfermedad va a depender del modo en que la familia reacciona, maneja sus emociones y del apoyo que brinde el equipo multidisciplinario
- b. Reforzamiento del diagnóstico, tratamiento y la importancia del seguimiento

Psicoeducación a las personas con Angioedema Hereditario:

- a. Enfrentar la enfermedad
- b. Impulsar la autonomía del paciente
- c. Orientación sobre actividades adecuadas a su condición
- d. Promover el autocuidado
- e. Recomendar la autoaplicación de medicamentos
- f. Impulsar al paciente a tomar decisiones apropiadas
- g. Resaltar triunfos alcanzados en la vida
- h. Ayudar a los familiares a aceptar el diagnóstico
- i. Aconsejar a los familiares para manejar sus emociones adecuadamente, evitando transmitir incertidumbre y ansiedad al paciente



El equipo de salud mental trabaja junto a los pacientes y familiares con el objetivo de ayudarlos a enfrentar el diagnóstico y lograr una mejor calidad de vida.

Síndrome de sobrecarga del cuidador

Ser cuidador informal involucra múltiples actividades complejas que son proporcionadas por cuidadores no profesionales. Estos pueden ser miembros de la familia, parientes cercanos, amigos. Los mismos no tienen un horario de trabajo establecido ni reciben remuneración económica por sus trabajos realizados y, usualmente, están involucrados emocionalmente con la persona que cuidan.

La atención que realizan afecta el tiempo dedicado a relaciones interpersonales, actividades sociales, hobbies, vida íntima y libertad, provocando problemas en su armonía emocional. La persona que asume el papel de cuidador informal enfrenta situaciones de las cuales no se siente preparada y muchas veces desconoce; por lo que puede experimentar temor, ansiedad o estrés ya que su vida cotidiana se ve afectada y puede sentir una sensación de carga rigurosa.

¿Qué es el síndrome de sobrecarga del cuidador?

La definición del *Burnout del Cuidador*, también llamado *Síndrome de Sobrecarga del Cuidador*, no se encuentra en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ma Edición (CIE-10) ni en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V, por sus siglas en inglés), pero podría considerarse como la presencia de desgaste físico, emocional, social y mental experimentado por personas que cuidan de familiares que lo necesitan, asociado

a una forma inadecuada de afrontar el estrés, el cual puede estar acompañado de síntomas como tristeza, ansiedad, irritabilidad, insomnio, sentimientos de culpa, despersonalización, entre otros.

Tabla N°4: Factores de riesgo del síndrome de sobrecarga del cuidador

Sexo femenino
Baja educación
Niveles de dependencia con la persona enferma
Ausencia de conocimiento en la atención y habilidades del/la cuidador/a
Mal cuidado personal
Privación del sueño
Depresión y síntomas depresivos
Percepción del malestar del paciente
Aislamiento social y disminución de actividades sociales
Ansiedad
Tiempo y esfuerzo del cuidador
Nivel de esfuerzo físico
Estrés financiero
Falta de sistemas de apoyo
Inhabilidad de continuar con un empleo regular

Fuente: Adaptación de Caregiver burden: a clinical review.

¿Cómo lidiar con el síndrome de sobrecarga del cuidador?

Los cuidadores juegan un rol esencial en la salud de los pacientes y, un riesgo en su salud tanto física como emocional, puede afectar la calidad de vida tanto de ellos mismos como los pacientes.

- a. Evaluar problemas que el cuidador podría estar afrontando en relación con el paciente
- b. Insistir en el autocuidado físico y mental
- c. Educar sobre la enfermedad del paciente y sus necesidades, proporcionar guías sobre el cuidado de este
- d. Promover la participación de toda la familia
- e. Enseñar a cómo reconocer límites y pedir ayuda
- f. Gestión adecuada del tiempo propio
- g. Incorporar las necesidades tanto del paciente como del cuidador en el plan a seguir
- h. Grupos de apoyo u organizaciones
- i. Técnicas de relajación
- j. Llevar una dieta sana y equilibrada
- k. Buena higiene del sueño
- l. Objetivos realistas a corto plazo



m. Seguimiento con salud mental (psicoterapia y consejería)



Identificación de signos y síntomas de afecciones mentales

Cuando una persona desarrolla síntomas de una enfermedad mental, el primer contacto con un profesional de la salud suele ser el médico de atención primaria. Por tal razón, la identificación temprana de afecciones mentales por el médico de atención primaria y la posterior derivación a un especialista médico, de ser necesario, es un componente importante en la atención del paciente.

Abordaje de los síntomas depresivos

El estado de ánimo se define como un tono emocional generalizado y sostenido que influye en el comportamiento de una persona. Los trastornos del estado de ánimo constituyen una categoría importante dentro de las enfermedades psiquiátricas y uno de estos es el Trastorno Depresivo.

La depresión contribuye a la carga global de morbilidad y afecta a más de 300 millones de personas mundialmente, independientemente de su raza, orígenes étnicos, sexo o nivel socioeconómico. Las personas con afecciones médicas crónicas preexistentes tienden a desarrollar depresión secundaria al manejo y consecuencias del proceso de la enfermedad.

El trastorno depresivo está caracterizado por un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés en las actividades regulares, disminución de la energía, alteración del sueño y/o apetito, sentimientos de culpa o baja autoestima y falta de concentración.

¿Cuándo sospechar de un episodio depresivo?

El episodio depresivo debe durar mínimo dos semanas y se acompaña de al menos cuatro síntomas que mencionaremos a continuación.

Tabla N°5: síntomas de un episodio depresivo

Humor depresivo hasta un grado claramente anormal para el individuo, presente la mayor parte del día y casi cada día.
Pérdida de interés o de la capacidad de disfrutar en actividades que normalmente eran placenteras.
Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente producen una respuesta emocional.
Disminución de la energía o aumento de la fatigabilidad.

Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida.

Cualquier tipo de alteración del sueño.

Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas).

Cambio en el apetito (aumento o disminución) con el correspondiente cambio de peso.

Notable disminución de la libido.

Quejas o pruebas de disminución en la capacidad de pensar o concentrarse, tales como indecisión o vacilación.

Fuente: CIE-10 Capítulo V: Trastornos mentales y del comportamiento.

Tamizaje

La implementación de una herramienta de detección basada en la evidencia en el ámbito de atención primaria ayuda a identificar de forma eficaz a quienes necesitan atención de salud mental.

Dentro de estas herramientas podemos mencionar:

- a. **Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (ver anexo N°6)**, un instrumento breve, sin costo, tarda de 2 – 5 minutos en completarse y ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 85%
- b. **Escala de Depresión de Zung (SDS) (ver anexo N°7)**
- c. **Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS-30) (ver anexo N°8)**, es una herramienta de evaluación para depresión en los adultos mayores. Puede ser utilizada en adultos sanos, adultos con enfermedades médicas y personas con deterioro cognitivo leve a moderado.
- d. **Escala de Depresión para Adolescentes de Kutcher (EDAK) (ver anexo N°9)**, es un instrumento auto-aplicable, útil para identificar adolescentes (12 a 17 años) en riesgo de presentar depresión.

Abordaje de los síntomas de ansiedad

La ansiedad es una respuesta emocional normal y adaptativa ante una amenaza o situación de estrés psicológico.

El trastorno de ansiedad es una preocupación excesiva sobre diversos acontecimientos durante la mayor parte del día, durante al menos seis meses, difícil de controlar y está asociado a síntomas somáticos.



La mayoría de las personas buscarán atención médica en el primer nivel de atención, por lo cual es importante realizar pruebas de detección para diagnóstico y tratamiento ya que al no recibir tratamiento, los trastornos de ansiedad pueden causar un importante deterioro personal, laboral y social.

¿Cuándo sospechar de un episodio de ansiedad?

Presencia de un período de por lo menos seis meses con preocupación y aprensión sobre los acontecimientos y problemas de la vida diaria y la presencia de al menos cuatro de los síntomas listados, de los cuales por lo menos uno debe ser del 1 – 4.

Tabla N°6: síntomas asociados a episodio de ansiedad

Palpitaciones o ritmo cardíaco acelerado
Sudoración
Temblor
Sequedad de boca (no debida a medicación o deshidratación)
Dificultad para respirar
Sensación de ahogo
Dolor o malestar en el pecho
Náuseas o malestar abdominal
Sensación de mareo, inestabilidad o desvanecimiento
Desrealización o despersonalización
Miedo a morir
Sensación de hormigueo
Inquietud e incapacidad para relajarse
Sentimiento de estar “al límite” o bajo presión, o de tensión mental
Sensación de nudo en la garganta o dificultad para tragar
Respuesta exagerada a pequeñas sorpresas o sobresaltos
Dificultad para concentrarse o de “mente en blanco” a causa de la preocupación
Irritabilidad persistente
Dificultad para conciliar el sueño debido a las preocupaciones

Fuente: CIE-10 Capítulo V: Trastornos mentales y del comportamiento.



Tamizaje

La utilización de herramientas de detección tiene una gran utilidad para los profesionales de atención primaria ya que muchos síntomas de ansiedad son inespecíficos y somáticos. El personal de atención primaria puede hacer preguntas sencillas que podría orientarlos a una sospecha diagnóstica de un episodio de ansiedad y poder referir para una mayor evaluación, diagnóstico y tratamiento oportuno con el especialista en salud mental, de ser necesario.

Dentro de estas herramientas podemos mencionar:

- a. **General Anxiety Disorder 7 (GAD-7) (ver anexo N°10)**, un cuestionario de 7 preguntas rápidas con una sensibilidad del 89% y especificidad del 82% para trastorno de ansiedad generalizada.⁷
- b. **Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (ver anexo N°11)**, cuestionario de 14 preguntas utilizado para evaluar la severidad de los síntomas de ansiedad.

Reacción a estrés agudo

Se trata de un trastorno transitorio que se produce en un individuo en respuesta a un estrés físico o psicológico excepcional, que remite normalmente en horas o días (2 – 3 días). La aparición y gravedad está influenciado por la vulnerabilidad y la capacidad de afrontamiento individual de la persona.

Pueden haber síntomas como: abandono de la interacción social esperada, estrechamiento de la atención, aparente desorientación, ira o agresividad verbal, desesperanza o desesperación, hiperactividad inapropiada o sin propósito, duelo incontrolable y excesivo (juzgado a tenor del patrón cultural local).

Los síntomas suelen aparecer **a los pocos minutos** de la presentación del estímulo estresante.

Trastornos de adaptación

Se trata de estados de malestar subjetivo y alteraciones emocionales que suelen afectar el funcionamiento e interacción social, surgiendo durante el período de adaptación a un evento vital estresante.

Típicamente, el factor estresante es un problema económico, una enfermedad médica o un problema de relación. Pueden aparecer una complejidad de síntomas que pueden implicar humor depresivo, ansiedad o preocupación (o una mezcla de estos); sentimiento de incapacidad para afrontar, planificar el futuro o continuar en la situación presente, así como cierto grado de dificultad en el desempeño de la rutina diaria.

En los niños, se pueden identificar fenómenos regresivos como volver a presentar enuresis nocturna, hablar como un bebé o chuparse el pulgar.

La potencia de un factor estresante constituye una función compleja en la que intervienen su intensidad, cantidad, duración, reversibilidad, entorno y el contexto personal.



Los síntomas deben producirse **en el mes posterior** a la exposición a un estrés psicosocial identificable.





COMPONENTE DE SALUD BUCAL

Definición de perfiles y funciones del personal de salud bucal

Odontólogo (a) General o Especialista

1. Evaluar y diagnosticar a los pacientes en su Salud Bucal.
2. Responsabilizarse por la realización de un correcto diagnóstico y plan de tratamiento para cada paciente.
3. Informar claramente al paciente de sus obligaciones con respecto a las indicaciones a seguir, fechas de citas, duración promedio del tratamiento y frecuencia de controles periódicos.
4. Presentar al paciente el plan de tratamiento y, en caso de ser aceptado, éste debe firmar el consentimiento informado previo a la atención dental. Si el paciente es menor de edad, o presenta algún impedimento para asumir la responsabilidad del tratamiento, algún familiar, tutor o representante legal debe firmar dicho consentimiento. En caso de menores emancipados debe ser necesario un Asentimiento.
5. Realizar a los pacientes los procedimientos preventivos, restauradores y quirúrgicos necesarios con las medidas descritas en el protocolo.
6. Cumplir las indicaciones médicas para el manejo integral del paciente.
7. Coordinar con el equipo multidisciplinario la atención de pacientes con Angioedema Hereditario.
8. Ejecutar actividades clínicas preventivas, curativas y comunitarias de los programas de salud.
9. Orientar al paciente en el cuidado bucal en todos sus aspectos dentales, periodontales y tejidos blandos.
10. Manejar el expediente clínico, físico o electrónico o cualquier otro método existente del paciente, según lo establecido por la Ley 68 del 20 de noviembre del 2003 y su reglamentación, así como por las normas institucionales.
11. Llenar correctamente el expediente clínico del paciente de acuerdo con las normas, incluyendo el consentimiento informado.
12. Realizar la interconsulta y/o referencia a través del Sistema Único de Referencia y Contrarreferencia (SURCO), según lo establecido en la Resolución Ministerial 422 del 09 de diciembre de 2003, Que regula el Sistema Único de Referencia y Contrarreferencia.

13. Llenar correctamente la hoja de registro diario con los datos que deben coincidir con los del expediente clínico del paciente y la clasificación internacional de enfermedades vigente.
14. Expedir correctamente las prescripciones médicas según la Ley de Medicamentos vigente, así como las constancias médicas e incapacidad, su firma y sello.
15. Cumplir con el Reglamento Interno de la instalación de salud donde labora, el Código de Bioseguridad y el Código de Ética del Servidor Público.
16. Ejecutar las normas y procedimientos vigentes para las instituciones de salud del estado.
17. Participar en las actividades de docencia y en la realización de proyectos de investigación.
18. Manejar adecuadamente el equipo odontológico a su cargo.
19. Ser responsable de los insumos que se le asignen y firmar los formularios correspondientes.
20. Asumir la Jefatura de Clínica cuando sea necesario.
21. Brindar los servicios odontológicos al paciente con calidad técnica, sensibilidad humana y de forma integral.

Técnico (a) en Asistencia Odontológica

1. Ejecutar actividades y tareas administrativas en apoyo a la clínica:
 - a. Elaboración del archivo en el consultorio odontológico.
 - b. Manejo del libro de citas.
 - c. Manejo de la lista diaria de pacientes (agenda).
 - d. Manejo de expediente clínico.
 - e. Solicitud y control de insumos de la clínica dental.
 - f. Identificar daños en el equipo y solicitar los servicios del técnico dental.
 - g. Mantenimiento preventivo del equipo.
 - h. Otras que le asigne el Jefe de Clínica.
2. Apoyar al Odontólogo al lado del sillón dental:
 - a. Utilizando la técnica de cuatro (4) manos.
 - b. Manipular materiales para su utilización por el odontólogo.
 - c. Preparar y esterilizar el material e instrumental que se utilizará.
 - d. Mantener en buen estado, afilar y almacenar los instrumentos y materiales.
3. Actividades de promoción, educación y prevención:
 - a. Actividad de promoción y educación sobre salud bucal en forma individual y colectiva.



- b. Detección y control de placa bacteriana.
 - c. Enseñanza de técnica de cepillado y uso de hilo dental.
 - d. Aplicación de flúor utilizando diferentes métodos.
4. Ejecutar las tareas clínicas que le sean asignadas y/o delegadas por los odontólogos:
- a. Remoción de placa y cálculo dental supragingival, pulido de los dientes y de las restauraciones.
 - b. Toma, proceso y montaje de radiografías odontológicas.
 - c. Tomar impresiones para modelos de estudio.
 - d. Exámenes de filtro en la cavidad bucal.

Nota: al realizar estas actividades clínicas, el/la asistente dental llenará su hoja de registro diario de actividades.

Atención odontológica en el paciente con Angioedema Hereditario

1. Uno de los aspectos más importantes y vitales que debemos tener en cuenta es un buen control de la atención odontológica antes, durante y después de la misma.

Conocer claramente sobre las consecuencias de una atención sin profilaxis en aquellos pacientes con Angioedema Hereditario:

- a. Edema laríngeo
- b. Obstrucción de vías aéreas
- c. Asfixia
- d. Colapso
- e. Hasta llegar a la muerte



El tiempo es importante.

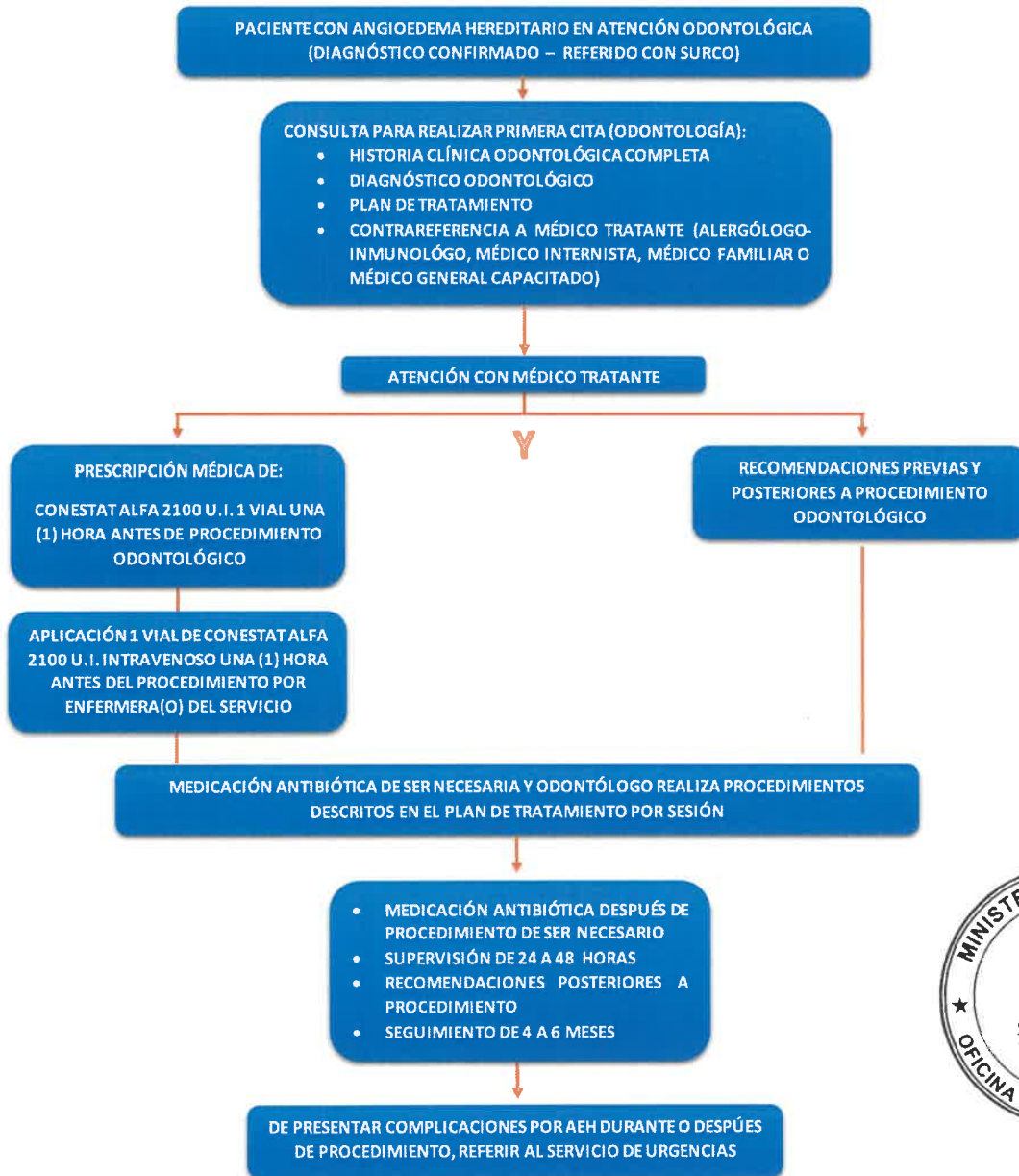
2. Antes de realizar algún procedimiento odontológico al paciente, debemos tener una anamnesis clara y detallada sobre la condición del paciente, conocer los medicamentos, posibles interacciones y la facilidad de acceso.
3. Hacer un examen clínico y radiográfico minucioso y detallado, sobre la condición actual de la enfermedad de la cavidad bucal, conocer signos de alarma que nos puedan orientar a una crisis severa, (ej. ronquera, disfagia).
4. Programar la atención odontológica según las necesidades del paciente. Puede ser bajo tratamiento dental ambulatorio con profilaxis (medicamentosa), tratamiento dental bajo

hospitalización con profilaxis (medicamentosa) y tratamiento dental en clínica bajo monitoreo estricto con profilaxis de Angioedema Hereditario (observación hasta por 24 horas).

5. Todo procedimiento quirúrgico e invasivo debe ser programado y debe realizarse la interconsulta a través del SURCO con su inmunólogo-alergólogo o a su médico tratante (donde no exista disciplina de alergología e inmunología, podría ser médico internista, médico familiar o médico general entrenado en el manejo de Angioedema Hereditario), detallar los procedimientos que vamos a realizar y éste pueda aplicar la profilaxis previo a dicho procedimiento; además del control y monitoreo del mismo. Debe existir una estrecha comunicación entre las diferentes disciplinas.
6. Recomendar al paciente después de todo procedimiento odontológico, que si presenta signos o síntomas de crisis aguda de Angioedema Hereditario, debe acudir a una instalación de salud para atención inmediata.
7. Es importante la educación sobre hábitos de higiene oral y hábitos de alimentación (dieta cariogénica y no cariogénica) a los padres, hijos y pacientes en general, reforzar los temas de prevención para una buena salud bucal y la importancia de su atención cotidiana y programada.
8. Cuidar la atención general y manejar la ansiedad de forma minuciosa, puede ser beneficioso para prevenir complicaciones clínicas, por consiguiente, su atención debe ser tranquila, durante las mañanas y de forma prioritaria.
9. Para realizarse tratamientos ortodónticos generales e interceptivos, los mismos deben ser con la supervisión adecuada y estricto control. **Estos procedimientos no son urgencia** y existe el riesgo de que pueden complicar la vida e integridad del paciente. Deben ser evaluados en conjunto con su médico de cabecera.



Flujograma No. 2: Atención odontológica del paciente con Angioedema Hereditario en Clínica Satélite



Fuente: elaborado por Coordinación de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas, Ministerio de Salud. 2024.

Nota: Se debe recordar que el 90 – 95% de los procedimientos dentales son invasivos y es importante siempre el consentimiento informado. Puede recomendarse que el paciente se mantenga en las instalaciones de salud por un tiempo (45 minutos ó una (1) hora) después de su atención dental para atención inmediata de presentarse complicaciones.

COMPONENTE DE TRABAJO SOCIAL

Intervención de Trabajo Social en la atención del paciente con diagnóstico de Angioedema Hereditario

Todo proceso salud-enfermedad que comprometa la calidad de vida de las personas, indistintamente del diagnóstico, se constituye en un proceso de duelo, ya que conlleva un cambio radical de su ciclo de vida personal, familiar, laboral y social, por tanto, no resulta diferente al ser diagnosticado con alguna enfermedad y requiere de la intervención social integral.

Desde este enfoque, la atención e intervención debe ser positiva ante la adversidad, considerando primeramente el componente humano del paciente y cómo orientar su nuevo estilo de vida, según grupo etario, para la mejora de la condición, procurando la mejor adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

Por lo tanto, resulta importante identificar al paciente, su contexto social integral y desde el enfoque ecológico, llevar al paciente a reconstruir, reaprender y reajustar sus sistemas de creencias, aspectos socioculturales y generacionales que influyen en su diagnóstico y así en su calidad de vida.

Dentro de las Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas que pueden verse en los servicios de urgencias de atención primaria, está el Angioedema Hereditario.

Dada la vinculación directa de la enfermedad con el contexto y los antecedentes familiares hereditarios, se hace importante la participación de un Trabajador Social que pueda evaluar la situación sociofamiliar de manera amplia y detallada, a fin de apoyar y orientar en el proceso de tratamiento.

Definición de perfiles y funciones del personal de trabajo social

Las enfermedades raras, por su naturaleza compleja y poco frecuente, presentan desafíos únicos para los pacientes y sus familias. El Trabajo Social juega un papel fundamental en la atención de este colectivo, brindando apoyo integral y contribuyendo a mejorar su calidad de vida.

Trabajador (a) Social General:

1. Información y asesoramiento



- a. Brindar información clara, precisa y actualizada sobre la enfermedad (AEH), la importancia de cumplir con el tratamiento, los recursos disponibles y los derechos del paciente.
- b. Facilitar en el paciente y su familia información práctica para el automanejo de la enfermedad (AEH), según los parámetros establecidos para la atención.
- c. Asesorar a los pacientes, sus familias y cuidadores sobre cómo afrontar los desafíos emocionales, sociales y económicos de la enfermedad (AEH).
- d. Servir como enlace entre los pacientes y los diversos recursos y servicios disponibles en la comunidad.

2. Evaluación e identificación de necesidades

- a. Realizar evaluaciones psicosociales para comprender el impacto de la enfermedad en la vida del paciente, su familia y entorno social.
- b. Identificar las necesidades sociales, emocionales, económicas y de otro tipo que puedan estar presentes como consecuencia de la enfermedad (AEH).
- c. Participar con el equipo multidisciplinario para evaluar las necesidades del paciente y desarrollar un plan de atención integral.
- d. Identificar los determinantes sociales que inciden en el agravamiento de la enfermedad, para atender las conductas de riesgo, reeducando a la familia sobre las conductas que deben ser modificables para evitar agravamiento en la enfermedad (AEH).
- e. Realizar un **genograma familiar (ver anexo N°13)**. Es un formato para graficar la información acerca de los miembros de la familia y sus relaciones y es una rica fuente de información de como una situación clínica puede estar conectado con el contexto familiar.
- f. Realizar una evaluación del grado funcionalidad familiar a través de **Escala de Valoración APGAR Familiar (ver anexo N°12)** que permita definir dicha funcionalidad en términos del cuidado y apoyo que el paciente con diagnóstico de Angioedema Hereditario reciba de su familia
- g. Realizar y participar de visitas domiciliarias como parte del equipo de salud que atiende a los pacientes con Angioedema Hereditario a fin de evidenciar su entorno y condiciones de vida.

3. Apoyo emocional y psicosocial



- a. Ofrecer apoyo emocional y psicosocial a los pacientes, sus familias y cuidadores para ayudarlos a aceptar, afrontar, lidiar con el estrés, la ansiedad, la depresión y otros desafíos emocionales relacionados con la enfermedad (AEH).
- b. Facilitar grupos de apoyo para pacientes, familias y cuidadores, creando un espacio para compartir experiencias, emociones y estrategias de afrontamiento.
- c. Brindar terapia individual o familiar para abordar problemas psicosociales específicos que puedan estar afectando al paciente o su entorno familiar.

4. Gestión de recursos y servicios

- a. Facilitar la comunicación entre pacientes, familias y profesionales de la salud, procurando una atención integral y centrada en las necesidades del paciente.
- b. Gestionar institucionalmente (OG y ONG's) el acceso a los recursos sociales disponibles y alternativas de apoyo, principalmente cuando el paciente no cuente con una red de apoyo familiar ampliada.
- c. Participar con los profesionales de la salud para coordinar los cuidados del paciente y asegurar una atención integral.
- d. Conectar a pacientes y familias con grupos de apoyo y asociaciones de personas con Angioedema Hereditario, donde puedan compartir experiencias, obtener información y recibir apoyo emocional.
- e. Colaborar con organizaciones que trabajan en la defensa de los derechos de las personas con Enfermedades Raras, Poco Frecuentes y Huérfanas.

5. Educación y capacitación

- a. Participar con el equipo integral de salud en la educación y capacitación a los pacientes, sus familias y cuidadores sobre el Angioedema Hereditario, su manejo y recursos disponibles.
- b. Participar en programas de formación para profesionales de la salud sobre el abordaje integral del Angioedema Hereditario.
- c. Sensibilizar a la comunidad sobre el Angioedema Hereditario, sus desafíos y la importancia de la inclusión social.
- d. Intervenir de manera individual e interdisciplinaria en actividades de promoción, atención y rehabilitación de la enfermedad (AEH) para facilitar los procesos de atención desde la perspectiva social.



La frecuencia de las atenciones por Trabajo Social a los pacientes será de dos (2) veces al año mínimamente, la cual podrá extenderse según requerimiento y situación social del paciente y su familia.

Figura N°1: Componentes de la intervención social en pacientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario



Fuente: Departamento de Trabajo Social, Ministerio de Salud. 2024.



ANEXOS



Anexo N°1: preparación, almacenaje y aplicación del medicamento Conestat Alfa

Nombre del medicamento disponible actualmente en la República de Panamá

Ruconest 2100 UI polvo para solución inyectable i.v.

Composición cualitativa y cuantitativa

Un vial, contiene 2100 unidades de conestat alfa, equivalentes a 2100 unidades por 14 mL después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/mL.

El conestat alfa es el análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa humano, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas.

Una unidad de actividad de conestat alfa se define como el equivalente de la actividad inhibidora de la C1 esterasa presente en 1 mL de plasma normal agrupado.

Periodo de validez

4 años.

Solución reconstituida: Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 48 horas entre 5 °C y 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deben ir más allá de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, salvo que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Condiciones generales de dispensación

Medicamento sujeto a prescripción médica.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en un embalaje original para protegerlo de la luz. No dejar al alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

2100 UI de conestat alfa polvo en un vial de 25 mL (vidrio de tipo 1) con un tapón (caucho clorobutilo siliconado) y un precinto con tapa (aluminio y plástico coloreado). Envase con 1 vial.



Precauciones especiales de eliminación

Cada vial de conestat alfa (2100 UI) debe reconstituirse con 14 mL de agua para preparaciones inyectables. El agua para preparaciones inyectables se debe añadir lentamente para evitar un impacto fuerte en el polvo y mezclar suavemente para minimizar la formación de espuma. La solución reconstituida contiene 150 UI/mL de conestat alfa y es transparente e incolora.

La solución reconstituida en cada vial debe examinarse en busca de partículas y cambios de color. No debe utilizarse una solución que presente partículas o cambios de color. Este medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Administración del medicamento

Insumos

1. Conestat alfa 2100 UI
2. Aguja de mariposa
3. 14 mL de agua estéril para inyectables (diluyente) por cada vial de medicamento
4. Jeringa estéril
5. Torniquete
6. Cinta adhesiva
7. Algodón o gasa estéril
8. Alcohol
9. Recipiente para desechos punzocortantes

Ejecución

Es importante inspeccionar el vial del medicamento para verificar dosis y fecha de expiración. El medicamento y diluyente deben estar a temperatura ambiente. Utilizar 14 mL de agua estéril en la ampolla de Conestat Alfa en forma lenta para reducir al mínimo la formación de espuma, girando suavemente la ampolla durante unos 30 segundos, sin agitar. Una vez disuelta, la solución debe ser incolora, sin burbujas. Una vez reconstituido el Conestat Alf y extraída la dosis adecuada, se conecta a la aguja de mariposa y posteriormente se inyecta lentamente la solución en la vena durante cinco (5) minutos. Se debe asegurar anotar la fecha y hora del tratamiento en el diario del paciente, incluido el lote del medicamento.



PUNTOS IMPORTANTES

- No agitar la ampolla preparada
- Evitar la formación excesiva de burbujas o espuma
- Estar pendiente de la cadena de frío para la conservación del medicamento

Precauciones en la aplicación del medicamento

Contraindicaciones

- a. Alergia o sospecha de alergia a los conejos: el conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo.
- b. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los siguientes excipientes:
 - Sacarosa
 - Citrato de sodio (E331)
 - Ácido cítrico

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1-INH. Ruconest no debe administrarse simultáneamente con tPA.



Reacciones adversas

Tabla N°7: reacciones adversas de Conestat Alfa

	Reacciones adversas	
	Frecuentes	Poco Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Molestia abdominal Parestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Hinchazón

Fuente: Ficha técnica Ruconest 2100 U polvo y disolvente para solución inyectable.

Nota: La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas se define con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Anexo N°2: nombres comerciales, registro sanitario y efectos adversos de los medicamentos para el Angioedema Hereditario (2023)

Nombre comercial/ molécula	Registro sanitario	Reacciones adversas
C1INH (Berinert®)	NO	Anafilaxia
C1INH (Cynrize®)	NO	Trombosis Enfermedades Infecciosas
C1INH (Ruconest®)	SI	Anafilaxia (alergia al conejo)
Acetato de Icatiban (Firazyr®)	NO	Edema local, dolor, prurito en el área de la inyección
Ecalantida (Kalbitor®)	NO	Anafilaxia, prolongación del tiempo parcial de tromboplastinas.
Ácido tranexámico	SI	Náuseas, vértigos, diarrea, fatiga, calambres, trombosis.
Danazol	SI	(*)descrito abajo

Fuente: Adaptado de Busse, P. J., Christiansen, S. C., Riedl, M. A., et al. (2021). US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(1), 132–150.e3.

(*)Los andrógenos (danazol) pueden afectar los niveles de lípidos en suero, además de ser hepatotóxicos resultando en Hepatitis (dosis dependiente) y se ha asociado con adenoma hepatocelular y en casos muy raros carcinoma. La virilización es la principal complicación que ocurre en mujeres e incluye irregularidades menstruales (frecuentemente amenorrea), disminución de la libido, masculinización, alteraciones de la voz en forma irreversible, acné e hirsutismo. Los trastornos psicológicos incluyen irritabilidad, labilidad emocional, comportamiento agresivo y depresión.

Hay que revisar las interacciones de los andrógenos con los medicamentos que esté tomando el paciente. Están contraindicados en el embarazo, durante la lactancia, antes de la pubertad y en pacientes con neoplasia dependiente de andrógenos y en caso de hepatitis. En resumen, los andrógenos están sujetos a numerosas contraindicaciones y muestran interacción con un gran número de fármacos. La vigilancia es imperativa en el tratamiento profiláctico con andrógenos en AEH dado el gran número y severidad de efectos adversos.

Antes, durante y seis meses después de suspendido el tratamiento con la profilaxis a largo plazo con andrógenos se recomienda que todos los pacientes sean monitoreados para la detección de hipertensión arterial y se les debe realizar determinación de biometría hemática completa, enzimas hepáticas, examen general de orina, alfa-feto proteína sérica, creatinfosfoquinasa, perfil lipídico y un ultrasonido hepático anual. Los pacientes deben de estar en conocimiento de los efectos adversos cuando se está considerando la terapia con andrógenos atenuados y durante la misma. El médico debe considerar el riesgo/beneficio en cada paciente.

Los efectos colaterales son leves y estos pueden incluir síntomas gastrointestinales, que pueden disminuir si se asocian con la ingestión de los alimentos. Otros efectos secundarios son mialgia y el riesgo de trombosis.



Anexo N°3: medicamentos en crisis aguda en AEH (a demanda), aprobados por la FDA

Medicamento	Dosificación		Contraindicaciones y Precauciones	Posibles Efectos Adversos
	Pediátrica	Adultos		
Concentrado de C1-INH de Plasma Humano	20 U/kg IV Vel. infusión: 4 ml/min	20 U/kg IV Vel. infusión: 4 ml/min		Anafilaxia (Riesgo)
Concentrado de C1-INH Recombinante Humano	50 U/kg IV en 5min. Dosis máx (24 horas): 4200 U	50 U/kg IV en 5min. Dosis máx (24 horas): 4200 U	Personas alérgicas a conejos	Anafilaxia (Riesgo en individuos sensibilizados a conejos)
Ecalantida	> 12 años 30 mg SC (abdomen)	30 mg SC (abdomen)		Anafilaxia (Riesgo)
Icatibant	> 2 años 30 mg SC (abdomen) 12-25 kg: 10 mg SC 26-40 kg: 15 mg SC 41-50 kg: 20 mg SC 51-65 kg: 25mg SC > 65 kg: 30 mg SC	30 mg SC (abdomen)		Dolor local (inyección) y/o eritema
Plasma Fresco Congelado	10ml/kg *No administrar mas de 3U/evento 1U cada 8horas	10ml/kg *No administrar mas de 3U/evento 1U cada 8horas		

Fuente: Adaptado de Vazquez, D. O., Josviack, D. O., Fantini, C. A., (2021). Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico:1993)*, 68 Suppl 2, s1–s22.



Anexo N°4: medicamentos profilácticos a corto plazo en AEH, aprobados por la FDA

Medicamento	Dosificación		Contraindicaciones y Precauciones	Posibles Efectos Adversos
	Pediatrica	Adultos		
Concentrado de C1-INH de Plasma Humano	20 U/kg IV Vel. infusión: 4 ml/min	20 U/kg IV Vel. infusión: 4 ml/min		Anafilaxia (Riesgo)
Concentrado de C1-INH Recombinante Humano	50 U/kg hasta 4200 U	50 U/kg hasta 4200 U		Anafilaxia (Riesgo en individuos sensibilizados a conejos)
Icatibant	12-25 kg: 10 mg SC 26-40 kg: 15 mg SC 41-50 kg: 20 mg SC 51-65 kg: 25mg SC > 65 kg: 30 mg SC	30 mg SC (abdomen)		Dolor local (inyección)
Danazol	No recomendado	2.5 - 10 mg/kg/día Dosis máx: 600 mg/día Previo a procedimiento: 3 a 5 días Post procedimiento: 2 a 3 días		Hepatotoxicidad, Virilización en mujeres, comportamiento agresivo y depresión
Acido Tranexámico	20 - 40 mg/kg/día VO	20 - 50 mg/kg/día VO dividida en 2 o 3 dosis Dosis máx: 6 g	Trombofilia, Trombosis Aguda	Náuseas, vértigos, diarrea, fatiga, calambres, trombosis.

Fuente: Adaptado de Vazquez, D. O., Josviack, D. O., Fantini, C. A., (2021). Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico:1993)*, 68 Suppl 2, s1-s22.



Anexo N°5: medicamentos profilácticos a largo plazo en AEH, aprobados por la FDA

Medicamento	Dosificación		Contraindicaciones y Precauciones	Posibles Efectos Adversos
	Pediatrica	Adultos		
Concentrado de C1-INH de Plasma Humano	20 U/kg IV Vel. infusión: 4 ml/min (una vez por semana)	20 U/kg IV Vel. infusión: 4 ml/min (dos veces por semana)		Anafilaxia (Riesgo)
Concentrado de C1-INH Recombinante Humano	50 U/kg hasta 4200 U (una vez por semana)	50 U/kg hasta 4200 U (1-2 veces por semana)		Anafilaxia (Riesgo en individuos sensibilizados a conejos)
Danazol	Evitar su uso en niños	200 mg/día VO		Hepatotoxicidad, Virilización en mujeres, comportamiento agresivo y depresión
Acido Tranexámico	20 - 40 mg/kg/día VO	30 - 50 mg/kg/día VO dividida en 2 o 3 dosis Dosis máx: 6 g	Trombofilia, Trombosis Aguda	Náuseas, vértigos, diarrea, fatiga, calambres, trombosis.

Fuente: Adaptado de Vazquez, D. O., Josviack, D. O., Fantini, C. A., (2021). Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico:1993)*, 68 Suppl 2, s1–s22.



Anexo N°6: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (PHQ-9)				
Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas? (Marque con un "☐" para indicar su respuesta)	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____

=Total Score: _____

Si marcó **cualquiera** de los problemas, ¿qué tanta **dificultad** le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido difícil ☐	Un poco difícil ☐	Muy difícil ☐	Extremadamente difícil ☐
-------------------------	----------------------	------------------	-----------------------------

Elaborado por los doctores Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke y colegas, mediante una subvención educativa otorgada por Pfizer Inc. No se requiere permiso para reproducir, traducir, presentar o distribuir.

Nota: La gravedad de los síntomas puede dividirse en ninguna (0 – 4), leve (5 – 9), moderado (10 – 14), moderado/severo (15 – 19) y severo (20 – 17).



Anexo N°7: Escala de Depresión de Zung

Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung (SDS)

Por favor lea cada enunciado y decida con que frecuencia el enunciado describe la forma en que usted se ha sentido en los últimos días.

Por favor marque (✓) la columna adecuada.	Poco tiempo	Algo del tiempo	Una buena parte del tiempo	La mayor parte del tiempo
1. Me siento decaído y triste.				
2. Por la mañana es cuando me siento mejor.				
3. Siento ganas de llorar o irrumpo en llanto.				
4. Tengo problemas para dormir por la noche.				
5. Como la misma cantidad de siempre.				
6. Todavía disfruto el sexo.				
7. He notado que estoy perdiendo peso.				
8. Tengo problemas de estreñimiento.				
9. Mi corazón late más rápido de lo normal.				
10. Me canso sin razón alguna.				
11. Mi mente está tan clara como siempre.				
12. Me es fácil hacer lo que siempre hacía.				
13. Me siento agitado y no puedo estar quieto.				
14. Siento esperanza en el futuro.				
15. Estoy más irritable de lo normal.				
16. Me es fácil tomar decisiones.				
17. Siento que soy útil y me necesitan.				
18. Mi vida es bastante plena.				
19. Siento que los demás estarían mejor si yo muriera.				
20. Todavía disfruto de las cosas que disfrutaba antes.				

Fuente: Adaptado al español de ZUNG W. W. (1965). A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Archives of general psychiatry*, 12, 63–70.

Nota: La escala cuenta con 20 enunciados, una mitad formulada en negativo y la otra mitad formulada en positivo. Cada enunciado puede proporcionar una puntuación del 1 al 4 (1- poco tiempo, 2- algo del tiempo, 3- una buena parte del tiempo, 4- la mayor parte del tiempo). El rango de valores es de 20 – 80 puntos. Los resultados pueden indicar lo siguiente: ≤28 puntos: ausencia de depresión, 29 – 41 puntos: depresión leve, 42 – 53 puntos: depresión moderada y ≥54 puntos: depresión grave.



Anexo N°8: Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage

Preguntas a realizar	Respuesta
¿Está básicamente satisfecho con su vida?	NO
¿Ha renunciado a muchas de sus actividades e intereses?	SI
¿Siente que su vida está vacía?	SI
¿Se encuentra a menudo aburrido?	SI
¿Tiene esperanza en el futuro?	NO
¿Sufre molestias por pensamientos que no puede sacarse de la cabeza?	SI
¿Tiene a menudo buen ánimo?	NO
¿Tiene miedo de que algo le esté pasando?	SI
¿Se siente feliz muchas veces?	NO
¿Se siente a menudo abandonado?	SI
¿Está a menudo intranquilo e inquieto?	SI
¿Prefiere quedarse en casa que acaso salir y hacer cosas nuevas?	SI
¿Frecuentemente está preocupado por el futuro?	SI
¿Encuentra que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	SI
¿Piensa que es maravilloso vivir?	NO
¿Se siente a menudo desanimado y melancólico?	SI
¿Se siente bastante inútil en el medio en que está?	SI
¿Está muy preocupado por el pasado?	SI
¿Encuentra la vida muy estimulante?	NO
¿Es difícil para usted poner en marcha nuevos proyectos?	SI
¿Se siente lleno de energía?	NO
¿Siente que su situación es desesperada?	SI
¿Cree que mucha gente está mejor que usted?	SI
¿Frecuentemente está preocupado por pequeñas cosas?	SI
¿Frecuentemente siente ganas de llorar?	SI
¿Tiene problemas para concentrarse?	SI
¿Se siente mejor por la mañana al levantarse?	NO
¿Prefiere evitar reuniones sociales?	SI
¿Es fácil para usted tomar decisiones?	NO
¿Su mente está tan clara como lo acostumbraba a estar?	NO

Fuente: Adaptado al español de Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et ál. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982-1983;17(1):37.

Nota: Se asigna un punto por cada respuesta que coincida con la reflejada en la columna de la derecha, y la suma total se valora: 0 – 10 puntos: normal, 11 – 14 puntos: depresión (sensibilidad 84%; especificidad 95%) y >14 puntos: depresión (sensibilidad 80%; especificidad 100%).



Anexo N°9: Escala de Depresión para Adolescentes de Kutcher (EDAK)

6-ITEM

Escala de Depresion para Adolescentes Kutcher: EDAK

NOMBRE: _____ FECHA: _____

EN LA ULTIMA SEMANA COMO TE HAS SENTIDO EN PROMEDIO CON RESPECTO A LO SIGUIENTE:

1. Has tenido el animo bajo, te has sentido triste, bajoneado, deprimido o irritable?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casi nunca	A veces	Casi todo el tiempo	Todo el tiempo
2. Has sentido que vales poco, sin esperanza, que desilusionas a las personas o que no eres una buena persona?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casi nunca	A veces	Casi todo el tiempo	Todo el tiempo
3. Te sientes cansado, fatigado, con poco energia, sin motivacion, te cuesta trabajo hacer las cosas, quisieras descansar o echarte mas de lo habitual?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casi nunca	A veces	Casi todo el tiempo	Todo el tiempo
4. Piensas que la vida no es muy divertida, no te sientes bien cuando normalmente debias sentirte bien, no disfrutas de las cosas como lo haces normalmente?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casi nunca	A veces	Casi todo el tiempo	Todo el tiempo
5. Te sientes preocupado, nervioso, inquieto, tenso, ansioso o entras en panico?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casi nunca	A veces	Casi todo el tiempo	Todo el tiempo
6. Has pensado o planeado suicidarte o danarte a ti mismo?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casi nunca	A veces	Casi todo el tiempo	Todo el tiempo


© Dr Stan Kutcher, 2009
Translated en Espanol by Iliana Garcia-Ortega, MD
Dalhousie Univeristy, Halifax, NS

Nota: La escala cuenta con 6 enunciados (Casi nunca = 0; A veces = 1; Casi todo el tiempo = 2; Todo el tiempo = 3). Se debe sumar el total de cada enunciado para obtener la puntuación total: ≥ 6 puntos "es posible que esté deprimido"; < 6 puntos "posiblemente no esté deprimido".



Anexo N°10: General Anxiety Disorder (GAD-7)

GAD-7				
Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
<i>(Marque con un " " para indicar su respuesta)</i>				
1. Se ha sentido nervioso(a), ansioso(a) o con los nervios de punta	0	1	2	3
2. No ha sido capaz de parar o controlar su preocupación	0	1	2	3
3. Se ha preocupado demasiado por motivos diferentes	0	1	2	3
4. Ha tenido dificultad para relajarse	0	1	2	3
5. Se ha sentido tan inquieto(a) que no ha podido quedarse quieto(a)	0	1	2	3
6. Se ha molestado o irritado fácilmente	0	1	2	3
7. Ha tenido miedo de que algo terrible fuera a pasar	0	1	2	3
(For office coding: Total Score T ___ = ___ + ___ + ___)				



Elaborado por los doctores Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke y colegas, mediante una subvención educativa otorgada por Pfizer Inc. No se requiere permiso para reproducir, traducir, presentar o distribuir.

Nota: La puntuación total puede variar de 0 a 21, y una puntuación ≥ 10 indica un trastorno de ansiedad generalizada.

Anexo N°11: Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Versión validada en español de la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)

Seleccione para cada ítem la puntuación que corresponda, según su experiencia. Las definiciones que siguen al enunciado del ítem son ejemplos que sirven de guía. Marque en el casillero situado a la derecha la cifra que defina mejor la intensidad de cada síntoma en el paciente. Todos los ítems deben ser puntuados

Síntomas de los estados de ansiedad	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/incapacitante
1. Estado de ánimo ansioso Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad	0	1	2	3	4
2. Tensión Sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud	0	1	2	3	4
3. Temores A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes	0	1	2	3	4
4. Insomnio Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar	0	1	2	3	4
5. Intelectual (cognitivo) Dificultad para concentrarse, mala memoria	0	1	2	3	4
6. Estado de ánimo deprimido Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar temprano, cambios de humor durante el día	0	1	2	3	4
7. Síntomas somáticos generales (musculares) Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo	0	1	2	3	4
9. Síntomas cardiovasculares Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea	0	1	2	3	4
11. Síntomas gastrointestinales Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborignos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia	0	1	2	3	4
13. Síntomas autónomos Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefalea de tensión, piloerección (pelos de punta)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento en la entrevista (general) Tenso/a, no relajado/a, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo; inquietud: pasearse de un lado a otro, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial Comportamiento (fisiológico) Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 lat/min, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados	0	1	2	3	4

Fuente: Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badía, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP) (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Medicina clínica*, 118(13), 493–499.

Nota: **No existen puntos de corte para distinguir población con y sin ansiedad y el resultado debe interpretarse como una cuantificación de la intensidad.** Cada ítem se puntúa en una escala del 0 (ausente) a 4 (muy grave), con un rango de puntuación total de 0 a 56 puntos en donde <17 puntos indica gravedad leve, 18 a 24 puntos gravedad moderada y >25 puntos gravedad severa.



Anexo N°12: Escala de Valoración APGAR FAMILIAR

Cuestionario para la evaluación de la funcionalidad de la familia

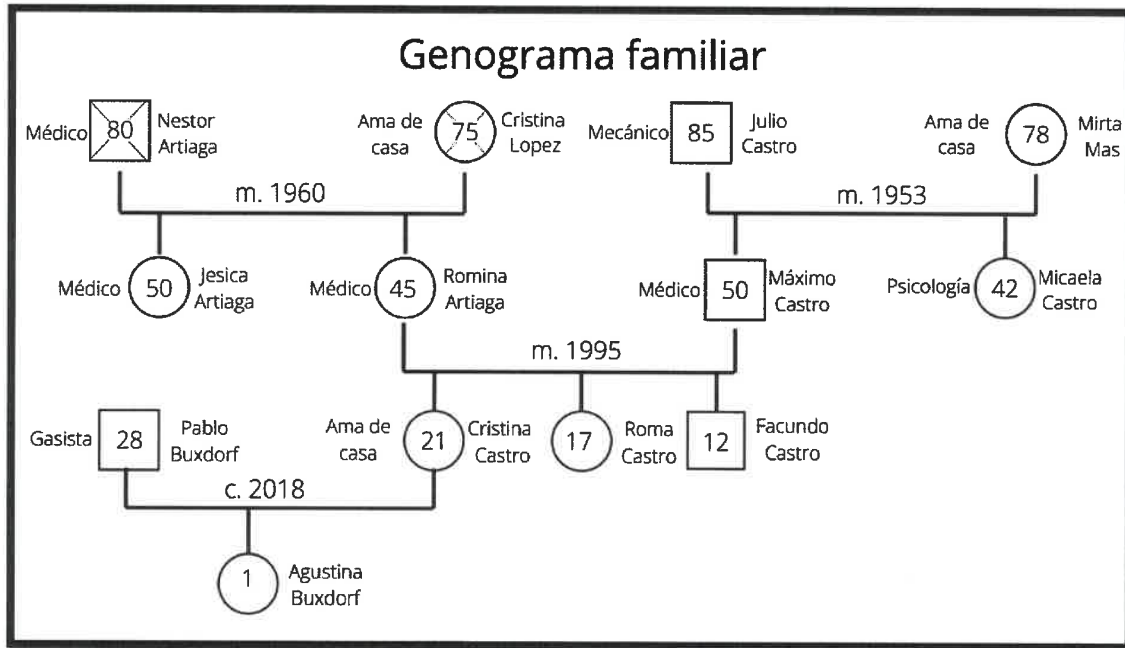
PREGUNTAS	NUNCA	CASI NUNCA	ALGUNAS VECES	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
Me satisface la ayuda que recibo de mi familia cuando tengo algún problema y/o necesidad?					
Me satisface como en mi familia hablamos y compartimos nuestros problemas					
Me satisface como mi familia acepta y apoya mi deseo de emprender nuevas actividades de					
Me satisface como mi familia expresa afecto y responde a mis emociones tales como rabia, tristeza, amor.					
Me satisface como compartimos en mi familia:					
1. el tiempo para estar juntos					
2. los espacios en la casa					
3. el dinero					
¿Usted tiene un(a) amigo(a) cercano a quien pueda buscar cuando necesite ayuda?					
Estoy satisfecho(a) con el soporte que recibo de mis amigos (as)					

Fuente: Suarez Cuba, Miguel A., & Alcalá Espinoza, Matilde. (2014). APGAR FAMILIAR: UNA HERRAMIENTA PARA DETECTAR DISFUNCIÓN FAMILIAR. Revista Médica La Paz, 20(1), 53-57.

Nota: Interpretación del puntaje: Normal 17 – 20 puntos, Disfunción Leve 16 – 13 puntos, Disfunción Moderada 12 – 10 puntos, Disfunción Severa ≤ 9 puntos.



Anexo N°13: Genograma Familiar



Fuente: Psicólogos de Córdoba



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vazquez, D. O., Josviack, D. O., Fantini, C. A., (2021). Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, 68 Suppl 2, s1–s22. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i6.914>
2. Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Asthma & Clinical Immunology*, 2014;10:1-18. Betschel S, Badiou J, Binkley K.
3. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal* 2012;5:182-199. Craig T, Aygören Pursün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al.
4. Brazilian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema. *Clinics* 2011;66(9):1627-1636.
5. Tratado de Alergología. Tomo I Capítulo II Segunda Edición. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. 2015.
6. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2017 revision and update. M. Maurer and Magerl and collaborates. *Allergy* 2018; 00:1-22.
7. Treatment for Hereditary Angioedema with manual C1-INH and specific mutation in the F12 gene. *Allergy* 2017; 72:320-324.
8. Caballero T., Maurer M., Longherst H.J. et al. Triggers and Prodromal symptoms of Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema.
9. *J. investing Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 383-386.
10. Visy B, Fust G., Bygum A. et al. Helicobacter Pylori infection as a triggering factor of attacks in patients of Hereditary Angioedema. *Helicobacter*. 2007; 12: 251-257.
11. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Nov 29];5(12):182-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282420>.
12. Caballero T, Maurer M, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients with Hereditary Angioedema. *J Invest Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2017 Dec 14];26(6):383-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27996949>.



13. Kemp JG, Graig TJ. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: A literature review. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2009Sep1[cited2017Dec14];30(5):493-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843403>.
14. Busse, P. J., Christiansen, S. C., Riedl, M. A., Banerji, A., Bernstein, J. A., Castaldo, A. J., Craig, T., Davis-Lorton, M., Frank, M. M., Li, H. H., Lumry, W. R., & Zuraw, B. L. (2021). US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(1), 132–150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>.
15. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtulowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results]. *PneumonolAlergol Pol* [Internet]. 2013 [cited 2017Dec13];81 (2):95-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420425>.
16. Bork K, Steffensen I, Maching T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2013Jul22[cited2017Dec13],34(4):312-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710659>.
17. Souza LC, Quirino D, Ricarte S, Diniz V, De Carvalho Pelegrini LN, Assis F. Burnout syndrome in informal caregivers of older adults with dementia: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2019 Oct-Dec; 13(4): 415-421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6907708/#B11>
18. De Valle-Alonso MJ, Hernández-López IE, Zúñiga-Vargas ML, Martínez-Aguilera P. Sobrecarga y Burnout en cuidadores informales del adulto mayor. *Enferm uni*. 2015 Mar;12(1):19–27. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-70632015000100004&lng=pt
19. Krishnan S, York MK, Backus D, Heyn PC. Coping with Caregiver Burnout When Caring for a Persona With Neurodegenerative Disease: A Guide for Caregivers. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017 Feb; 98(4).
20. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA*. 2014 Mar 12;311(10):1052–1060. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618967/>
21. Zambrano Cruz R, Ceballos Cardona P. Síndrome de carga del cuidador. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2007; 36 (1): 26-39. <https://www.redalyc.org/pdf/806/80615418005.pdf>





22. Kenny T, Stone J. Psychological Support at Diagnosis of a Rare Disease: A Review of the Literature. *Rare Disease Research Partners*. 2022 Jan. <https://rd-rp.com/wp-content/uploads/2022/03/220202-Literature-Review-Report.pdf>
23. Huxley, P., Kraye, A., Poole, R., Gromadzka, A., Jie, D. L., & Nafees, S. (2023). The Goldberg-Huxley model of the pathway to psychiatric care: 21st-century systematic review. *BJPsych open*, 9(4), e114. <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.505>
24. Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2014). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry* (11th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
25. Negeri Z F, Levis B, Sun Y, He C, Krishnan A, Wu Y et al. Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 for screening to detect major depression: updated systematic review and individual participant data meta-analysis *BMJ* 2021; 375 :n2183 doi:10.1136/bmj.n2183
26. Park, L. T., & Zarate, C. A., Jr (2019). Depression in the Primary Care Setting. *The New England journal of medicine*, 380(6), 559–568. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1712493>
27. O.M.S.: CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1992.
28. Combs, H., & Markman, J. (2014). Anxiety disorders in primary care. *The Medical clinics of North America*, 98(5), 1007–1023. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.003>
29. Sapra, A., Bhandari, P., Sharma, S., Chanpura, T., & Lopp, L. (2020). Using Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2) and GAD-7 in a Primary Care Setting. *Cureus*, 12(5), e8224. <https://doi.org/10.7759/cureus.8224>
30. Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP) (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Medicina clinica*, 118(13), 493–499. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72429-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72429-9)
31. HAMILTON, M. (1959), THE ASSESSMENT OF ANXIETY STATES BY RATING. *British Journal of Medical Psychology*, 32: 50-55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
32. ZUNG W. W. (1965). A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Archives of general psychiatry*, 12, 63–70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>
33. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et ál. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37. PMID: 7183759.

34. Lach, H. W., Chang, Y.-P., & Edwards, D. (2010). Can Older Adults with Dementia ACCURATELY Report Depression Using Brief Forms?: Reliability and Validity of the Geriatric Depression Scale. *Journal of Gerontological Nursing*, 36(5), 30–37. <https://doi.org/10.3928/00989134-20100303-01> (Original work published May 1, 2010)
35. Brooks, S. (2004) The Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS). *Child & Adolescent Psychopharmacology News*, 9, 54, 4-6
36. Brooks, S.J., & Kutcher, S. (2001). Diagnosis and measurement of adolescent depression: A review of commonly utilized instruments. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 341–376.
37. Ficha técnica Ruconest 2100 U polvo y disolvente para solución inyectable.
38. Suarez Cuba, Miguel A., & Alcalá Espinoza, Matilde. (2014). APGAR FAMILIAR: UNA HERRAMIENTA PARA DETECTAR DISFUNCIÓN FAMILIAR. *Revista Médica La Paz*, 20(1), 53-57.
39. Pharming. Guía de autoadministración Inhibidor C1 esterasa recombinante. https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/RUC_SP_BROCHInfusion_Digital_FINAL_2.27.20.pdf

