

Consenso argentino de
diagnóstico y tratamiento
del angioedema hereditario

Vol 68 Supl 2 Año 2021

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaria

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Editores en jefe

Dra. Nora Hilda Segura Méndez†

Dr. Martín Bedolla Barajas

(drmbedbar@gmail.com)

Editora ejecutiva

Dra. Diana Andrea Herrera-Sánchez

(dianaaherrera@outlook.com)

Coeditores

Dra. Sandra Nora González Díaz

(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,

sgonzalezdiaz@yahoo.com)

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

(gvelazquezsamano@yahoo.com)

Editores de Sección

Dr. Miguel Ángel Villasís Kever

Metodología de la Investigación

Dr. Laura Berrón Ruiz

Inmunología

Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz

Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez

Dra. Désirée Larenas Linnemann

Dr. Eleazar Mancilla Hernández

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzola

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia

e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan

Asociación Colombiana de Asma Alergia e

Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología

Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago

Sociedad Española de Alergia e Inmunología

Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón

Hispanic American Allergy Asthma

& Immunology Association

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera

Asociación Panameña de

Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buoggermini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola

Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e

Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e

Inmunología

Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila

Sociedad Peruana de Inmunología

y Alergia

Portugal

Mário Morais-Almeida

Sociedad Portuguesa de

Alergología e Inmunología

Clínica

República Dominicana

Antonio J. Castillo V.

Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl

Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges†

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma

e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 68, suplemento 2, es una publicación del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editor responsable: Martín Barajas Bedolla. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Ruth Jiménez Segura. Ilustraciones: Leylani García Bañuelos. Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario

Contenido

| | |
|---|----|
| Antecedentes..... | 3 |
| Métodos..... | 5 |
| Recomendaciones para el diagnóstico..... | 8 |
| Recomendaciones para el control de las crisis..... | 12 |
| Recomendaciones para la profilaxis a corto plazo de las crisis..... | 13 |
| Recomendaciones para la profilaxis a largo plazo de las crisis..... | 14 |
| Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en situaciones especiales..... | 14 |
| Embarazo..... | 15 |
| En pacientes pediátricos..... | 15 |
| <i>Control de las crisis</i> | 15 |
| <i>Profilaxis a largo plazo</i> | 16 |
| Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en el contexto del sistema de salud argentino..... | 16 |
| Conclusiones..... | 18 |
| Referencias..... | 18 |

Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema

Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario

Daniel O. Vazquez,^{1*} Darío O. Josviack,^{2*} Claudio A. Fantini,³ Natalia L. Fili,^{4*}
Alejandro M. Berardi,^{5*} Ricardo D. Zwiener,^{6*} René A. Baillieau,^{7*} Gonzalo F. Chorzepa,^{8*}
Gabriel O. Fueyo,^{9*} Claudia M. García,^{10*} Gabriel Gattolin,^{11*} Mónica B. Marocco,^{12*}
Claudio A.S. Parisi,^{13*} Marcelo D. Strass,^{14*} José E. Fabiani†

¹Clínica Privada Monte Grande, Servicio de Alergia, Buenos Aires, Argentina

²Instituto de Medicina Respiratoria, Rafaela, Santa Fe, Argentina

³HIGA Oscar Alende, Unidad de Alergia e Inmunología, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

⁴Hospital Público Materno Infantil de Salta, Salta, Argentina

⁵Instituto de Asma, Alergias y Enfermedades Respiratorias, Corrientes, Argentina

⁶Hospital Universitario Austral, Servicio de Alergia e Inmunología, Pilar, Buenos Aires, Argentina

⁷Centro de Alergia Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

⁸Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

⁹Centro Cardiológico Trelew, Chubut, Argentina

¹⁰Hospital de Niños Sor María Ludovica La Plata, Buenos Aires, Argentina

¹¹Centro Respiratorio Infantil. Rosario, Santa Fe, Argentina

¹²Hospital Aeronáutico de Córdoba, Argentina

¹³Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

¹⁴Sanatorio Boratti, Posadas, Misiones, Argentina

† Fallecido el 6 de julio de 2020, durante la elaboración final del Consenso

* Miembros de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC), Comité Científico de Angioedema Hereditario



ORCID

Daniel O. Vazquez, 0000-0001-9864-0783; Darío O. Josviack, 0000-0002-6141-3525; Claudio A. Fantini, 0000-0002-9173-0978; Natalia L. Fili, 0000-0003-0327-3963; Alejandro M. Berardi, 0000-0002-7939-5695; Ricardo D. Zwiener, 0000-0001-9636-6741; René A. Baillieau, 0000-0001-5355-9789; Gonzalo F. Chorzepa, 0000-0002-6687-198X; Gabriel O. Fueyo, 0000-0002-4758-3229; Claudia M. García, 0000-0003-1983-0285; Gabriel Gattolin, 0000-0002-8060-516X; Mónica B. Marocco, 0000-0002-9623-667X; Claudio A.S. Parisi 0000-0002-6936-5599; Marcelo D. Strass, 0000-0001-8465-8069; José E. Fabiani 0000-0002-6039-430X

Correspondencia: Daniel O. Vazquez. drdovazquez@gmail.com

Recibido: 2021-07-04

Aceptado: 201-07-15

DOI: 10.29262/ram.v68i6.914

Este documento debe citarse como: Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwiener RD, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. *Rev Alerg Mex.* 2021; 68 Supl 2:s1-s22.

Conflicto de interés

Daniel O Vazquez ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Sanofi, Eurofarma, Novartis, GSK, Phoenix, Stallergenes y Takeda. Es miembro del Advisory Board del Laboratorio Takeda. **Darío O Josviack** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Sanofi, Astra Zeneca, ELEA/Phoenix, GSK y Takeda. Es miembro del Advisory Board del Laboratorio Takeda. **Claudio A Fantini** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Sanofi, GSK, ELEA/Phoenix, Bagó, Boeringher Ingelheim y Takeda. Es miembro del Advisory Board del Laboratorio Takeda. **Natalia L Fili** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas por parte de Takeda, Novartis, Montpellier, Investi, GSK y CSL Behring. Es miembro del Advisory Board del Laboratorio Takeda. **Alejandro M Berardi** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas por parte de Takeda, Montpellier, Eurofarma y Astra Zeneca. Es miembro del Advisory Board del Laboratorio Takeda. **Ricardo D Zwiener** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas por parte de Sanofi, Novartis, Phoenix, Shire, CSL Behring y Takeda. Es miembro del Advisory Board del Laboratorio Takeda. **René A Baillieau** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas y apoyo a la investigación por parte de Schering Plough, Aventis, MDS Pharma, URIACH y Takeda. **Gonzalo F Chorzepa** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas por parte de Takeda y Novartis. **Gabriel Gattolin** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas y apoyo a la investigación por parte de Novartis, Genzyme, Takeda, Sanofi, Pfizer, GSK, TEVA, Chiesi, Roche y Astra Zeneca. **Claudio AS Parisi** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas y apoyo a la investigación por parte de Sanofi, Genzyme, Takeda, Mundipharma, Astra, Danone y Novartis. **Marcelo D Strass** ha recibido honorarios por concepto de presentaciones educativas por parte de Takeda, Novartis, Astra Zéneca, Montpellier, Investi, Sanofi, GSK y Alergo Pharma. **Claudia M García, Gabriel O Fueyo** y **Mónica B Marocco** no tienen conflictos de interés a declarar.

Resumen

Objetivos: El angioedema hereditario es una enfermedad poco frecuente. Durante los últimos años se han desarrollado muchas investigaciones y registrado avances con el objetivo de entender mejor la fisiopatología y optimizar la atención a los pacientes. Diversos grupos de trabajo internacionales han intentado clarificar y normalizar el cuidado de pacientes con

angioedema hereditario, lo que se ha reflejado en guías y consensos. Consideramos necesario desarrollar un documento de consenso con recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario en Argentina.

Metodología: Un grupo de expertos de Argentina, conformado por especialistas en Alergia e Inmunología mediante metodología de ronda de encuestas a distancia y reuniones presenciales llevó adelante la elaboración del consenso pretendido.

Resultados: Se establecieron recomendaciones basadas en la evidencia publicada y en el criterio de los expertos participantes. Las recomendaciones se enfocaron en el diagnóstico, tratamiento y profilaxis de las crisis a corto y largo plazo, control de situaciones especiales y consideraciones del sistema de salud en Argentina.

Conclusión: Las recomendaciones establecidas en este consenso permitirán optimizar la atención médica de los pacientes con angioedema hereditario en Argentina.

Palabras clave: Angioedema hereditario; Argentina; consenso; diagnóstico; tratamiento

Abstract

Objectives: Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease. During the last years, many studies and advances have been developed with the aim of better understanding the pathophysiology, as well as optimizing patient management. Several international working groups have attempted to clarify and standardize the care of HAE communicated as guidelines and consensus recommendations. We considered necessary to provide recommendations for the diagnosis and treatment of patients with HAE in Argentina.

Methods: A group of specialists of allergy and immunology from Argentina by using the online surveys methodology as well as face to face meetings developed the intended consensus.

Results: Recommendations were established based on published evidence and the expert opinion. The consensus focused on diagnosis, acute management of attacks, short and long-term prophylaxis, special situations (pediatrics and pregnancy) and disease management considering the health care system in Argentina.

Conclusion: the recommendations established in this consensus guidelines will optimize the management of patients with HAE in Argentina.

Keywords: Hereditary angioedema; Argentina; consensus; diagnosis; treatment

Abreviaturas y siglas

AEH nC1-INH, AEH con C1 inhibidor normal

AEH, angioedema hereditario

C1 INH rh, C1 inhibidor recombinante humano

C1-INH dp, C1 inhibidor derivado plasmático

C1-INH, C1 inhibidor cuantitativo

C1-INH, C1 inhibidor funcional

C1q, fracción 1q del complemento

Antecedentes

El angioedema hereditario es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 10, 000 a 50, 000 personas y caracterizada por episodios impredecibles de edema que pueden durar varios días.^{1,2,3}

La enfermedad afecta, por igual, a hombres y mujeres, a las distintas etnias y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas (13 %).³

Las formas más frecuentes son causadas por la deficiencia o mal funcionamiento de la proteína plasmática, denominada inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH), glicoproteína que se sintetiza en los hepatocitos.^{4,5,6} Desde el punto de vista fisiopatológico, la enfermedad se caracteriza por un aumento en la producción de bradicinina (BK), que se une al receptor tipo 2 de BK (RB2) y produce un aumento en la permeabilidad vascular localizada y, consecuentemente, el angioedema.^{4,5,6}

En el angioedema hereditario se reconoce una herencia autosómica dominante cuyo gen se localiza en el cromosoma 11.8 en los tipos I y II.⁷ Así como los antecedentes familiares sugieren angioedema hereditario, su ausencia no lo excluye, pues incluso hasta el 25 % de los pacientes no lo tienen (mutaciones de novo).⁸

Entre las formas hereditarias del angioedema se describen dos tipos: el debido a la deficiencia de C1-INH (AEH tipo I y II) y el que cursa con C1-INH normal.⁶ En el tipo I se observa una disminución de la concentración en el suero del C1-INH y su función.⁶ Esta forma involucra, aproximadamente, al 85 % de los casos.⁶ En el tipo II se observan concentraciones normales o elevadas del C1-INH en suero, pero el trastorno se debe a un inhibidor disfuncional (esta forma abarca, aproximadamente, el 15 % de los casos).⁶

En el año 2000 se describió un nuevo tipo de angioedema hereditario.⁹ En esta forma, si bien su aspecto clínico se asemeja a los tipos I y II,^{9,10} las concentraciones plasmáticas de C1-INH y los valores de función son normales, por lo que se denomina angioedema hereditario con C1 inhibidor normal (AEH nC1-INH).¹⁰ En el Cuadro 1 se describen las mutaciones y los genes involucrados a la fecha en el surgimiento del angioedema hereditario nC1-INH.^{10,11}

Los edemas mucosos y submucosos (crisis) pueden afectar el rostro, la laringe, las extremidades, los genitales, etc.^{3,12} En los niños menores de 10 años, los cólicos intestinales y el edema en las extremidades son las manifestaciones más habituales.¹³ La frecuencia y la severidad de las crisis varían mucho entre los individuos, las familias y en la misma familia (polimorfismo clínico).¹³ Los ataques suelen evolucionar durante las primeras

Cuadro 1. Tipos de angioedema hereditario nC1-INH descritos a la fecha¹¹

| Tipo | Gen involucrado | Cambio de nucleótido | Cromosoma |
|--------------------------|-----------------|----------------------|-----------|
| AEH-FXII ⁸⁵ | F12 | c.983C > A | 5 |
| AEH-FXII ⁸⁵ | F12 | c.983C > G | 5 |
| AEH-FXII ³⁵ | F12 | c.971_1018 + 24del72 | 5 |
| AEH-FXII ⁸⁶ | F12 | c.892_909dup | 5 |
| AEH-PLG ³⁵ | PLG | c.988A > G | 6 |
| AEH-ANGPT1 ⁸⁷ | ANGPT1 | c.807G > T | 8 |
| AEH-KNG1 ⁸⁸ | KNG1 | c.1136 T > A | 3 |

F12 gen del factor XII de la coagulación; FXII proteína del factor XII de la coagulación; KNG1 gen de cininógeno 1; PLG gen de plasminógeno; ANGPT1 gen de angiopoyetina 1.

24 horas y desaparecen, espontáneamente, en las 48 a 96 horas siguientes.⁸ En algunos casos, las crisis pueden ser fatales si afectan la laringe; ello constituye un desafío para el personal de salud.^{8,14,15,16}

A pesar de que la edad de inicio es, en general, durante las dos primeras décadas de la vida, el diagnóstico con frecuencia se establece tardíamente (cercano a la tercera década de la vida).¹⁵

El tratamiento puede dividirse en:

- terapia a demanda;
- profilaxis a corto plazo y
- profilaxis a largo plazo.⁷

El angioedema hereditario tiene una repercusión negativa en la calidad de vida de los pacientes: trastornos psicológicos (depresión y ansiedad); alteraciones en las actividades cotidianas (deporte); en la vida social y de pareja. Genera un alto ausentismo escolar y laboral y un gran consumo de recursos sanitarios por estudios o terapias innecesarias.⁷

Durante los últimos años se han emprendido muchas investigaciones y se han logrado avances para entender la fisiopatología y optimizar la atención médica de los pacientes.^{7,17} Estos avances se han trasladado, en algunos casos, a guías o recomendaciones internacionales.^{7,17,18} Si bien estos documentos abarcan a la enfermedad desde múltiples aspectos, por lo general se han originado en Europa o Estados Unidos,^{7,17,18} regiones que difieren de nuestro medio respecto al acceso y disponibilidad de ciertas opciones de tratamiento, entre otras cosas.

El objetivo de este consenso es proveer, para la Argentina, recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del paciente con angioedema que optimicen su cuidado.

Métodos

Un panel de especialistas en Alergia e Inmunología de Argentina, dedicados al diagnóstico y tratamiento de pacientes con angioedema hereditario, se reunió durante 2019 y 2020 en diversas oportunidades, vía virtual y presencial, para llevar adelante el objetivo planteado. La selección de los expertos se basó en su experiencia en el seguimiento de pacientes con la enfermedad. Para concretar el consenso se siguió la metodología de ronda de cuestionarios y discusión presencial y virtual de escenarios y situaciones.^{19,20} Las instancias de desarrollo de las afirmaciones se estratificaron en recomendaciones referentes a:

- diagnóstico;
- tratamiento de las crisis;
- profilaxis de las crisis a corto plazo;
- profilaxis de las crisis a largo plazo;
- manejo en situaciones especiales (en niños y durante el embarazo);
- tratamiento de la enfermedad de acuerdo con el sistema de salud argentino. Asimismo, estas instancias fueron abordadas para pacientes con angioedema hereditario tipos I, II y AEH nC1-INH.

Desde el punto de vista operativo se efectuó un primer encuentro presencial donde se expuso la metodología del proceso. Después, tuvieron lugar tres rondas virtuales para la evaluación, por parte de cada profesional, de las afirmaciones generadas. Una vez que

se generó el consenso de las afirmaciones, se llevó a cabo una cuarta ronda virtual para generación de comentarios y su revisión final. En paralelo se realizaron varias reuniones presenciales entre el grupo de expertos coordinador del proyecto y los asesores metodológicos. Durante el proceso, el experto tuvo a disposición una extensa bibliografía para su consulta. En cada ronda virtual se indagó sobre el grado de acuerdo de cada participante con una determinada afirmación. Se recibió de cada uno la respuesta en las distintas instancias del trabajo y se vio el grado de acuerdo general; también se evaluaron las observaciones generadas. Cada afirmación fue, posteriormente, analizada de forma global. Se definió como acuerdo cuando el 70 % de los encuestados respondían de forma homogénea; incertidumbre cuando entre el 40 y 70 % respondían de forma homogénea; y desacuerdo si menos del 40 % respondía de forma homogénea. Los principales métodos estadísticos utilizados fueron medidas de tendencia central y dispersión, media, mediana, moda, máximo, mínimo y desviación estándar.

Para la generación de las recomendaciones finales se consideró la disponibilidad y el acceso en Argentina a los métodos diagnósticos y a los tratamientos (Cuadro 2).

Después del consenso de las afirmaciones se avanzó a la redacción del manuscrito, que posteriormente se circuló entre los autores para su acuerdo final y comunicación.

En el material complementario se da la calidad de la evidencia analizada.

Cuadro 2. Métodos diagnósticos y tratamientos disponibles en Argentina

Métodos diagnósticos específicos

- Concentraciones plasmáticas de C4, C1-INH
- Función de C1-INH
- Concentraciones de la fracción 1q del complemento
- Estudio genético SERPING1
- Determinación de la mutación en el gen del factor XII

Tratamientos

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- Icatibant
- Lanadelumab
- Andrógenos atenuados
- Ácido tranexámico
- Plasma fresco congelado

Recomendaciones para el diagnóstico



Habría que sospechar el angioedema hereditario en pacientes con síntomas de: angioedema recurrente sin urticaria concomitante, dolor abdominal recurrente para el que no se identifica ninguna causa o edema laríngeo recurrente, particularmente si hay antecedentes familiares de la enfermedad o no responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoides o adrenalina.

El diagnóstico temprano y preciso del angioedema hereditario debe establecerse con el objetivo de que el paciente acceda, rápidamente, al cuidado apropiado conforme a su evolución (crisis, profilaxis a corto, largo plazo y en situaciones especiales).¹⁷ La historia clínica del paciente debe generar la sospecha del diagnóstico que lleve a practicar estudios complementarios que confirmen la enfermedad.^{7,17} Es importante reforzar la recomendación de que en todo paciente con angioedema recurrente, sin prurito ni urticaria concomitante, dolor abdominal recurrente, sin causa aparente o edema laríngeo recurrente (sobre todo si hay antecedentes familiares de angioedema hereditario), la sospecha de angioedema hereditario debe originarse inmediatamente y avanzar con estudios complementarios que permitan la confirmación.⁶



Ante la sospecha clínica de angioedema hereditario se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de C4 y C1-INH y evaluar la función de este último para llegar al diagnóstico.

En un paciente con sospecha de angioedema hereditario por las manifestaciones clínicas, el paso siguiente es la medición de las concentraciones plasmáticas de C4 y del C1-INH y evaluar la función de este último.^{6,7,17}

En pacientes con angioedema hereditario tipo I las concentraciones de C4 y C1-INH disminuyen al igual que la función del C1-INH en suero (Cuadro 3).¹⁷ En pacientes con angioedema hereditario tipo II se observa un descenso en las concentraciones de C4 y de la función de C1-INH con concentraciones normales o elevadas de éste.¹⁷ En pacientes con antecedente de angioedema recurrente, sin respuesta al tratamiento con antihistamínicos, corticoides o adrenalina y en el análisis complementario concentraciones normales de C4, de C1-INH y de la función de C1-INH debe sospecharse angioedema hereditario con nC1-INH (Cuadro 3).^{11,17} En este grupo de pacientes se recomienda practicar estudios genéticos para confirmar el diagnóstico.¹¹ Los tipos de AEH nC1-INH con las mutaciones genéticas identificadas a la fecha se muestran en el Cuadro 1. Si no se dispone de las evaluaciones genéticas complementarias se recomienda establecer el diagnóstico de angioedema hereditario nC1-INH en pacientes con:

- antecedente de angioedema recurrente,
- concentraciones de C4, del C1-INH y la función del C1-INH normales,
- historia familiar de angioedema hereditario y falta de eficacia de las altas dosis de antihistamínicos y corticoides en el tratamiento de las crisis.

| Cuadro 3. Pruebas de laboratorio para la evaluación del angioedema hereditario | | | | |
|--|-----------------------|---------------------------|-------------------|--------|
| | Concentraciones de C4 | Concentraciones de C1-INH | Función de C1-INH | C1 q |
| AEH tipo I | Disminuidas | Disminuidas | Disminuida | Normal |
| AEH tipo II | Disminuidas | Normal/elevadas | Disminuida | Normal |
| AEH nC1-INH | Normal | Normal | Normal | Normal |

AEH: angioedema hereditario; C1q: fracción 1q del complemento

En el angioedema adquirido, clínicamente similar al angioedema hereditario pero sin antecedentes familiares (situación que puede darse en pacientes mayores de 40 años en el contexto de un síndrome linfoproliferativo, enfermedad autoinmunitaria o paraproteinemias, entre otras causas) se consumen algunos componentes del complemento lo que genera un descenso en las concentraciones de la fracción 1q del complemento (C1q), lo que no se observa en el angioedema hereditario.^{14,16,21} En consecuencia, el dosaje de las concentraciones de C1q contribuye al diagnóstico diferencial, por lo que se recomienda su implementación.

Puesto que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico son limitadas, se recomienda repetir las un mes después para confirmar los hallazgos iniciales. Sin embargo, el tratamiento no debe demorarse a la espera de la confirmación diagnóstica si la sospecha es alta.^{17,21-23} En el Cuadro 4 se encuentran las recomendaciones para el diagnóstico de angioedema hereditario en Argentina.

Recomendaciones para el control de las crisis



Ante una crisis de angioedema hereditario se recomienda tratar tempranamente al paciente para reducir la duración y la severidad del ataque.

Diversos estudios observacionales demuestran que el tratamiento temprano disminuye la severidad y la duración de las crisis.^{24,25} Puesto que no existen marcadores al comienzo de los ataques que puedan utilizarse de manera sensible para determinar la duración y la severidad que tendrán,²⁴ se recomienda que el tratamiento se inicie enseguida de identificar los primeros síntomas de la crisis, para evitar su progresión en intensidad y en el tiempo. Esta recomendación es para los pacientes con angioedema hereditario tipos I y II como para AEH nC1-INH.

En pacientes con angioedema hereditario tipos I y II se han evaluado diversas estrategias de control de las crisis.⁷ El tratamiento con C1, inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp) en dosis de 10 o 20 U/kg, se evaluó en un ensayo clínico y se comparó contra placebo en pacientes con crisis faciales o abdominales.²⁶ En quienes recibieron la dosis de 20 U/kg se observó una reducción significativa en el tiempo de recuperación vs placebo (0.5 vs 1.5 h; $p = 0.0025$) mientras que la dosis de 10 U/kg solo mostró una leve reducción, no significativa en el tiempo de recuperación (1.2 vs 1.5 $p = 0.237$).²⁶

Otro estudio evaluó la eficacia del C1-INH dp nanofiltrado en pacientes con angioedema hereditario para el tratamiento de las crisis.²⁷ El ensayo clínico controlado y aleatorizado comparó la dosis de 1000 U administrada durante las 4 horas del inicio de los ataques con una dosis opcional de 1000 U extra vs placebo.²⁷ La rama de tratamiento mostró una reducción significativa en el tiempo de recuperación (2 vs 4 horas, $p = 0.02$).²⁷

Icatibant es un péptido sintético que actúa como antagonista selectivo competitivo del receptor B2 de bradicinina.²⁸ Su eficacia se evaluó en tres ensayos clínicos controlados aleatorizados (estudios FAST1-3) en 106 pacientes con angioedema hereditario.^{28,29} La dosis evaluada fue de 30 mg por vía subcutánea. En la rama de tratamiento con icatibant se observó una mejoría en las primeras 4 horas en el 67 % (IC95 %: 46-84) vs el 46 % (IC95 %: 28-66) con placebo.^{28,29}

Cuadro 4. Recomendaciones para el diagnóstico y control del paciente con angioedema hereditario

Diagnóstico

- Sospechar el angioedema hereditario en pacientes con recurrencia clínica de: angioedema sin urticaria concomitante, dolor abdominal para el que no se identifica ninguna causa o edema laríngeo, particularmente si hay antecedentes familiares de angioedema hereditario o sin respuesta al tratamiento habitual.
- Ante la sospecha clínica de angioedema hereditario medir las concentraciones plasmáticas de C4, de C1-INH y evaluar la función del C1-INH para llegar al diagnóstico.
- Ante una alteración en cualquiera de los valores mencionados (concentraciones plasmáticas de C4, del C1-INH y la función del C1-INH) repetir el estudio para confirmar el diagnóstico de angioedema hereditario tipos I o II.
- Establecer el diagnóstico de angioedema hereditario tipo I en pacientes con sospecha clínica y concentraciones plasmáticas de C4, de C1-INH y la función del C1-INH baja y de angioedema hereditario tipo II en pacientes con sospecha clínica y concentraciones plasmáticas de C4 y función del C1-INH baja, pero concentraciones cuantitativas del C1-INH normales o elevadas.
- Sospechar el angioedema hereditario con C1 inhibidor normal (AEH nC1-INH) en pacientes con historia de angioedema recurrente con concentraciones plasmáticas de C4, del C1-INH y la función del C1-INH normales y que no respondan al tratamiento con antihistamínicos, corticoides o adrenalina.
- Ante la sospecha de AEH nC1-INH, realizar estudios genéticos cuando sea posible, para confirmar el diagnóstico.
- Establecer el diagnóstico de AEH nC1-INH en pacientes con: a) historia de angioedema recurrente, b) concentraciones de C4, del C1-INH y la función del C1-INH normales, c) existencia de una variante genética relacionada o la historia familiar de angioedema hereditario y la falta de eficacia con altas dosis de antihistamínicos, corticoides o adrenalina.

Control de las crisis

- Ante una crisis de angioedema hereditario tratar tempranamente al paciente para reducir la duración y la severidad del ataque*
- Tratar toda crisis de angioedema hereditario porque su severidad no puede preverse durante sus etapas tempranas*

Tratamientos para el control de las crisis de pacientes con angioedema hereditario tipos I y II

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- Icatibant
- Plasma fresco congelado

Tratamientos para el control de las crisis de pacientes con angioedema hereditario nC1-INH

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- Icatibant

Recomendaciones generales para la interrupción de tratamientos concomitantes en pacientes con angioedema hereditario tipos I, II, nC1-INH

- Anticonceptivos orales con estrógenos o terapias de reemplazo hormonal con estrógenos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a corto plazo del angioedema hereditario tipos I, II y nC1-INH que vayan a recibir procedimientos médico, quirúrgicos u odontológicos programados

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- Andrógenos atenuados*

* No se recomiendan para el control de las crisis de angioedema hereditario nC1-INH

Continúa en la siguiente página...

Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a largo plazo del angioedema hereditario en Argentina

- En todo paciente con angioedema hereditario evaluar la necesidad de profilaxis de las crisis a largo plazo.*
- Al momento de decidir la profilaxis a largo plazo tener en cuenta la cantidad de episodios previos, la severidad de los episodios, el acceso a unidades de emergencia y su repercusión en la calidad de vida que las crisis han tenido.*
- Que el especialista, junto con el paciente, tomen la decisión de iniciar o detener la profilaxis a largo plazo del angioedema hereditario.*
- Evaluar periódicamente la necesidad de detener la profilaxis a largo plazo en pacientes con angioedema hereditario.*

Recomendaciones para profilaxis a largo plazo de las crisis de pacientes con AEH tipos I y II

- Lanadelumab
- Andrógenos atenuados
- Acido tranexámico**

Recomendaciones para profilaxis a largo plazo de las crisis en pacientes con AEH nC1-INH

- Acido tranexámico
- Progestinas
- Andrógenos atenuados

*Las recomendaciones aplican para la profilaxis en AEH tipo I, II y nC1-INH

** En situaciones especiales no como primera línea

*** Existe escasa evidencia en calidad y cantidad; sin embargo, otros factores pueden influir en la decisión.

Recomendaciones para el control del angioedema hereditario tipos I y II durante el embarazo

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)

Para la profilaxis a corto plazo

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)

Para la profilaxis a largo plazo durante el embarazo se recomienda evaluar, por parte del especialista, el riesgo-beneficio en cada caso y determinar la mejor estrategia a seguir.

Recomendaciones para el control del angioedema hereditario tipos I y II en pacientes pediátricos

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- Icatibant (a partir de los 2 años)
- Plasma fresco congelado

Para la profilaxis a corto plazo

- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)

Para la profilaxis a largo plazo

- Lanadelumab (a partir de los 12 años)

Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en el marco del sistema de salud en argentino

- Ante la sospecha de la enfermedad derivar al paciente a un especialista en Alergia e Inmunología con experiencia en el diagnóstico, tratamiento y control de las crisis.
- El especialista tratante debe:

Continúa en la siguiente página...

- Evaluar por igual la efectividad, la seguridad de la medicación y la calidad de vida del paciente con el tratamiento en curso.
- Usar herramientas objetivas para evaluar la carga de la enfermedad en cada consulta, con el fin de obtener niveles de control, actividad y severidad.
- Ser responsable de reportar los eventos adversos sospechosos de estar asociados con el tratamiento o la falta de efectividad ante el ente regulatorio competente.

...Viene de la página anterior

En el estudio FAST-2 se incluyó una rama de comparación con ácido tranexámico en la que icatibant mostró superioridad significativa en la disminución de los síntomas en las siguientes 4 horas ($p < 0.01$). El tiempo medio para alcanzar la mejoría en la rama icatibant fue significativamente menor en los tres estudios contra placebo y ácido tranexámico ($p < 0.001$).^{28,29}

Ecallantide es un antagonista de la calicreína.³⁰ La eficacia de éste en dosis de 30 mg por vía subcutánea se evaluó en dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados vs placebo (estudios EDEMA 3 y 4).^{30,31} En el grupo de pacientes que recibieron ecallantide se observó una reducción significativa en el tiempo hasta la desaparición de los síntomas y en la severidad vs placebo ($p = 0.03$ y $p = 0.04$).³⁰ El beneficio en la rama de pacientes tratados con ecallantide fue evidente a las 2 horas de inicio del tratamiento y permaneció durante 24 horas.³⁰

El inhibidor recombinante humano C1 (C1-INH rh) también se ha evaluado en el control de las crisis en pacientes con angioedema hereditario.³² El tratamiento en dosis de 50 a 100 U/kg demostró eficacia al administrarse en el transcurso de las 8 horas siguientes al inicio; mostró disminución de los síntomas a las 4 horas en un 90-100 % de los tratados vs el 41 % con placebo.³² El tiempo medio de inicio de la disminución de los síntomas fue de 1.1 (1-2.03) horas en la rama de 100 U/kg vs 8.25 (4.08-7.66) horas en la de placebo ($p < 0.01$).³² Un segundo ensayo clínico mostró la recuperación completa de la crisis en 4 (2.95-4.5) horas en la rama de tratamiento de 50 U/kg y de 6.03 ($4 \geq 48$ horas) en la de placebo ($p = 0.05$); esto confirmó los resultados observados previamente.³³

No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que hayan evaluado el plasma fresco congelado como estrategia de tratamiento de las crisis en pacientes con angioedema hereditario; sin embargo, hay algunos datos que provienen de cohortes retrospectivas y series de casos que evaluaron la efectividad y seguridad de su uso en la práctica clínica diaria. Prematta y colaboradores, luego de una revisión de la bibliografía y de su experiencia, demostraron que el plasma fresco congelado podría ser efectivo para reducir el tiempo de la recuperación y la severidad.³⁴ Es importante destacar que la calidad de la evidencia es baja para el plasma fresco congelado y la recomendación para su indicación de uso está limitada a situaciones en las que no se dispone de los tratamientos mencionados.

En relación con los pacientes con angioedema hereditario nC1-INH no se han publicado, a la fecha, ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de las intervenciones mencionadas en el contexto de las crisis. Existen algunas series de casos y cohortes pequeñas que han evaluado la efectividad del C1-INH dp en pacientes con angioedema hereditario nC1-INH. En esos estudios, el tiempo para la recuperación y la severidad han sido menores respecto al no tratamiento.³⁵⁻³⁸ También hay alguna evidencia con icatibant, que ha demostrado ser efectivo, al igual que ecallantide.^{35,39,40}

En un estudio de cohorte retrospectiva, Bork y su grupo describieron el rol de los anticonceptivos orales, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y los inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como desencadenantes de crisis en pacientes con angioedema hereditario nC1-INH.³⁶ Luego del análisis de 72 pacientes, el grupo demostró que la interrupción de la anticoncepción oral condujo a una reducción de la tasa de ataques en un 87.5 % en promedio y algunas pacientes estuvieron libres de episodios (3 de 8 pacientes). En 8 pacientes, el tratamiento que estaban recibiendo consistió en terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. En ese grupo, su interrupción derivó en una reducción en la frecuencia de las crisis del 22.2 %.³⁶ Tres pacientes que recibían tratamientos antihipertensivos con IECA estuvieron libres de crisis después de su interrupción. En 16 pacientes la interrupción del tratamiento con anticonceptivos orales siguió al reemplazo con progestinas como terapia alternativa: 15 pacientes permanecieron libres de crisis durante el seguimiento.³⁶ Por lo tanto, se recomienda que las pacientes con angioedema hereditario nC1-INH interrumpan los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y los reemplacen por progestinas, y se descontinúe el tratamiento con IECA (Cuadro 4).

Recomendaciones para la profilaxis a corto plazo de las crisis



En todo paciente con angioedema hereditario se recomienda considerar la profilaxis a corto plazo para disminuir el riesgo de crisis que pudieran desencadenar los procedimientos médicos, quirúrgicos u odontológicos programados.

Se entiende por profilaxis a corto plazo al acto de medicar antes de la exposición a un procedimiento determinado con el fin de reducir el riesgo de aparición de una crisis.⁴¹ El traumatismo ocurrido durante un procedimiento odontológico, cirugías (menores o mayores), endoscopias, parto y situaciones estresantes pueden desencadenar ataques que pongan en riesgo la integridad de los pacientes.^{5,42-45} En la actualidad no es posible determinar cuáles procedimientos pueden llegar a generar estos episodios en cada individuo.^{5,42-45} En consecuencia, el médico tratante debe estar en aviso de los procedimientos a los que el paciente habrá de someterse y evaluar si es necesario llevar adelante la profilaxis a corto plazo con base en su frecuencia y severidad de episodios previos y la respuesta terapéutica.⁷ Es importante, en este aspecto, que el paciente esté educado y adiestrado respecto de posibles desencadenantes y su control.⁷

Se carece de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de la profilaxis a corto plazo en intervenciones médico-quirúrgicas a pacientes con angioedema hereditario. En un estudio en el que se evaluó la efectividad de C1-INH dp como profilaxis a corto plazo, administrado 1 hora antes del procedimiento, se observó una reducción del 30 al 15 % en el riesgo de crisis laríngeas o faciales después de las extracciones dentales con 500 U y una reducción del riesgo al 5 % cuando la dosis profiláctica fue de 1000 U.⁴⁴ Existen algunos reportes y series de casos con pocos pacientes que evaluaron la efectividad de la profilaxis a corto plazo de los andrógenos atenuados, que sugieren podrían ser una alternativa cuando C1-INH dp no está disponible.^{7,17} En estos casos, el danazol podría contemplarse con inicio 5 días antes del procedimiento y manteniéndolo durante 2 a 3 días después, en una dosis de 2.5 a 10 mg/kg/día (máximo de 600 mg).¹⁷ Los andrógenos atenuados están contraindicados durante el embarazo y en pacientes pediátricos.

Otra estrategia evaluada es la de plasma fresco congelado,³⁴ en dosis de 2 U, 1 a 2 horas antes del procedimiento, que disminuyó el riesgo de crisis en los pacientes con angioedema hereditario.^{7,17}

Si bien la profilaxis a corto plazo reduce el riesgo de ataques, no lo elimina, por lo que más allá de la decisión de indicarla o no, deben tenerse disponibles las estrategias de control de las crisis ante ataques eventuales.⁷ En el Cuadro 4 se resumen las recomendaciones para la profilaxis a corto plazo de las crisis.

Recomendaciones para la profilaxis a largo plazo de las crisis



En todo paciente con angioedema hereditario se recomienda evaluar la necesidad de profilaxis a largo plazo de las crisis teniendo en cuenta aspectos relacionados con las mismas, el acceso al tratamiento y su repercusión en la calidad de vida, entre los factores más importantes.

Se entiende por profilaxis a largo plazo de las crisis al procedimiento de mantener un tratamiento de forma continua para prevenir la aparición de ataques en el tiempo.⁷ Si bien la frecuencia de las crisis, su severidad y localización son los principales determinantes para comenzar una profilaxis a largo plazo deben tenerse en cuenta otros factores que tienen un rol central en la decisión. Esos otros factores consisten en la repercusión negativa en los aspectos sociales, laborales y en la calidad de vida que la enfermedad causa, así como el acceso y la disponibilidad al tratamiento.^{7,17,18}

Puesto que no existe un criterio homogéneo basado en la frecuencia o severidad de las crisis para comenzar la profilaxis a largo plazo, sino que deben considerarse múltiples aspectos de la historia de la enfermedad y sociales es importante que el especialista, junto con el paciente, tomen la decisión de comenzar el tratamiento profiláctico a largo plazo.^{7,17,18,46} Una vez iniciado, debe controlarse la efectividad, la seguridad y el apego al tratamiento.^{7,17,18,46} Puesto que la enfermedad es un proceso dinámico, los pacientes deben evaluarse periódicamente para controlar si el tratamiento indicado está funcionando de la forma pretendida y, también, para establecer la necesidad de mantener la profilaxis porque, en algunas situaciones, debe plantearse su interrupción.^{7,11,17,18} Hay unanimidad de acuerdo para que en los pacientes que han permanecido sin crisis durante algún tiempo se evalúe su interrupción, aunque no se ha precisado el periodo libre de episodios a considerar.^{7,11,17,18} Si se interrumpe, la decisión debe ser consensuada con el paciente y disponer de acceso al tratamiento de las crisis a demanda, si llegaran a producirse.^{7,11,17,18}

Se han evaluado diversas estrategias para la profilaxis de las crisis a largo plazo.⁷ El C1-INH dp se estudió en dos ensayos clínicos controlados. En ellos, la rama de tratamiento mostró una reducción en la frecuencia de eventos durante el seguimiento y en la severidad del edema en crisis abdominales, laríngeas, de extremidades y del aparato genitourinario.⁴⁷ En otro ensayo clínico controlado, con asignación al azar, multicéntrico, se comparó la eficacia de C1-INH dp por vía subcutánea en dosis de 40 o 60 U/kg vs placebo en la prevención de crisis durante el seguimiento.⁴⁸ Los pacientes en tratamiento redujeron la tasa de episodios en un 76 % (IC95 %: 62-87) en la rama de 40 U/kg y en un 90 % (IC95 %: 77-96) los tratados con 60 U/kg vs placebo.^{30,48}

El C1-INH dp administrado por vía subcutánea está aprobado en otros países para prevenir los ataques de angioedema hereditario en adolescentes y adultos. El C1-INH rh se ha evaluado para el control de la profilaxis a largo plazo y ya antes se mencionó como alternativa disponible para esta instancia.³²

Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la activación de calicreína plasmática.⁴⁹ Se administra por vía subcutánea en dosis de 300 mg cada dos semanas o intervalos de 4 semanas en algunos pacientes con buen control de la enfermedad.⁴⁹ Un ensayo clínico controlado y

aleatorizado (estudio HELP) evaluó la eficacia y seguridad de la intervención *vs* placebo en 125 pacientes con angioedema hereditario.⁵⁰ La rama de pacientes en tratamiento mostró una reducción significativa en la frecuencia de crisis durante el seguimiento a 6 meses con un buen perfil de seguridad.⁵⁰

Los andrógenos atenuados también se han indicado para profilaxis de las crisis a largo plazo en pacientes con angioedema hereditario.^{7,17} Sin embargo, la evidencia de efectividad proviene de series de casos y el perfil de seguridad es cuestionado en determinadas situaciones.^{51,52} Los efectos adversos reportados con más frecuencia son: virilización, del paciente, los trastornos menstruales, disminución de la libido, hirsutismo y aumento de peso, principalmente.^{51,52} Los andrógenos atenuados están contraindicados en mujeres embarazadas y en pacientes pediátricos pueden interferir en el desarrollo y maduración.^{7,17} Por esto los andrógenos no deben considerarse tratamiento de primera línea en la profilaxis a largo plazo en pacientes con angioedema hereditario.^{7,17}

La eficacia del ácido tranexámico, como profilaxis a largo plazo, se evaluó en un ensayo clínico controlado y aleatorizado *versus* placebo en pacientes con angioedema hereditario.⁵³ El estudio incluyó 18 pacientes y mostró una reducción en la frecuencia de las crisis.^{53,54} Wintemberger y su grupo reportaron su experiencia en la profilaxis a largo plazo en un grupo de 37 pacientes; en la mitad del grupo hubo una reducción significativa de la frecuencia de las crisis a los 6 meses de seguimiento.⁵⁵ Con este tratamiento es importante la identificación de posibles efectos adversos: molestias gastrointestinales, mialgias y riesgo de trombosis, por lo que la recomendación es considerarlo alternativa de profilaxis a largo plazo en pacientes para los que no haya otras opciones.^{7,17,18}

En pacientes con angioedema hereditario nC1-INH no se han publicado, hasta la fecha, ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de las intervenciones mencionadas en el contexto de la profilaxis a largo plazo; la evidencia proviene de series de casos.^{7,36,56,57} En esta situación, la evidencia para la indicación de andrógenos atenuados, progestinas y ácido tranexámico es, incluso, menor a la que se cuenta en angioedema hereditario tipos I y II.^{7,36,56,57} Debido a esto se insiste en la indicación cuidadosa de estas opciones en pacientes cuya condición clínica lo amerite y sopesar riesgos y beneficios ante la ausencia de otras alternativas (Cuadro 4).

Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en situaciones especiales

Embarazo

El control del angioedema hereditario en las pacientes embarazadas es una situación particular.^{7,18} No hay evidencia, a la fecha, que haya determinado que el embarazo puede incrementar la frecuencia de crisis, ni tampoco reducirlas.^{2,58-60} En principio, la finalización del embarazo mediante parto no sería un desencadenante de crisis pero, una vez más, el criterio del experto y los antecedentes de la paciente son los que determinarán la conveniencia o no de la profilaxis a corto plazo.⁵⁹ Mientras se decide, o no, llevar adelante la profilaxis, es importante que se cuente con el tratamiento para el control de las crisis en caso de que se desencadenen.^{2,58-60}

Se carece de ensayos clínicos que hayan evaluado las distintas intervenciones en este grupo de pacientes por lo que los datos de eficacia y seguridad se desprenden de casos y series con una calidad baja de la evidencia.⁷ En esas series se evaluó la efectividad y la seguridad de C1-INH dp, C1-INH rh y, recientemente, de icatibant (aunque con menos

evidencia este último).^{2,59-66} En la indicación de estas intervenciones se observó un control de las crisis sin eventos adversos significativos tanto en la madre como en el niño.^{2,59-66}

En pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos, el defecto genético responsable del angioedema hereditario tipos I y II coexiste desde el nacimiento.^{5,67}

En este grupo, los síntomas son infrecuentes durante la etapa neonatal o la infancia; la edad más frecuente en que aparece es entre los 4 y 18 años.^{5,67} Está descrito que solo el 50 % de las niñas y niños afectados tienen síntomas de la enfermedad al llegar a la edad de 12 años, mientras que, al llegar a los 23 a 25 años coexisten en más del 90 % de los pacientes.¹⁷ El edema subcutáneo es la manifestación clínica más común y temprana.¹⁷ Los síntomas abdominales constituyen una presentación frecuente y, muchas veces, no reconocida, mientras que el eritema marginado es un signo prodrómico habitual, descrito en el 42 al 58 % de los pacientes pediátricos.^{5,17}

La severidad de las crisis suele incrementarse durante la pubertad, sobre todo en mujeres.^{5,67} Respecto al curso de la enfermedad, cuanto más temprano se inicien los síntomas, más grave y limitante podrá ser, de ahí la importancia del diagnóstico temprano y el control apropiado desde el inicio.^{5,17}

Control de las crisis

Respecto al tratamiento de las crisis, los datos referidos a la efectividad de C1-INH dp son similares a los reportados en adultos.^{5,7} Scheneider y colaboradores, en un estudio prospectivo efectuado en pacientes entre 10 y 18 años con angioedema hereditario evaluaron la efectividad del C1-INH dp en dosis de 20 U/kg y se demostró una reducción en el tiempo de recuperación de las crisis y una disminución en su frecuencia durante el seguimiento, con un perfil de seguridad controlado.⁶⁸ Farkas y su grupo describieron la efectividad de C1-INH dp en 50 pacientes pediátricos en dosis de 20 U/kg, también con una reducción en el tiempo de recuperación de las crisis, sin eventos adversos significativos relacionados con el tratamiento.⁶³ Lumry y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad de C1-INH dp en pacientes con angioedema hereditario entre 2 y 12 años con dosis de 500, 1000 y 1500 U. El grupo de pacientes que recibieron tratamiento tuvo una reducción significativa del tiempo de recuperación, sin eventos adversos de relevancia. Los autores concluyeron que la intervención en dosis menores a 1000 U puede ser una estrategia eficaz y segura en pacientes pediátricos con angioedema hereditario.⁶⁹

El C1-INH rh se evaluó en pacientes pediátricos para el control de las crisis junto con pacientes adultos.³² Zuraw y coautores incluyeron, en un estudio de evaluación de eficacia y seguridad, a pacientes con angioedema hereditario a partir de los 12 años que recibieron una dosis intravenosa de 100 o 50 U/kg de C1-INH rh.³² El estudio demostró que la intervención lograba reducir la intensidad y el tiempo de recuperación de las crisis sin describir eventos adversos significativos.³²

Icatibant se ha evaluado en pacientes pediátricos y adolescentes con angioedema hereditario a partir de los 2 años de edad y aprobado para su uso en esta población.⁷⁰ La terapia demostró reducir el tiempo de recuperación de las crisis a partir de la hora de administración *versus* el no tratamiento.⁷⁰ Dependiendo de la edad del paciente, la dosis recomendada es de 0.4 mg/kg (hasta un máximo de 30 mg) sin necesidad de acceso endovenoso.⁷⁰

No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que hayan evaluado el plasma fresco congelado como estrategia de tratamiento en pacientes pediátricos con

angioedema hereditario; sin embargo, hay algunos datos que provienen de cohortes retrospectivas.³⁴ Su indicación en el control de las crisis está dada en situaciones donde no se cuente con las otras alternativas.⁵

Ecallantide se ha evaluado en pacientes con angioedema hereditario y en Estados Unidos se aprobó su indicación en pacientes con angioedema hereditario a partir de los 12 años.^{5,71} En Europa, su indicación no está aprobada en pacientes pediátricos.⁵

Profilaxis a largo plazo

Por lo que se refiere a la profilaxis a largo plazo, existen datos de eficacia y seguridad respecto a la indicación de C1-INH dp provenientes del subanálisis de los pacientes pediátricos que participaron de dos ensayos clínicos controlados y sus extensiones.⁷² La profilaxis de los pacientes consistió en una posología de dos veces a la semana en dosis de 1000 U. En la rama de tratamiento se observó una reducción significativa en la aparición de nuevas crisis durante el seguimiento *versus* placebo con una muy buena tolerancia y un perfil de eventos adversos no significativo.⁷²

Lanadelumab se evaluó como terapia de profilaxis a largo plazo en pacientes de 12 años o mayores con angioedema hereditario.⁵⁰ Durante el periodo de seguimiento, el grupo de pacientes en tratamiento activo mostró una reducción significativa en la frecuencia de crisis en todas las ramas evaluadas *versus* placebo (cantidad de eventos en el grupo placebo de 1.97; en lanadelumab 150 mg cada 4 semanas de 0.48; en dosis de 300 mg cada 4 semanas de 0.53; en dosis de 300 mg cada 2 semanas de 0.26, $p < 0.001$).⁵⁰

En el Cuadro 4 se resumen, para Argentina, las recomendaciones para el control del angioedema hereditario en pacientes pediátricos y durante el embarazo.



La profilaxis a largo plazo conviene iniciarla, o suspenderla, siempre de común acuerdo entre el especialista y el paciente.

Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en el contexto del sistema de salud argentino

El sistema de salud de Argentina está integrado por un sector de atención pública y uno privado.⁷³ El gobierno mantiene una estructura de instalaciones médicas accesibles a la población en todo el país, pero los trabajadores del sector formal también están obligados a participar en uno de los, aproximadamente, 300 esquemas de seguro médico administrados por sindicatos que ofrecen diferentes alcances de cobertura.⁷³



Ante la sospecha de angioedema hereditario lo conveniente es derivar al paciente a un especialista en Alergia e Inmunología con experiencia en la vigilancia y control de pacientes con esta enfermedad.

El control de los pacientes con angioedema hereditario, en los últimos años, se ha ido tornando cada vez más complejo debido a que cada vez se sabe más de la enfermedad y a la aparición de nuevas intervenciones. La derivación oportuna a una unidad de atención especializada en Alergia e Inmunología con especialistas experimentados ofrece la oportunidad de garantizar que el diagnóstico y el seguimiento sean apropiados para cada paciente y evitar demoras que impliquen un alto costo para los pacientes y para el sistema de salud.

Si bien el objetivo central del tratamiento consiste en reducir y prevenir la frecuencia de las crisis, la carga que la enfermedad genera en los pacientes debe evaluarse y controlarse periódicamente. En los pacientes con angioedema hereditario suelen incrementarse los síntomas de depresión y de ansiedad,⁷⁴ el ausentismo laboral (pérdida en promedio de 3.3 días laborales-mes),^{74,75} menor desarrollo profesional⁷⁵ y repercusión negativa en la calidad de vida.⁷⁵⁻⁷⁷ Esta última es uno de los aspectos de la carga de la enfermedad más evaluados.⁷⁸ La carga de la enfermedad se ha atribuido, principalmente, a la incertidumbre de no contar con el tratamiento indicado, a la posibilidad de transmisión de la enfermedad a su descendencia, al temor de la severidad de las próximas crisis y a la falta de conocimiento de la enfermedad por parte de la comunidad médica en general.⁷⁹



Es importante que el especialista tratante evalúe de forma periódica la actividad y la carga de la enfermedad.

En la actualidad se cuenta con instrumentos genéricos (EQ-5D, SF-36, SF-12) y específicos para la enfermedad (HAE-QoL, AE-QoI) que permiten una mejor caracterización de la afectación de la calidad de vida.⁷⁹⁻⁸¹ Los instrumentos específicos son los más recomendados para el seguimiento de los pacientes. Es importante destacar que el tratamiento no solo ha demostrado ser eficaz en reducir la frecuencia y severidad de las crisis, sino que también ha repercutido positivamente en su calidad de vida.^{32,48,50,82,83}

Todos los pacientes deben tener acceso al tratamiento indicado por el médico. El paciente, debidamente informado de los aspectos de la enfermedad, de las opciones de tratamiento y del objetivo de éste, debe, junto con su médico, tomar la decisión de iniciar y mantener el tratamiento. Los tratamientos disponibles tienen vías alternativas de administración (oral, endovenosa o subcutánea) (Cuadro 5). Las terapias de administración por vía subcutánea de fácil aplicación e implementación^{15,76,82} son, en la actualidad, las preferidas porque contribuyen a controlar la enfermedad en términos de frecuencia de crisis, en mejoría de la calidad de vida y de reducción de la carga de la enfermedad.^{48,50,84}

El especialista tratante del paciente con angioedema hereditario debe ser responsable de reportar ante el ente regulatorio competente los eventos adversos sospechosos de estar asociados con el tratamiento o la falta de efectividad.

Los ensayos clínicos de fase II y III, así como las series de casos, han demostrado un perfil de eficacia y seguridad específicos de los tratamientos; sin embargo, debe contarse con más información del perfil de seguridad en mayor cantidad de pacientes y con otras características de los incluidos en los ensayos clínicos pivotaes (pacientes mayores, con otras comorbilidades, tratamientos preventivos previos, etc.). La generación de reportes espontáneos por parte de los profesionales de la salud es una herramienta esencial para proporcionar información relevante de los aspectos de seguridad de los nuevos tratamientos en el contexto del mundo real.

Cuadro 5. Tratamientos disponibles por grupo, indicación y vía administración

| Producto (nombre comercial) | Indicación | | | Vía de administración | Grupo y dosis | | | Auto- administración |
|--------------------------------|------------|-----|-----|--------------------------|--|--|---------------------------------|-------------------------|
| | Crisis | PCP | PLP | | Adultos | Niños | Embarazadas | |
| C1-INH dp | Sí | Sí | No | IV | Sí 20 U/kg (crisis y PCP) | Sí 20 U/kg (crisis y PCP) | Sí 20 U/kg (crisis y PCP) | Sí |
| Icatibant | Sí | No | No | SC | Sí 30 mg | Si 0.4 mg/kg (hasta máximo 30 mg) | No — | Sí |
| Lanadelumab | No | No | Sí | SC | Sí 300 mg c/15 días | Sí (a partir de 12 años) 300 mg | No — | Sí |
| Andrógenos atenuados | No | Sí | Sí | Oral | Sí 2.5-10 mg/kg/día, máximo 600 mg | No — | No — | Sí |
| Ácido tranexámico | No | No | Sí | Oral | Sí 2000-6000 mg/día | No — | No — | Sí |
| PFC | Sí | No | No | IV | Sí 10 ml/kg | Sí 10 ml/kg | No | No |

Conclusiones

En los últimos años se han generado muchos avances en la identificación y en el control del paciente con angioedema hereditario. En este consenso se proponen aspectos esenciales a seguir en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con angioedema hereditario tipos I, II y con angioedema hereditario nC1-INH en Argentina. Creemos que su consulta, seguimiento y difusión lograrán nuestro objetivo primordial de optimizar el cuidado de los pacientes.

Calidad de la evidencia analizada

| Nivel de evidencia | Descripción |
|--------------------|---|
| I | Evidencia proveniente de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado |
| II-1 | Evidencia obtenida de estudios con buena calidad en el diseño, pero sin aleatorización |
| II-2 | Evidencia proveniente de estudios de cohorte o casos y controles preferentemente de más de un centro con buena calidad en el diseño |
| II-3 | Evidencia proveniente de múltiples series de casos con o sin intervención |
| III | Opiniones basadas en la experiencia, casos aislados, reportes de expertos |

Referencias

1. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334: 1666-7.
2. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:44-9.
3. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:458-67.
4. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011;66:1604-11.
5. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72:300-13.
6. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
7. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2019;15:72.
8. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.
9. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
10. Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:571-84.
11. Bork K, Wulff K, Witzke G, Machnig T, Hardt J. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:52.
12. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.
13. Fabiani JE, Avigliano A, Dupont JC. Hereditary angioedema. Long-term follow-up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:267-71.
14. Baeza ML, Caballero Molina T, Crespo Diz C, et al. [Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management]. *Farmacia Hospitalaria* 2013;37:521-9.
15. Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:354-61.
16. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med* 2014;9:85-92.
17. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1575-96.
18. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2014;10:50.
19. Bell BG, Spencer R, Avery AJ, Campbell SM. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam Pract* 2014;15:110.
20. Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc* 2008;40:2021-3.
21. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007;149:513-6.
22. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* 2004;57:213-4.
23. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lopez-Lera A, Lopez-Trascasa M, Caballero T. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol* 2016;36:16-8.
24. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:211-5.
25. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract* 2005;59:594-9.
26. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801-8.

27. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
28. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.
29. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:529-37.
30. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:523-9.
31. Sheffer AL, Campion M, Levy RJ, Li HH, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:153-9 e4.
32. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:821-7.e14.
33. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:163-9 e1.
34. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:383-8.
35. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73:442-50.
36. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy* 2017;72:320-4.
37. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol* 2016;185:332-7.
38. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1209-16 e8.
39. Belbezier A, Hardy G, Marlu R, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy* 2018;73:2237-9.
40. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
41. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context* 2019;8:212605.
42. Aygoren-Pursun E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history. *Allergy* 2013;68:1034-9.
43. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1088-94.
44. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:58-64.
45. Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. [Efficacy of short-term danazol treatment in hereditary angioneurotic edema patients undergoing maxillofacial and dental surgical procedures]. *Fogorv Sz* 1998;91:171-8.
46. Farkas H. Pharmacological Management of Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency in Pediatric Patients. *Paediatric drugs* 2018;20:135-51.
47. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4.
48. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:1131-40.
49. Hwang G, Johri A, Ng S, Craig T. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. *Immunotherapy* 2019;11:937-44.
50. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;320:2108-21.
51. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;100:153-61.

52. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *European journal of clinical investigation* 2011;41:256-62.
53. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;287:452-4.
54. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972;192:293-8.
55. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol* 2014;178:112-7.
56. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2010;6:15.
57. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:457-70.
58. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:484 e1-4.
59. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:308-20.
60. Gonzalez-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, et al. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2016;26:161-7.
61. Caliskaner Z, Ozturk S, Gulec M, Dede M, Erel F, Karaayvaz M. A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:117-9.
62. Farkas H, Csuka D, Toth F, Koszegi L, Varga L. Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012;165:366-7.
63. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013;131:909-11.
64. Hakl R, Kuklinek P, Krcmova I, et al. Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. *Journal of clinical immunology* 2018;38:810-5.
65. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:131 e1-7.
66. Moldovan D, Bernstein JA, Hakl R, et al. Safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2938-40.
67. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy, asthma, and Clinical Immunology* 2010;6:18.
68. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013;24:54-60.
69. Lumry W, Soteres D, Gower R, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatric allergy and immunology* 2015;26:674-80.
70. European Medicines Agency. Firazyr ® European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firazyr>. Accessed 10 Apr 2019.
71. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:523-31.
72. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr* 2013;162:1017-22 e1-2.
73. Iglesias-Rogers G. Poor prognosis for Argentina's health system. *Lancet* 2001;358:2059.
74. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Bjorkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:185-90.
75. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:99.

76. Bygum A, Aygoren-Pursun E, Caballero T, et al. The hereditary angioedema burden of illness study in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology. *BMC Dermatol* 2012;12:4.
77. Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:47-53.
78. Huang SW. Results of an on-line survey of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:127-31.
79. Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:82.
80. Prior N, Remor E, Perez-Fernandez E, et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:464-73 e4.
81. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
82. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1733-41 e3.
83. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:371-6.
84. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous CINRYZE Administration-NCT01095497 -ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095497>. Accessed 24 Mar 2019.
85. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:1286-9.
86. Kiss N, Barabas E, Varnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol* 2013;149:142-5.
87. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009-17.
88. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019;74:2479-81.