

Guías para el Manejo del Angioedema Hereditario del Consejo de Médicos de la HAEA

Los adelantos científicos y clínicos, junto al desarrollo de opciones de tratamientos nuevos y efectivos han generado un sinnúmero de cambios importantes en el diagnóstico y manejo del angioedema hereditario (AEH). Ahora, actualizamos y ampliamos las guías del 2013 del Consejo de Médicos de la Asociación de Angioedema Hereditario de los Estados Unidos para el tratamiento y manejo del AEH. Las guías están basadas en una revisión exhaustiva de la literatura e incluyen recomendaciones que indican tanto la fortaleza de nuestra recomendación, como la calidad de la evidencia subyacente. Proveemos guías sobre la clasificación, diagnóstico, tratamiento de primeros auxilios, tratamiento preventivo, consideraciones especiales para mujeres y niños, desarrollo de un plan comprensivo de manejo y monitoreo, y análisis de la carga que representa la enfermedad en casos causados por la deficiencia en el Inhibidor C1 y en casos con niveles normales del Inhibidor C1. Los avances obtenidos en los tratamientos de AEH permiten el desarrollo de planes de manejo que pueden ayudar a muchos pacientes a llevar una vida normal. Para lograr esta meta se requiere que los médicos estén familiarizados con el diagnóstico y la evolución de los tratamientos en años recientes. Publicado por Elsevier Inc. en nombre de la Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología. Este es un artículo de acceso abierto conforme a la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>)

Palabras claves: Angioedema Hereditario; Inhibidor C1; Bradiquinina; Manejo; Tratamiento de primeros auxilios; Tratamiento preventivo

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad autosómica dominante muy poco común que se caracteriza por episodios impredecibles de hinchazón. El Consejo de Médicos de la Asociación de Angioedema Hereditario de los Estados Unidos (MAB de la HAEA, por sus siglas en inglés) publicó unas guías para el manejo de la enfermedad en el 2013 (footnote 1). Desde su publicación, hace seis años, hemos visto un progreso considerable en nuestra clasificación y entendimiento del AEH. Asimismo, hemos visto cambios importantes en el arsenal de tratamientos disponibles. Este documento refleja el entendimiento actual que tenemos sobre el AEH, y sirve de base para que los médicos clínicos optimicen el diagnóstico y manejo de la condición. Los recursos disponibles para tratar el AEH varían grandemente de país en país. También existen diferencias internacionales referente al proceso de aprobación de los medicamentos para tratar el AEH. Este escrito está enfocado en la situación actual en los Estados Unidos, y refleja el consenso de un amplio panel de médicos expertos de la HAEA US.

(Tabla página 2)

Abreviaturas utilizadas

BOI Carga de la enfermedad

C1INH Inhibidor C1

ER Sala de emergencias

FDA Administración de Drogas y Alimentos

FFP Plasma fresco congelado

AEH Angioedema hereditario

AEH-C1INH AEH a causa de una deficiencia en los niveles del Inhibidor C1

AEH-nl-C1INH AEH con niveles normales del Inhibidor C1

AEH-U AEH desconocido

HRQoL Calidad de vida relacionada a la salud

IV Intravenoso

LTP Prevención a largo plazo

MAB Consejo de Médicos

OLE Estudio abierto de extensión

pdC1INH C1INH derivado del plasma

QoL Calidad de vida

rhC1INH C1INH humano recombinante

SC Subcutáneo

Asociación de Angioedema Hereditario de los Estados Unidos

MÉTODOS

El Consejo de Médicos de la HAEA está compuesto por 11 médicos clínicos, quienes individualmente atienden a un gran número de pacientes de AEH. En el 2013, el Consejo de Médicos de la HAEA publicó recomendaciones para manejar el AEH a causa de una deficiencia en el Inhibidor C1 (C1INH), también conocido como AEH-C1INH. Este documento está basado en el escrito del 2013, y actualiza y amplía aquellas recomendaciones para reflejar el rápido progreso durante el tiempo transcurrido. Además, se incorporan recomendaciones para el AEH con niveles normales del Inhibidor C1, también conocido como AEH-nl-C1INH.

Este reporte está dividido en 7 secciones: (1) clasificaciones y fisiopatología; (2) diagnóstico; (3) tratamiento; (4) asuntos específicos de niños; (5) asuntos específicos de mujeres; (6) planes de manejo; (7) cara que representa la enfermedad y su impacto en la calidad de vida.

Cada recomendación refleja la fortaleza de la recomendación del autor (fuerte o débil) y la calidad de la evidencia subyacente (alta, moderada, o baja) (footnote 2). La metodología utilizada para desarrollar las recomendaciones está disponible en el depósito digital de este artículo www.jaci.inpractice.org. Todas las recomendaciones fueron aprobadas por voto unánime. Las recomendaciones aparecen en la Tabla 1.

Clasificación y fisiopatología

Esta sección resumirá de manera muy breve la clasificación actual del AEH y su fisiopatología. También, se resume la manifestación clínica del AEH, con enfocando en las características que ayudan a distinguir el AEH de otras formas de angioedema.

Clasificación del AEH

El AEH se puede dividir ampliamente en dos tipos fundamentales: AEH-C1INH o AEH-nl-C1INH (figura 1). A su vez, el AEH-C1INH se divide en dos subtipos: AEH tipo I, que se caracteriza por niveles deficientes de la proteína C1INH y su función; y el AEH tipo II, que se caracteriza por niveles normales de la proteína C1INH con función disfuncional, lo que causa que la funcionalidad de la proteína sea menor. (footnotes 3 y 4) Ambos tipos de AEH, I y II, son causados por mutaciones en el gen que codifica la proteína C1INH (SERPING1). (footnote 5) La incidencia estimada de AEH, tipo I y II, es de 1 por cada 50,000 personas, lo que sugiere que hay aproximadamente 6,000 personas impactadas en los Estados Unidos.

El AEH-nl-C1INH fue descrito por primera vez en el año 2000 (footnotes 6 y 7) y no se entiende tan bien como el AEH-C1INH. Al presente, hay cinco subtipos de AEH-nl-C1INH conforme a las mutaciones subyacentes (footnote 8): AEH FXII causado por mutaciones en F12, que es el gen que codifica la coagulación FXII (footnote 9); AEH-PLG causado por mutaciones en el PLG, el gen que codifica los plasminógenos (footnote 10); AEH-ANGPTI causado por mutaciones en el ANGPTI, el gen que codifica el angiopoyetina-1 (footnote 11); AEH-KNG1 causado por una mutación en el gen cininógeno 1 (footnote 12); y AEH-desconocido (AEH-U) que representa a pacientes con AEH-nl-C1INH cuya mutación responsable por la condición aún no ha sido identificada. Se desconoce la incidencia general del AEH-nl-C1INH. El AEH-XII representa aproximadamente el 20% de los casos de AEH-nl-C1INH en Europa, pero que es extremadamente raro en los Estados Unidos, por razones que no están claras. (footnote 13) Anteriormente, nos referíamos al AEH-nl-C1INH como III AEH, o AEH tipo III, pero dicho término ya está obsoleto y no se debe utilizar.

Fisiopatología del AEH

AEH-C1INH. Existe evidencia fuerte de que el mediador de la hinchazón en el AEH-C1INH es bradiquinina (analizado en el escrito por Zuraw y Christiansen). (footnote 14) La división por el plasma calicreína de cininógeno de alto peso molecular resulta en la generación de bradiquinina. Esto ocurre cuando se activa los sistemas de contacto proteasas (factor XIIa y plasma calicreína), que normalmente son regulados por la proteína C1INH. La bradiquinina provoca el angioedema cuando se pega al receptor B2 de la bradiquinina que resulta en permeabilidad vascular. Aunque se ha postulado sobre el posible rol del receptor B1 de la bradiquinina, el mismo no ha sido probado. (footnote 15)

AEH-nl-C1INH. Varias características sugieren que, al igual que el AEH-C1INH, el AEH-nl-C1INH, el mediador podría ser la bradiquinina, por lo que no responde a tratamientos con antihistamínicos, corticoesteroides, y epinefrina; y responde a tratamientos de manera similar que el AEH-C1INH a tratamientos dirigidos a la secuencia de bradiquinina (footnote 13) La mejor evidencia para demostrar el rol clave que tiene la bradiquinina en los casos de AEH-nl-C1INH proviene de estudios de AEH-FII. El tipo más común de AEH-FXII, p.Thr309Lys, recientemente demostró que realizaba la susceptibilidad del sistema de activación de contacto (presuntamente causando la generación de bradiquinina) *ex vivo e in vivo*. (footnote 16) Las mutaciones F12 asociadas con el AEH-FII también demostraron realzar la susceptibilidad de FXII a la activación por plasmina. (footnote 17) En cambio, el AEH-ANGPTI aparenta estar relacionado a la pérdida del freno de permeabilidad vascular de la célula endotelial, (footnote 11) lo que sugiere que estos pacientes podrían ser susceptibles a múltiples mediadores con mayor permeabilidad vascular.

DIAGNÓSTICO DE AEH

Reconociendo los síntomas clínicos

Un diagnóstico temprano de AEH depende de que se reconozcan los síntomas clínicos indicativos. El AEH tiene una trayectoria clínica altamente variable con un sinnúmero de manifestaciones y síntomas, pero los más característicos son edema de la piel, síntomas abdominales desde angioedema gastrointestinal, hasta síntomas respiratorios cuando se ve afectada la aerovía. El AEH no está relacionado a la urticaria, o prurito, pero puede presentar síntomas prodrómicos de eritema marginal, un tipo de erupción macular evanescente no relacionada al prurito, que puede simular urticaria. (footnotes 18, 19). Con frecuencia, los estrógenos exógenos o inhibidores de enzimas que se convierten en angiotensina empeoran los síntomas. Por lo general, los síntomas de AEH progresan a su máxima severidad durante un periodo de varias horas. El edema por AEH es extendida comparado con el angioedema causado por histamina. Si los síntomas del angioedema por AEH no se tratan, es común que duren entre 3 y 5 días, de inicio a fin, y tienen una tasa considerable de morbilidad y mortalidad si no se atienden con medicamentos efectivos. (footnote 20). Es importante destacar que, los síntomas de AEH no responden a antihistamínicos, corticoesteroides ni epinefrina; esta indiferencia clínica a los tratamientos comunes dirigidos a las células cebadas es una señal importante en el historial de los pacientes afectados por el AEH. Los edemas que persisten durante varias semanas o más no son consistentes con el AEH.

El AEH es un desorden autosómico dominante, lo que significa que cada uno de los hijos de los pacientes de AEH tienen una probabilidad de 50% de heredar la enfermedad. Por lo general, los síntomas del AEH-C1INH aparecen durante la niñez, o temprano en la adultez, en ocasiones desde los dos años.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes de AEH-C1INH a los 10 años ya han manifestado síntomas de edema (footnote 21), y la frecuencia y severidad de los ataques va aumentado después de la pubertad. Casi todos los pacientes de AEH-C1INH manifiestan síntomas a la edad de 20 años, aunque hay pacientes que nunca experimentan síntomas. La severidad y la frecuencia de los edemas por AEH son altamente variables, hasta entre diferentes miembros de una misma familia.

La manifestación clínica del AEH-nl-C1INH es similar al del AEH-C1INH, aunque podrían existir algunas diferencias. En el AEH-nl-C1INH los síntomas de angioedema podrían afectar la cara y la lengua con más frecuencia, y hay menos síntomas abdominales comparado con el AEH-C1INH. Las mujeres con AEH-nl-C1INH tienen más probabilidad de sentir síntomas que los hombres; y, con frecuencia, los edemas son sensitivos al estrógeno, al punto que la exposición a los estrógenos endógenos o exógenos es un agravante fuerte, especialmente en casos de AEH-FII. (footnote 22) Se han descrito muy pocos casos de AEH-nl-C1INH en hombres. Por lo general, los síntomas del AEH-nl-C1INH comienzan a manifestarse en la adolescencia y la temprana adultez. (footnote 22)

Debido a la variabilidad clínica asociada con el angioedema mediada por la bradiquinina, se recomiendan pruebas de laboratorio para cualquier paciente con síntomas clínicos sugerentes.

Diagnosticando el AEH-C1INH por medio de pruebas de laboratorio

Se requieren pruebas de laboratorio para identificar o descartar AEH-C1INH. Una de las pruebas que se utiliza para identificar el AEH-C1INH es la del nivel del suero C4. La sensibilidad de la prueba para detectar pacientes con deficiencia de C1INH entre episodios varía entre 81% y 96% (footnotes 23 y 24); sin embargo, un nivel de C4 normal durante un episodio de edema descarta un diagnóstico de AEH-

C1INH. La medida de los niveles antigénicos y funcionales de la proteína C1INH es necesaria para confirmar o descartar definitivamente el AEH-C1INH y se debería ordenar cuando existe una sospecha alta de AEH. En el AEH tipo I los niveles de C1INH cualitativos y funcionales son bajos (<50% de lo normal); mientras que, en el AEH tipo II, solamente los niveles funcionales son bajos (<50% de lo normal). (footnote 5) Una vez se establece una deficiencia de C1INH mediante una prueba de laboratorio, no sería útil ni necesario repetir las pruebas; sin embargo, si el diagnóstico fuese incierto, entonces, habría que repetir las pruebas. En pacientes que comienzan a experimentar síntomas de angioedema aislados después de los 40 o con condiciones linfoproliferativas concurrentes o autoinmunes, sería útil una prueba del nivel de C1q que ayude a distinguir entre AEH-C1INH y una deficiencia adquirida de C1INH. En el 80% de los casos por deficiencia adquirida de C1INH, los niveles C1q han disminuido. (footnote 25) Los resultados de las pruebas de laboratorio tienen que ser siempre interpretados en conjunto con el historial clínico del paciente. Las dos pruebas comerciales disponibles para analizar el nivel funcional de C1INH (ELISA y cromogénico) muestran diferencias en sensibilidad y especificidad. (footnotes 26 y 27) Por lo tanto, para cualquier paciente con un diagnóstico incierto de AEH-C1INH hay que tomar en consideración los análisis cromogénico. Para obtener resultados precisos sobre la funcionabilidad de C1INH es importante manejar apropiadamente y procesar con prontitud las muestras de laboratorio. (footnote 26) Los concentrados de C1INH y los tratamientos de andrógenos anabólicos pudiesen afectar los resultados de las pruebas; por lo tanto, estos medicamentos pudiesen ser suspenderlos por al menos 2 semanas (con acceso rápido a medicamentos de primeros auxilios) si la prueba fuera necesaria para hacer un diagnóstico. (footnote 28)

Como las pruebas bioquímicas para el AEH-C1INH son lo suficientemente sensitivas y específicas, por lo general, no requieren la secuencia genética de mutaciones SERPING1 para establecer un diagnóstico. El análisis cromogénico es la prueba más susceptible a deficiencias de AEHC1INH (footnote 13) Los escenarios clínicos específicos donde las pruebas genéticas pudiesen ser necesarias incluyen: diferenciar el AEH-C1INH de una deficiencia adquirida de C1INH en pacientes con una historia familiar clara, evaluación prenatal por solicitud de un familiar, o situaciones donde los resultados de las pruebas bioquímicas son ambiguos.

Una vez el diagnóstico de AEH es confirmado mediante una prueba de laboratorio, entonces se recomienda fuertemente la evaluación de padres, hermanos e hijos. La evaluación de infantes durante su primer año de vida es un área de cierta incertidumbre. Anteriormente, las pruebas de C1INH no se recomendaban para infantes menores de 12 meses debido a los niveles antigénicos altamente variables de C4 y C1INH durante el primer año de vida (footnote 29) La información más reciente sugiere que las pruebas para la funcionabilidad de C1INH son susceptibles y específicas para poder diagnosticar una deficiencia de C1INH en infantes jóvenes, a tal punto que, estas pudiesen ser utilizadas en infantes menores de un año, si fuera necesario.

Diagnosticando el AEH-nl-C1INH por medio de pruebas de laboratorio

El proceso para diagnosticar el AEH-nl-C1INH presenta retos debido a la falta de pruebas bioquímicas validadas para confirmar el diagnóstico. (footnote 31) Las pruebas genéticas pudiesen ser útiles para confirmar el AEH-nl-C1INH. Las mutaciones más comunes asociadas al AEH-nl-C1INH involucrando el gen F12 pueden ser confirmadas por una prueba PCR disponible comercialmente; mientras tanto, a través de laboratorios con licencias, hay pruebas de análisis comprensivas para todos los genes implicados en el

AEH-nl-C1INH disponibles comercialmente que utilizan métodos de secuencia completa de exomas dirigidos a la medida.

Se anticipa que, en el futuro, los paneles de secuencia incluyendo los genes relacionados al AEH-nl-C1INH estarán disponibles a medida que más laboratorios clínicos adoptan dicha tecnología. Además, las mutaciones identificadas solamente representan un subconjunto de AEH-nl-C1INH, de manera que los individuos afectados por un AEH de etiología desconocida (AEH-U), aun no tienen un marcador biológico o prueba diagnóstica confirmatoria. Con frecuencia, el diagnóstico del AEH-nl-C1INH, está basado en criterios clínicos conforme a publicaciones y ajustes anteriores. (footnote 31 y 32) (Tabla II)

Para el AEH-nl-C1INH se recomiendan unos criterios clínicos basados en la evidencia disponible actualmente y el consenso de los expertos. (footnote 32) La susceptibilidad y especificidad de este método aún no ha sido establecido. Se deben utilizar los criterios para el AEH-nl-C1INH en conjunto con la evaluación y juicio de expertos clínicos. Para confirmar un diagnóstico, pudiese ser importante obtener una evaluación por un especialista en angioedema.

La documentación sobre la resistencia a tratamientos de histamínicos dirigidos requiere seguimiento clínico y la evaluación de expertos, dado que la respuesta a altas dosis de antihistamínicos pudiese, en algunos casos, garantizar pruebas experimentales adicionales con tratamientos dirigidos a células cebadas, tales como montelukast y omalizumab.

Todavía hay una necesidad clínica de biomarcadores validados para poder identificar individuos que sufren de AEH-nl-C1INH u otras condiciones idiopáticas de edemas mediadas por bradiquinina. Estudios recientes identifican análisis noveles, incluyendo métodos alternos para evaluar la función de C1INH y medir la actividad estimulada por calicreína. (footnotes 31 y 33) La prueba para la medir la actividad estimulada por calicreína ha sido estudiada en un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de AEH-U y ha demostrado niveles altos de susceptibilidad y especificidad, lo que diferencia a estos pacientes de aquellos con edemas mediadas por células cebadas y controles normales. Actualmente, estas pruebas no están disponibles comercialmente, pero en el futuro podrían proveer mayor precisión en la identificación de AEH con niveles normales de C1INH.

TRATAMIENTO PARA EL AEH

La estrategia principal en la atención farmacológica del AEH descansa en 4 principios fundamentales: disponibilidad de terapias intensivas de primeros auxilios efectivas para todos los pacientes; tratamiento preventivo a tiempo para prevenir el progreso de los ataques; tratamiento para ataques no importa la localización del edema; e incorporación de profilaxis a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) basado en decisiones muy individualizadas que reflejen una relación entre médico y paciente. (footnote 34) Aunque estos valores fundamentales no han cambiado desde las recomendaciones de tratamientos de la MAB de la HAEA US del 2013, el panorama de LTP se ha transformado por el surgimiento de tratamientos nuevos, que son más eficientes, fáciles de usar y más seguros. Se anticipa que estos tratamientos -con el potencial de normalizar las vidas de los pacientes de AEH- pudiesen cambiar el paradigma en el manejo del AEH al uso generalizado de LTP. Aunque se anticipa que el temor constante a sufrir un ataque que tienen los pacientes disminuirá debido a las nuevas opciones de LTP, todavía será necesario tener acceso rápido a tratamientos de primeros auxilios.

Tratamientos de primeros auxilios para ataques de AEH

La meta de estas terapias intensivas de primeros auxilios para el AEH es minimizar la morbilidad y prevenir la mortalidad de un ataque de angioedema en progreso. La habilidad de tratar los episodios de angioedema con medicamentos de primeros auxilios es un adelanto crítico para lograr esta meta. (footnote 35) A medida que entendimos mejor el mecanismo fisiopatológico del edema en el AEH-C1INH se activó el desarrollo y la aprobación de cuatro productos específicos para tratamientos de primeros auxilios (Tabla III), cada uno de los cuales ha demostrado ser efectivo y seguro en ensayos controlados aleatorios. (footnotes 36 y 39) Datos adicionales de estudios subsecuentes de información abierta y datos del registro han subrayado la eficacia duradera y seguridad continua de estos medicamentos. (footnote 40 y 44)

Aunque no existen ensayos controlados aleatorios sobre la eficacia de los tratamientos de primeros auxilios para atender ataques en pacientes con AEH-nl-C1INH confirmado, existen numerosos reportes de información abierta que revelan reacciones exitosas para cada uno de los tratamientos de primeros auxilios que se utilizan para el AEH-C1INH. (footnotes 45-48)

Medicamentos de primeros auxilios.

Hay cuatro medicamentos diferentes que han sido aprobados para tratar los ataques de AEH (Tabla III). Los concentrados de C1INH derivados de plasma (pdC1INH, Berinert) y C1INH humano recombinante (rh C1INH, Ruconest) son administrados mediante inyección intravenosa (IV). Los medicamentos, ecallantida, inhibidor del plasma calicreína, e icatibante, un receptor antagonista de bradiquinina B2, son administrados por inyección subcutánea. Los cuatro medicamentos de primeros auxilios son muy efectivos y, en general, seguros. El medicamento ecallantida está asociado con reacciones alérgicas y hasta reacciones anafilácticas en un pequeño grupo de casos (< 2%), y, por lo tanto, tiene que ser administrado por un proveedor de cuidado médico. Por lo general, estos medicamentos surten efecto dentro de un término de 60 minutos, pero tienen un periodo de semidesintegración relativamente corto y no pueden utilizarse preventivamente (con la excepción de pdC1INH, que tiene una semivida más prolongada). Los andrógenos anabólicos y los agentes antifibrinolíticos no son parte de los tratamientos de primeros auxilios.

Disponibilidad de los tratamientos de primeros auxilios

Todos los pacientes con un diagnóstico de AEH confirmado por pruebas de laboratorio deberían tener acceso a por lo menos dos dosis estándar de medicamentos de primeros auxilios aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para tratar ataques graves. Para los pacientes que no tiene un diagnóstico claro de AEH confirmado por un laboratorio (por ejemplo, AEH-U), es responsabilidad del médico documentar cuidadosamente que el inicio y duración de la reacción al tratamiento de primeros auxilios es consistente con las expectativas del perfil farmacocinético/farmacodinámico del medicamento. Hay que actuar con cautela en aquellos casos donde la frecuencia o dosis requerida para percibir una mejoría pareciera estar fuera del rango esperado; estos casos requieren validación de que la dosis sea la correcta.

La eficacia o la tolerancia de cualquiera de los medicamentos de primeros auxilios varía entre pacientes. El médico experto a cargo de coordinar el tratamiento debería de trabajar con cada paciente para definir el mejor medicamento(s) para atender los ataques graves. Los casos que requieran más de un medicamento de primeros auxilios necesitan justificación mediante documentación explícita del médico

y entendimiento del paciente. Para monitorear la frecuencia y el resultado de los tratamientos de primeros auxilios es necesario visitar al médico a menudo, dependiendo de la trayectoria del paciente.

El plasma fresco congelado (FFP, por sus siglas en inglés) contiene C1INH y puede utilizarse para tratar ataques de AEH cuando ninguno de los medicamentos de primeros auxilios aprobados por la FDA esté disponible. (footnote 49) La eficacia del FFP no ha sido estudiada en ensayos aleatorios, y existen reportes anecdóticos sobre el rápido empeoramiento de los síntomas luego de recibir el FFP, posiblemente debido a que el FFP contiene factores que pudiesen conducir a la producción de más bradiquinina (HMWK, plasma pre-caliceína y FXII), además de C1INH. Si no hubiese ninguna otra terapia intensiva disponible, el FFP continúa siendo una opción, siempre y cuando se tomen precauciones para proteger la aerovía del paciente (particularmente si hay edemas orofaríngeos o laríngeos). El plasma tratado con detergente solvente podría ser más seguro que el FFP debido a que su riesgo viral es menor. En ausencia de un tratamiento de primeros auxilios efectivo, los pacientes pudiesen necesitar otros medicamentos de mantenimiento (por ejemplo, sueros, antieméticos, narcóticos para el dolor, o intubación). El riesgo de morbilidad es mayor, cuando no se administra un tratamiento efectivo de primeros auxilios. (footnote 50)

Los ataques de AEH deberían ser atendidos temprano.

Los tratamientos de primeros auxilios son más efectivos cuando se administran cerca del inicio de los ataques. (footnote 35) La clave para reducir la morbilidad del AEH es parar el progreso de un edema para prevenir que atente contra la vida de un paciente. La autoadministración de los tratamientos de primeros auxilios permite que los pacientes reciban atención tan pronto reconozcan con claridad el comienzo de un ataque. En casos donde el paciente puede predecir con certeza un ataque (por ejemplo, erupción de la piel), se pudiesen iniciar los arreglos de logística para recibir tratamiento durante la etapa prodrómica del ataque (footnote 51); sin embargo, la administración del tratamiento debería esperar hasta que el paciente pueda identificar que el ataque ha comenzado. Los pacientes que se autoadministran el tratamiento deberían buscar atención médica, si las características del ataque son inusuales, la respuesta al tratamiento es inadecuada, o el ataque afecta la aerovía.

Localización del ataque.

Las decisiones sobre los ataques que se tratarán con medicamentos de primeros auxilios deberían estar basadas en los objetivos para reducir la morbilidad, prevenir la mortalidad y aumentar la calidad de vida, y no en una distinción arbitraria basada en la localización del ataque. No importa su localización, todos los ataques deberían ser considerados para tratamiento tan pronto sean reconocidos con claridad. Aunque hay consenso mayoritario de que los ataques abdominales, faciales, orales y vías respiratorias superiores deberían ser tratados tan pronto como sea posible, los ataques en las extremidades también pudiesen causar discapacidades y ameritan ser tratados temprano para evitar daños. (footnotes 52 y 53)

Hay un riesgo substancial de mortalidad asociado con los ataques en la laringe, y hay que observar precaución adecuada en el manejo de estos ataques. (footnote 54) Los pacientes que experimenten síntomas en la laringe, lengua, o hinchazón en garganta deberían de buscar atención médica de emergencia tan pronto puedan, aun después de haberse autoadministrado el tratamiento inicial. Se debería considerar la intubación electiva en pacientes con dificultad respiratoria que no mejoren con el tratamiento. La repetición del tratamiento durante un mismo ataque ha sido aprobada para icatibante (máximo de 3 dosis dentro de un periodo de 24 horas en intervalos de 6 horas), y para ecallantida y

rhC1INH (ambos con un máximo de 2 dosis dentro de un periodo de 24 horas). En general, no se asegura una segunda dosis de un tratamiento de primeros auxilios a menos que el ataque comience a empeorar.

Evaluación sobre la eficacia del tratamiento de primeros auxilios.

Las expectativas reales sobre la eficacia de un tratamiento deberían ser discutidas con los pacientes. Los tratamientos de primeros auxilios funcionan bien para prevenir el progreso de los ataques; sin embargo, pasa un tiempo en lo que se resuelve la hinchazón existente al momento del tratamiento. Es importante que los pacientes sepan que el tratamiento temprano significa mejor control de los síntomas. Una vez comenzado el tratamiento, puede tomar entre 30 y 120 minutos en lo que empieza la mejoría. (footnote 55) Por lo general, no se asegura una segunda dosis de un tratamiento de primeros auxilios a menos que el ataque comience a empeorar.

Tratamiento profiláctico.

Además de tratar los ataques de angioedema, los pacientes de AEH pudiesen necesitar tratamiento preventivo. La meta de los tratamientos preventivos es reducir la probabilidad de que los pacientes bajo situaciones de estrés, o procedimiento que puedan detonar ataques experimenten hinchazón (profilaxis a corto plazo), o de reducir el número total de ataques, severidad y carga de los ataques de angioedema (LTP, o profilaxis a largo plazo). La Tabla IV muestra las terapias preventivas que hay disponibles para el AEH (footnotes 38 y 56-60) Debido a que hay diferencias significativas en torno a la administración, perfil de los efectos secundarios, y eficacia entre estos medicamentos, la preferencia de los pacientes y su experiencia tiene que considerarse a la hora de seleccionar la opción más apropiada. Asimismo, por las diferencias significativas que existen en los métodos de tratamiento profiláctico para el AEH-C1INH y el AEH-nI-C1INH, estas las discutiremos individualmente. Es importante que los pacientes sepan que aun cuando su condición esté bajo control bajo un régimen de tratamiento profiláctico, deben mantener su acceso a tratamientos de primeros auxilios para ataques.

Necesidad de profilaxis a corto plazo.

El trauma y el estrés son detonantes muy conocidos de ataques de angioedema. (footnote 61) En particular, las cirugías dentales están asociadas con edemas en la cavidad oral que pueden progresar y causar obstrucciones en la aerovía. La profilaxis a corto plazo podría recetarse previo a los procedimientos médicos, quirúrgicos, o dentales invasivos; sin embargo, se sabe muy poco de los riesgos de edemas después de estos procedimientos. Un amplio estudio retrospectivo encontró que los pacientes que no recibieron tratamiento profiláctico tuvieron un riesgo de 21.5% de sufrir un edema. El riesgo bajó a 16% y 7.5% cuando los pacientes recibieron entre 500 o 1,000 unidades de C1INH una hora antes de la extracción dental. (footnote 62) La magnitud del trauma local podría influenciar la decisión de si el paciente, debería o no, recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis a corto plazo también pudiese considerarse previo a eventos estresantes de la vida.

Medicamentos para la profilaxis a corto plazo.

Es importante tener acceso a tratamientos efectivos de primeros auxilios, no importa si el paciente recibió profilaxis a corto plazo o no. Como parte de un plan de manejo general, el paciente y el proveedor tienen que recibir orientación para estar atentos a cualquier tipo de hinchazón tardía a raíz del procedimiento.

AEH-C1INH. La profilaxis a corto plazo podría ser una dosis sencilla de pdC1INH o un tratamiento con andrógenos anabólicos. (footnotes 62-65) Se pudiese administrar una dosis sencilla de 20 IU/kg pdC1INH entre 1 y 12 horas antes del evento estresor. Como alternativa, se pudiese comenzar un tratamiento con andrógenos anabólicos (por ejemplo 400-600 mg/al día de danazol) entre 5 y 7 días antes del evento estresor y continuar durante 2 y hasta 5 días después del procedimiento. El rhC1INH (50 IU/kg) también ha resultado ser exitoso como profiláctico a corto plazo, (footnotes 66 y 67), aunque hay menos datos y experiencia comparado con los productos de pdC1INH. Si el médico a cargo del tratamiento no puede conseguir pdC1INH y no tiene suficiente tiempo para un tratamiento con andrógenos anabólicos, entonces puede usar FFP.

AEH-nl-C1INH. No hay datos de profilaxis a corto plazo en casos de AEH-nl-C1INH. Los pacientes con un diagnóstico confirmado pueden utilizar el mismo método que se utiliza en pacientes de AEH-C1INH, con la importante advertencia de que se tenga tratamiento de primeros auxilios disponible por si los necesita.

Necesidad de profilaxis a largo plazo.

La decisión de usar tratamiento profiláctico a largo plazo no se puede hacer en base a criterios rígidos, pero debería reflejar las necesidades individuales del paciente. (footnote 1) Decisiones sobre los pacientes que deberían ser considerados para profilaxis a largo plazo deberían tomar en consideración la calidad de vida y las preferencias de tratamiento del paciente conforme a la frecuencia real y la severidad de los ataques, condiciones de comorbilidad, y acceso a tratamiento emergente. Debido a que la severidad de la enfermedad podría cambiar a través del tiempo, la necesidad de empezar o continuar tratamiento profiláctico a largo plazo debería ser evaluada y discutida periódicamente con el paciente.

Profilaxis a largo plazo para AEH-C1INH.

Los medicamentos profilácticos a largo plazo para el AEH-C1INH pueden dividirse en dos categorías principales: primera línea y segunda línea. Los tratamientos de primera línea incluyen IV (suero) de reemplazo de pdC1INH (Cinryze), reemplazo de pdC1INH subcutáneo (Haegarda) y un inhibidor monoclonal de plasma caliceína (lanadelumab, Takhzyro). Los tratamientos de segunda línea incluyen los andrógenos anabólicos (por ejemplo, danazol) y antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon amino caproico) El Consejo de Médicos de la HAEA US recomienda el uso de cualquiera de los tratamientos de primera línea cuando hay una indicación de tratamiento profiláctico a largo plazo para pacientes de AEH-C1INH. Los medicamentos de segunda línea deberían ser reservados para cuando los medicamentos de primera línea no estén disponibles, o cuando el paciente solamente acepte tratamiento oral, con conocimiento de los efectos secundarios. La posibilidad de que en el futuro surjan nuevos medicamentos orales de primera línea, también podrían influir en la decisión. Los medicamentos profilácticos a largo plazo están presentados como primera línea versus segunda línea y, luego, en el orden en que fueron aprobados para tratar el AEH.

Reemplazo de C1INH intravenoso (primera línea). El tratamiento intravenoso de reemplazo con concentrado de pdC1INH (Cinryze) ha demostrado ser seguro y efectivo para el tratamiento profiláctico de AEH. (footnote 38) El medicamento profiláctico intravenoso pdC1INH fue aprobado inicialmente en el 2008 para adolescentes y adultos en base a una tasa de reducción de ataques de 50%. Luego de obtener resultados favorables durante la segunda fase III del estudio, en el 2018 el tratamiento también fue aprobado para niños de 6 años en adelante. (footnote 68)

Datos del estudio abierto de extensión sobre el medicamento intravenoso pd-C1INH revelaron resultados mejores con el uso continuo. La eficacia del medicamento profiláctico intravenoso pdC1INH está directamente correlacionada con el tiempo que transcurre entre las dosis. Cinco sujetos, todos con factores de riesgo para eventos tromboembólicos, experimentaron eventos adversos graves de naturaleza tromboembólica, pero no se considera que ninguno esté relacionado al medicamento bajo estudio. Durante el estudio tampoco hubo evidencia de preocupaciones adicionales sobre la seguridad, tales como transmisión de infecciones, reacciones de hipersensibilidad, y formación de anticuerpos anti C1INH. (footnote 60) Un 7.5% de los sujetos de los participantes del estudio no mostró mejoría. Entre los pacientes que continuaron experimentando ataques, a pesar de estar recibiendo la dosis estándar de 1000 IU dos veces por semana, la eficacia del medicamento mostró mejoría cuando aumentaron la dosis (hasta 2500 IU) y la frecuencia (3 veces por semana). (footnotes 60, 69)

La administración repetida de sueros intravenosos puede causar la pérdida de acceso por vena, a menos que se tenga mucho cuidado para preservar las venas. En algunos casos, se han instalado puertos permanentes para facilitar la administración del IV. Los puertos permanentes representan un riesgo significativo de trombosis e infecciones. (footnote 70, 71) Aunque, la utilización de una técnica cuidadosa pudiese reducir dichos riesgos, no se pueden eliminar por completo. Por estas razones, la MAB de la HAEA US no promueve el uso de los puertos permanentes, a menos que se demuestre una necesidad médica, y recomienda que los pacientes que requieran la administración del medicamento por IV protejan sus venas utilizando agujas de mariposa y prestando mucha atención a la técnica - sacar la aguja sin presión al terminar la infusión y aplicar presión leve por 5 minutos sin doblar el codo cuando se utiliza una vena antecubital. Las venas inflamadas no deberían ser usadas hasta que la flebitis se resuelva. Como indicamos abajo, actualmente existen medicamentos alternos SC LTP disponibles que son seguros y efectivos, eliminando así muchos de los problemas asociados con el acceso a las venas en el futuro.

Reemplazo de pdC1INH subcutáneo (primera línea). El reemplazo SC C1INH (Haegarda) recientemente ha demostrado ser altamente efectivo en la prevención de ataques de angioedemas en pacientes con AEH-C1INH. El ensayo crucial de la fase III demostró una reducción promedio estadísticamente significativa en la tasa de ataques de 95% utilizando una dosis de 60 IU durante un periodo de tratamiento de 16 semanas. Hubo una dramática reducción correspondiente en el uso de medicamentos de primeros auxilios y una mejoría significativa en las métricas de calidad de vida relacionadas a la salud. SC C1INH aparenta ser un medicamento seguro y bastante tolerable, con eventos adversos que son predominantemente temporeros y localizados. En los estudios abiertos de expansión, hasta un 83% de los participantes no sufrieron ataques, y se vio una mejoría continua en la calidad de vida relacionada a la salud. (footnotes 73, 74)

Lanadelumab (primera línea), Lanadelumab (Takhzyro), un inhibidor del plasma calicreína completamente de anticuerpos monoclonales humanos, demostró ser seguro y efectivo para LTP en casos de AEH-C1INH. El estudio de la fase III demostró que tratamiento de lanadelumab de 150 mg q4 semanas, 300 mg q4 semanas y 300 mg q2 semanas redujo significativamente los ataques siendo la dosis más alta la más afectiva (redujo los ataques en 86.9%). (footnote 75) El uso de lanadelum redujo sustancialmente el uso de medicamentos de primeros auxilios y la incidencia de ataques de morbilidad alta. No hubo preocupaciones significativas sobre la seguridad del medicamento, con los eventos adversos más comunes siendo reacciones localizadas o mareos. La dosis inicial recomendada por la FDA

es de 300 mg cada dos semanas. Los pacientes controlados, o libres de ataques, pueden considerar una dosis de 300 mg cada 4 semanas después de 6 meses.

Andrógenos Anabólicos (segunda línea). Aunque los andrógenos anabólicos (también conocidos como 17 α -andrógenos alquilados) han sido utilizados como tratamientos preventivos por muchos años (footnotes 58,76-78), pueden provocar efectos secundarios significativos relacionados a la dosis. (footnotes 79-82) Para minimizar los efectos secundarios, se recomienda utilizar la dosis efectiva menor de andrógenos anabólicos en aquellos casos que sea preciso usar el medicamento. Es importante evitar el uso de andrógenos anabólicos para LTP en pacientes menores de 16 años y en mujeres embarazadas o que estén lactando. (footnote 83) Todos los pacientes que estén recibiendo andrógenos anabólicos tienen que ser monitoreados muy de cerca para detectar posibles efectos secundarios relacionados al uso del medicamento. La posición de la MAB de la HAEA US es que estos medicamentos no deberían de ser utilizados en pacientes que expresen preferencia por otros tratamientos y que los pacientes no deberían tener que fracasar un tratamiento de andrógenos anabólicos como prerrequisito para recibir LTP de primera línea. La MAB de la HAEA US no recomienda el uso rutinario de andrógenos anabólicos como tratamiento para el AEH debido a las opciones de LTP que hay actualmente disponible en los Estados Unidos.

Antifibrinolíticos (segunda línea). Los medicamentos antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido amino caproico) han sido utilizados exitosamente como LTP de AEH-C1INH, pero son menos efectivos que los demás medicamentos descritos y, por lo tanto, en los Estados Unidos son poco utilizados como LTP de AEH-C1INH.

Posibles factores adicionales. Aunque todavía no tiene la aprobación de la FDA para utilizarse como LTP, rh9C1INH (Ruconest) ha demostrado efectividad significativa en un estudio fase II. (footnote 84) Debido a la escasez periódica que en el pasado ha impactado la disponibilidad del producto pdC1INH, el uso de rhC1INH como tratamiento preventivo y de primeros auxilios es un factor importante. Además, la pequeña molécula del inhibidor del plasma calicreína berotralstat (BioCryst, Durham, NC), que está disponible como tratamiento oral una vez al día, completó recientemente la parte crítica del estudio fase III y cumplió con los objetivos de un tratamiento profiláctico de AEH-C1INH.

LTP para pacientes con AEH-nl-C1INH. LTP para pacientes de AEH-nl-C1INH no ha sido estudiado en ensayos controlados aleatorios. Sin embargo, estudios abiertos más pequeños han sugerido estrategias potenciales de LTP para pacientes de AEH-nl-C1INH. Las dos principales modalidades de LTP utilizadas para el AEH-nl-C1INH son tratamientos hormonales o antifibrinolíticos. LTP con concentrados de C1INH han sido utilizados ocasionalmente, pero requieren mucha precaución como se describe a continuación.

Terapia hormonal para LTP de AEH-nl-C1INH. Debido al rol prominente de los estrógenos en la severidad de los casos en desarrollo de AEH-nl-C1INH, la suspensión de los estrógenos exógenos en mujeres que padecen de AEH-nl-C1INH es uno de los primeros pasos en el tratamiento. (footnote 85) Por el contrario, una sola píldora de progestina ha demostrado ser un tratamiento beneficioso para mujeres con AEH-nl-C1INH, con 45 de 55 de las pacientes (85%) experimentando beneficios. (footnotes 86-88) En los Estados Unidos se ha utilizado una dosis de 0.35 al día de norethindrone, aunque todavía no se ha establecido una dosis óptima, y que el tratamiento de progestina debería establecerse en colaboración con un ginecólogo o endocrinólogo. También hay documentación sobre el uso de Los andrógenos anabólicos en múltiples casos de AEH-nl-C1INH que muestran las mismas preocupaciones sobre el perfil de sus efectos secundarios que el AEH-C1INH. (footnotes 6, 89)

Antifibrinolíticos como LTP para el AEH-nl-C1INH. El ácido tranexámico ha sido utilizado exitosamente como LTP con la especulación de que el mecanismo lo podría proveer la reducción de la sensibilidad a las fisuras de plasmina. (footnotes 22 y 90) En los Estados Unidos, el ácido tranexámico (Lysteda) está disponible en la dosis usual que comienza en 650 mg y que puede aumentar hasta 1300, mg de ser necesario. Hay que monitorear la creatinina por cualquier impacto que requiera ajustar la dosis. Hay un riesgo leve de trombosis con efectos secundarios adicionales de malestar gastrointestinal, mialgia y dolores menstruales. (footnote 91)

Reemplazo de C1INH como LTP para el AEH-nl-C1INH. El uso del reemplazo de C1INH en casos de AEH-nl-C1INH es complejo y controversial. Se han demostrado fisuras de C1INH durante el embarazo y ataques en casos de AEH-XII (footnote 45), lo que provee racional para el uso de primeros auxilios. Se reportó el uso efectivo de profilaxis con pdC1INH durante el embarazo en tres pacientes de AEH-nl-C1INH, dos pacientes con AEHXII y un paciente con AEH-U. (footnote 92) Hay reportes anecdóticos de que la prevención con C1INH ayuda a algunas pacientes de AEH-nl-C1INH que no están embarazadas, pero no hay suficiente evidencia, ni experiencia que recomienden el uso de C1INH más ampliamente para este subgrupo de pacientes. En circunstancias excepcionales de ataques frecuentes que no pueden ser manejados con otros tratamientos, los pacientes de AEH-nl-C1INH pueden tratar con un ciclo corto de LTP con C1INH. Una indicación clara de alta eficiencia debería ser documentada para garantizar su uso continuado, pero esta indicación debería estar limitada a médicos con amplia experiencia tratando casos de AEH.

Lanadelumab para el AEH-nl-C1INH. Como ya fue analizado en secciones anteriores, parece que los ataques de edemas en pacientes de AEH-nl-C1INH involucran la generación de bradiquinina por el plasma calicreína. Debido al mecanismo de acción para el lanadelumab, se podría anticipar que será una terapia efectiva en este grupo – con ventajas teóricas sobre C1INH como tratamiento preventivo. Para los pacientes que sean candidatos, pero que han fracasado las terapias con ácido tranexámico y progestinas, la MAB de la HAEA US favorecería un ensayo con lanadelumab bajo las mismas advertencias arriba mencionadas para apoyar su uso continuado.

FACTORES ADICIONALES EN NIÑOS

La presentación de la enfermedad en niños

AEH-C1INH. El síntoma inicial que se reporta con mayor frecuencia en niños es el edema en la pared intestinal con dolor abdominal. (footnote 93) Aunque no es muy común, la hinchazón de la aerovía podría ser el síntoma inicial de AEH en niños y podría ser fatal. (footnote 54, 94) Debido que la aerovía superior en pacientes pediátricos es más estrecha, estos pudieran tener un riesgo más alto de asfixia. (footnotes 95-97) Aunque es muy raro, los recién nacidos podrían presentar eritema marginal como indicación inicial de un padecimiento de AEH-C1INH. (footnote 98)

AEH-nl-C1INH. El AEH-nl-C1INH es poco común en los niños. Sin embargo, aproximadamente entre 10% y 14% de los pacientes de AEH-FXII presentan síntomas antes de los 12 años. (footnotes 99, 100) Aunque la incidencia de AEH-nl-C1INH es mayor en mujeres, se han reportado casos de hombres que desarrollan síntomas con apenas 4 años.

Diagnóstico de AEH en niños

Se ha encontrado que el inicio de síntomas a temprana edad está relacionado con un AEH severo más tarde en la vida. (footnote 21) Cuando los síntomas se presentan temprano, el diagnóstico tiende a retrasarse. (footnote 21) Por lo tanto, es importante evaluar a los familiares en primer grado de consanguinidad con los pacientes afectados.

AEH-C1INH. Las pruebas complementarias para niños se describen arriba. En familias con AEH-C1INH, donde hay mutación del gen SERPING1, se puede realizar un análisis de ADN a cualquier edad.

AEH-nl-C1INH. Para diagnosticar a los niños se utilizan los mismos criterios que en los adultos.

Asuntos específicos relacionados al manejo de AEH en los niños

Orientación a pacientes/familia. Al igual que con cualquier enfermedad crónica en la niñez, el niño/ña y su familia tienen que recibir orientación sobre el AEH. La meta subyacente del tratamiento de AEH es que los pacientes puedan llevar una vida normal, que en muchos pacientes pediátricos incluye hacer deportes, aunque haya que informarle sobre la condición de AEH al entrenador o adulto a cargo. Los niños necesitan tener acceso a tratamientos de primeros auxilios dondequiera que estén (por ejemplo, casa, escuela, campamento). Es importante enfatizar que el tratamiento efectivo tiene que estar disponible antes de que los síntomas comiencen porque, lamentablemente, el primer ataque podría ser fatal.

Coordinación del cuidado. La coordinación de los planes de tratamiento para niños tiene que incluir medidas con información clave, incluyendo un plan de emergencia para la red de adultos a cargo del paciente (por ejemplo, maestros, proveedores de servicios de salud en la escuela, cuidadores, etc..).

Tratamiento farmacológico para el AEH en niños. Las indicaciones para el tratamiento profiláctico a corto y a largo plazo siguen las mismas guías que en los adultos. (footnote 83) Una necesidad que todavía está pendiente en el manejo de niños es que los ensayos clínicos sobre el AEH se han enfocado mayormente en adultos, y, por lo tanto, algunos de los medicamentos efectivos no tienen aprobación de la FDA para ser utilizados en niños. Las Tablas III y IV muestran un listado de las indicaciones de edad aprobadas por la FDA para los medicamentos de AEH.

Los datos sobre la seguridad y eficacia del pdC1INH en estudios pediátricos (footnotes 103-107) lo ha convertido en el tratamiento preferido de primeros auxilios en los Estados Unidos. Su eficacia, conforme al tiempo promedio desde que los síntomas empiezan a mejorar hasta que los síntomas están completamente resueltos, en niños y adultos es similar. (footnotes 104-107) Los datos sobre el tratamiento de recombinante C1INH en niños son limitados pero alentadores. (footnote 108) Se recomienda la autoadministración, ya sea por el paciente o su cuidador, del C1INH en niños debido a que es segura, agiliza la administración del medicamento, y reduce la necesidad de hospitalización. (footnote 109)

En los Estados Unidos ecallantida está aprobado para niños >12 años. (footnotes 37, 110-112) Aunque, el uso de icatibante en pacientes <18 años aún no tiene aprobación en los Estados Unidos, un estudio abierto en niños (entre las edades de 2 y 17 años) demostró que brindó alivio rápido y fue bien tolerado por los pacientes. (footnote 113) En Europa, Nueva Zelanda, y Australia, el icatibante puede ser utilizado en niños de hasta 2 años.

El tratamiento LTP preferido para los niños es pdC1INH. Ello está basado en abundante información sobre el uso de pdC1INH como tratamiento profiláctico para AEH-C1INH en niños, que también ha demostrado ser igual de efectivo en adultos. (footnote 103, 105) SC C1INH, que en los Estados Unidos ha sido aprobado para niños >12 años (footnote 72), ofrece beneficios para los niños que no toleran bien la administración repetida del tratamiento profiláctico por vena. Lanadelumab ha sido aprobado para niños >12 años. La MAB de la HAEA US no recomienda el uso de andrógenos anabólicos en niños debido a múltiples preocupaciones sobre los efectos secundarios y su posible impacto en el crecimiento, los huesos y el desarrollo sexual. (footnote 114)

ASUNTOS ESPECÍFICOS DEL MANEJO DE AEH EN MUJERES

La prevalencia de AEH en mujeres y hombres es igual. Sin embargo, los síntomas podrían ser más severos en las mujeres, presuntamente, debido a que están más expuestas al estrógeno (endógeno y exógeno). Muchas mujeres identifican la menstruación, ovulación, embarazo, y el uso de medicamentos que contienen estrógenos como detonantes de ataques. (footnote 115) A pesar de esto, cerca de un tercio de las mujeres experimentan un aumento en ataques durante o después de la menopausia. (footnote 115) La incidencia de AEH-nl-C1INH es predominante en mujeres, pero no exclusiva. (footnote 116) Al igual que los pacientes de AEH-C1INH, la frecuencia de los ataques aumenta con la exposición al estrógeno (endógeno y exógeno) particularmente en casos de AEH-II vs. AEH-U.

Contraceptivos y tratamientos de fertilidad

Los contraceptivos que contienen estrógeno (orales, y transdérmicos) pueden precipitar ataques en pacientes con cualquier subtipo de AEH. (footnote 116,119,120) Los contraceptivos orales de progestina únicamente han demostrado que reducen los ataques en pacientes de AEH-nl-C1INH. (footnote 115)

Aunque, por lo general, no se recomienda el uso de estrógenos exógenos en pacientes de AEH, debido a que podrían empeorar los resultados de la enfermedad, podrían existir circunstancias donde la relación riesgo/beneficio podría garantizar su uso para optimizar la calidad de vida del paciente, y reducir la carga de la enfermedad. Por ejemplo, tratamientos de fertilidad, menopausia quirúrgica o natural, y terapia de hormonas para feminizar y cambiar características sexuales secundarias. En cada caso, hay que monitorear al paciente de cerca y ajustar el tratamiento y lograr un control óptimo del AEH. En estos casos, el médico que atiende el AEH debería ser parte del equipo de tratamiento, debido a que las hormonas pudiesen agravar el AEH. (footnotes 121, 122) En estos casos, la profilaxis con C1INH puede ser beneficiosa.

Embarazo

El embarazo tiene efectos variables en la frecuencia y la severidad de los ataques, hasta en el mismo paciente durante embarazos diferentes. (footnotes 123-125) Los reportes indican que durante el embarazo los ataques más frecuentes ocurren en el abdomen, posiblemente debido a la expansión del útero y el movimiento fetal. (footnotes 123, 125) En estos casos se debería aconsejar a las mujeres a contactar a su médico inmediatamente si no responde a los medicamentos del AEH para no dejar de atender un dolor que podría ser síntoma de posibles complicaciones del embarazo. (footnote 126) El AEH no aumenta las tasas de nacimientos prematuros, abortos espontáneos, o cesáreas. (footnotes 115, 125, 127)

C1INH es el tratamiento preferido durante el embarazo debido a que es seguro en estos casos según ha sido documentado por varios reportes de casos y estudios de observación. (footnotes 124, 125, 128) Los datos que existen sobre el rhC1INH son limitados pero alentadores, sin efectos adversos en el desarrollo embriofetal de ratas y conejos que recibieron dosis altas. La profilaxis a corto plazo utilizando pdC1INH debería administrarse antes de cualquier procedimiento durante el embarazo, incluyendo amniocentesis o biopsias de vellosidades coriónicas.

Los andrógenos anabólicos están específicamente contraindicados durante el embarazo porque cruzan la placenta y podrían virilizar en feto. El ácido tranexámico también cruza la placenta, pero datos limitados de estudios con animales y humanos sugieren que no tienen efectos dañinos en el feto. (footnote 126) No hay datos de ensayos clínicos sobre la seguridad de ecallantida o lanadelumab durante el embarazo. Aunque hay reportes de casos que demuestran el uso seguro de icatibante durante el embarazo, la MAB de la HAEA US no puede endosar su utilización durante el embarazo hasta que se completen más estudios.

AEH-nl-C1INH

Comparado con pacientes de AEH-C1INH, parece que los pacientes de AEH-nl-C1INH están más propensos a experimentar un aumento en ataques durante el embarazo, particularmente aquellos con AEH-FXII. (footnotes 22, 92, 99, 132) Algunos reportes de casos han demostrado que ciertos pacientes que han recibido profilaxis con pdC1INH durante el embarazo experimentaron menos ataques. (92, 133)

Parto

Antes del parto, el médico primario de AEH debería discutir el tratamiento de ataques con el obstetra y anesthesiólogo. En partos vaginales de pacientes de AEH-C1INH (footnotes 115, 116) los ataques son poco común, y no se recomienda profilaxis a corto plazo. Después del parto, algunas mujeres podrían experimentar un aumento en angioedemas en la vulva. (footnote 126) Durante el parto debería haber disponible medicamento efectivo de primeros auxilios en caso de una emergencia. Si el parto requiere el uso de succión o fórceps, recomendamos una dosis de pdC1INH. Si el parto será por cesárea a los pacientes de AEH-C1INH o AEH-nl-C1INH se les requiere antes del procedimiento una dosis de pdC1INH, y se debería evitar, si es posible, la anestesia general con intubación endotraqueal, porque podría producir un edema en la laringe. (footnote 134) Después del parto, los pacientes no requieren estar en la unidad de cuidado intensivo; sin embargo, el equipo médico tiene que estar preparado para un riesgo mayor de ataques durante el periodo post puerperal.

Lactancia y amamantamiento

La lactancia pudiese estar asociada a un aumento en la frecuencia de los ataques de AEH, posiblemente debido a un aumento en los niveles de suero prolactina. (footnote 129) Durante la lactancia, recomendamos pdC1INH o rhC1INH como tratamientos de primeros auxilios o profilácticos. Los andrógenos anabólicos y el ácido tranexámico se ocultan en la leche y no debería ser usados durante la lactancia. No existen datos sobre la seguridad de utilizar ecallantida, icatibante, o lanadelumab durante la lactancia.

Cáncer

Si un paciente de AEH es diagnosticado con cáncer de seno, hay que analizar la opción de tratamiento hormonal con detenimiento, ya que hay reportes de que el tamoxifeno pudiese agravar los síntomas en algunos pacientes. (footnote 135)

PLANES DE MANEJO

El AEH es una condición crónica con muchas variantes en cuanto a la calidad, frecuencia, y severidad de los síntomas. Las variaciones en síntomas no solo se observan entre pacientes, sino también en el individuo a través del tiempo. Los planes de manejo para el AEH tienen que ser individualizados y el tratamiento hecho a la medida de cada paciente y sus necesidades médicas, circunstancias de vida, y preferencias, así como su tolerancia y respuesta a medicamentos específicos. Más aún, los planes de manejo tienen que ser ajustados a través del tiempo debido a cambios en los síntomas de AEH, u otros factores concurrentes. Debido a la complejidad de los tratamientos para el AEH, los pacientes tienen que ser atendidos por un médico que conozca sobre el AEH, tenga experiencia en el manejo de la condición, y esté familiarizado con todas las opciones de tratamiento. Es importante establecer una relación entre médico y paciente de colaboración y comunicación frecuente para facilitar la toma de decisiones compartida y mantener un tratamiento óptimo a través del tiempo. Las metas de un plan de manejo para el AEH son “normalizar” la vida hasta donde sea posible, asegurar que los pacientes puedan participar de actividades de trabajo, escuela, familia y recreativas como desee y sin limitaciones por los síntomas de angioedema.

Logística del tratamiento

Toda persona con AEH debe tener un plan de tratamiento individualizado desarrollado en colaboración con su médico especialista en AEH. Un plan de tratamiento detallado para el AEH incluye los siguientes componentes:

- (1) *Acceso a medicamentos efectivos de primeros auxilios.* Todo paciente con un diagnóstico de AEH necesita tener acceso constante y confiable a tratamiento intensivo efectivo sin excepción debido a la impredecibilidad y naturaleza fatal de los ataques de AEH. (Footnote 54)
- (2) *Consideración de LTP* para los pacientes que puedan beneficiarse de este tratamiento estratégico, además de tratamiento de primeros auxilios. Las opciones de profilaxis deberían discutirse con cada paciente y deberían considerarse numerosos factores particulares que son importantes para tomar la decisión sobre este tratamiento.
- (3) *Planes para el uso de profilaxis a corto plazo* antes de procedimientos médicos, u otros eventos con posibilidad alta de provocar ataques de AEH (footnote 137)

Hay que enfatizar en los siguientes puntos para el manejo efectivo:

Debido a la rareza de la condición, la mayoría de los hospitales y facilidades médicas no tienen disponibles medicamentos específicos para el AEH, por lo que cada paciente necesita tener su receta individual.

Los pacientes y cuidadores deberán revisar con frecuencia los detalles de su plan de acción para el AEH, incluyendo: (1) dónde está guardado el medicamento para el AEH (2) cuándo se tiene que administrar (3) cómo se administra y (4) quién administrará el medicamento en el lugar planificado (casa, oficina del médico, hospital, etc.). (footnote 138)

Los pacientes y cuidadores deberían ser exhortados y educados sobre cómo autoadministrar el medicamento de AEH, siempre que sea posible, debido a que un sinnúmero de estudios apoya los beneficios clínicos de la autoadministración. (footnote 139)

Los pacientes deberían tener un plan auxiliar para la administración de la medicina de AEH en caso de que se haga difícil la autoadministración durante un ataque. Esto podría incluir asistencia de un miembro de la familia, amigo o facilidad médica.

Los médicos deberían proveer orientación sobre cuándo habría que administrar una dosis adicional del medicamento y cuándo buscar atención médica para atender los síntomas, incluyendo cualquier manifestación en la aerovía o dolor abdominal que no responda a dosis estándares de medicamentos efectivos para el AEH.

Los pacientes deberían estar familiarizados sobre el proceso para rellenar sus recetas de medicamentos para el AEH eficientemente después de utilizar una dosis.

Se deberían desarrollar planes de tratamiento confiables para el trabajo, escuela, casa, cuidadores y viajes debido a la impredecibilidad de los ataques de AEH.

Coordinando la atención médica

Muchos proveedores de cuidado médico no están familiarizados con los riesgos asociados con el AEH, ni los medicamentos específicos que se necesitan para un tratamiento efectivo. (footnotes 140, 141) Para poder coordinar el tratamiento y orientar a otros especialistas de la salud y a los pacientes sobre el AEH, el médico especialista en AEH debería estar al tanto de otras condiciones médicas para las cuales el paciente está recibiendo tratamiento. Algunos ejemplos incluyen, evitar inhibidores ACE y estrógenos exógenos; el cuidado durante el embarazo; y procedimientos quirúrgicos o dentales planificados que requieren tratamiento preventivo a corto plazo. El equipo médico primario local del paciente, el departamento de emergencias médicas, y el hospital deberían estar familiarizados con el plan de tratamiento para el AEH en caso de que el paciente requiera asistencia local o atención médica de emergencia. Recomendamos fuertemente que las personas con AEH lleven una tarjeta en su billetera o carta de su médico especialista que resuma la condición, el plan de tratamiento de AEH del paciente, y una lista de contactos de emergencia del médico especialista en AEH (presentamos un ejemplo de la tarjeta para la billetera del departamento de emergencias médicas, y un modelo de la carta general de necesidades médicas desarrollada por el Centro de Angioedema de la USCSD de la HAEA US en las Figuras E1 y E2, respectivamente, disponibles en el depósito digital de este artículo en www.jaci-inpractice.org). Notificaciones o indicaciones en los récords médicos electrónicos son útiles para señalar el AEH con una condición rara que requiere medicamentos específicos para un tratamiento efectivo.

Educación al paciente

Pacientes y familiares deberían tener la oportunidad para educarse sobre el AEH, y adquirir las herramientas para manejar su condición y navegar el sistema de salud. La HAEA US, una organización de apoyo y defensa sirviendo a la comunidad de pacientes con AEH, provee valiosos recursos de educación con información al día y precisa. La información que se le provee al paciente tiene que ser apropiada para su nivel de entendimiento, y los materiales duraderos de referencias como literatura impresa, videos y módulos virtuales son muy útiles. Se recomienda comunicar a toda la familia la naturaleza genética de la condición, los patrones hereditarios, y la importancia de las pruebas. El entender los

síntomas, potenciales riesgos, y posibles complicaciones del AEH podría mejorar el cumplimiento de los pacientes con el plan de tratamiento. También es importante discutir en detalle con los pacientes los beneficios y posibles efectos secundarios de los medicamentos para el AEH para que puedan tomar una decisión informada sobre su tratamiento. La vacunación rutinaria y una buena higiene dental, son medidas que se recomiendan para prevenir que las infecciones o procedimientos dentales invasivos provoquen los síntomas de AEH.

Seguimiento

Recomendamos visitar regularmente a un médico experto en AEH para darle seguimiento clínico al paciente y así poder revisar y hacerle los ajustes necesarios al plan de tratamiento para lograr un manejo óptimo, debido a que, con frecuencia, los síntomas del AEH cambian a través del tiempo. Las visitas de seguimiento incluyen la reevaluación del plan de manejo según describimos en la Tabla V. la frecuencia de las visitas de seguimiento dependen de un sinnúmero de factores particulares a cada paciente. Aquellos pacientes con síntomas bien controlados y pocas interrupciones en su vida diaria, les basta con visitar a su médico cada 6 a 12 meses para asegurar que tienen un plan de tratamiento seguro. En cambio, aquellos pacientes que experimentan síntomas más frecuentes e interrupciones en su vida a causa del AEH tienen que visitar a su médico más a menudo. Los cambios de medicamentos o dosis también requieren visitas de seguimiento al médico para asegurar la eficacia y tolerancia del nuevo plan de tratamiento. (footnote 142)

Los pacientes deberían mantener un récord regular de sus síntomas. Los diarios de síntomas pueden ser electrónicos o en papel y deberían incluir información sobre la localización anatómica, duración, y severidad del ataque, así como los medicamentos utilizados y la respuesta al tratamiento. La información sobre los medicamentos utilizados para tratar los ataques provee documentación para la renovación de los medicamentos y permite mantener un tracto en caso de que el medicamento sea retirado del mercado. El análisis sobre la severidad de los síntomas debería incluir el nivel de interrupción de las actividades diarias. La información sobre los síntomas debería compartirse con los especialistas de AEH y discutirse en las visitas de seguimiento para una revisión detallada que sirva de base para decisiones médicas subsecuentes. Se recomienda preguntarles a los pacientes sobre si hubo dificultades evaluando, administrando o rellenando los medicamentos para el AEH. Para monitorear la eficacia del tratamiento, las herramientas estandarizadas sobre la calidad de vida podrían ser útiles. (footnotes 143, 144) Aquellos pacientes que reporten dificultad con síntomas de AEH que sean frecuentes, severos, o incómodos, deberían ser evaluados para una dosis más alta, o un tratamiento alternativo. La logística de la aplicación de un tratamiento intensivo debería ser evaluada para asegurar que el tratamiento para ataques graves sea administrado temprano durante el ataque, ya que esto ha demostrado mejorar los resultados clínicos.

Todos los medicamentos para el AEH requieren monitoreo sobre su seguridad, aunque hay algunos agentes que requieren pruebas más rigurosas que otros debido a preocupaciones sobre su seguridad. Los andrógenos anabólicos que se utilizan como tratamientos profilácticos requieren por lo menos 6 meses para monitorear el peso, presión sanguínea, encimas del hígado, los perfiles lípidos y la orina del paciente. Los pacientes que utilicen andrógenos anabólicos requieren un ultrasonido del hígado cada 12 meses y deberían ser advertidos sobre posible masculinización y efectos siquiátricos adversos. (footnotes 79, 82, 142) Para las profilaxis con antifibrinolíticos se recomienda que cada seis meses se hagan pruebas de las funciones del riñón e hígado, orina, niveles de creatinina quinasa, y aldolasa, y

examen regular de la vista. (footnote 145) Los demás medicamentos para el AEH no tienen parámetros específicos de seguimiento, aunque en las visitas de seguimiento de los pacientes se debería hacer una evaluación para identificar cualquier efecto adverso asociado con cada uno de los medicamentos. Algunos ejemplos incluyen: reacciones/síntomas de hipersensibilidad a ecallantida, reacciones en el lugar de la inyección de icatibante, lanadelumab, o SC C1INH, y varias complicaciones por el uso de concentrados del IV C1INH. Algunos estudios recientes sugieren la posible utilidad de probar la funcionalidad del C1INH para predecir la eficacia del tratamiento profiláctico con SC C1INH, pero se requiere investigación adicional para validar la utilidad de este método para optimizar la dosis de SC C1INH. (footnote 146)

CARGA DE LA ENFERMEDAD

La carga de la enfermedad (BOI) se define como el impacto abarcador de un desorden médico particular o enfermedad en diferentes facetas de la vida del paciente, sus familiares y cuidadores, así como en la sociedad en general. La carga incluye parámetros humanísticos y económicos, que con frecuencia están entrelazados. La Tabla E1 (disponible en el depósito digital de este artículo en www.jaci-inpractice.org) resume algunas de las características del AEH que afectan la carga más allá de la severidad de sus manifestaciones físicas. Durante la pasada década, se ha reconocido mejor la carga asociada con el AEH. (footnotes 143,147,148) Asimismo, durante dicho periodo, los avances en métodos terapéuticos han empezado a ofrecer la posibilidad de que los pacientes de AEH puedan llevar una vida normal. Por lo tanto, una meta importante de los tratamientos de AEH es mejorar la calidad de vida los pacientes reconociendo y aliviando aquellos factores que contribuyen a la carga de la enfermedad de AEH. A continuación, ofrecemos un resumen de las manifestaciones de la carga de la enfermedad asociadas con el AEH.

Ansiedad y depresión

La ansiedad y la depresión son comunes en pacientes de AEH. (footnotes 149, 150) La etiología podría surgir de la impredecibilidad, frecuencia y severidad de la hinchazón, lo que puede impactar negativamente el la vida laboral, social y familiar. (footnote 151) Antes de que hubiera tratamientos de primeros auxilios y opciones de profilaxis con andrógenos anabólicos disponibles, la tasa de pacientes de AEH en los Estados Unidos con síntomas consistentes con depresión era de 43% (comparado con 16% en la población normal). (footnote 149) La llegada de tratamientos modernos para el AEH a los Estados Unidos coincidió con una reducción sustancial en el porcentaje de pacientes de AEH-C1INH que reportó que su padecimiento de AEH tenía un impacto psicológico/emocional severo en sus vidas (53% en el 2009 y 17% en el 2013). (footnote 152) En cambio, los pacientes con AEH-*nl*-C1INH no reportaron ninguna mejoría en su carga psicológica durante dicho periodo de tiempo. (footnote 152) Un amplio estudio europeo reportó que los pacientes de AEH-C1INH en Alemania y Dinamarca (quienes tenían más probabilidades en ese momento de tener mejor acceso a medicamentos para el AEH) reflejaban tasas más bajas de depresión comparado con los participantes del estudio en España (donde era menos probable tener acceso a medicamentos para el AEH). (footnote 151)

La prevención de los ataques mejora el resultado psicológico. Entre ataques, con frecuencia, los pacientes le temen al inicio del próximo ataque, y a la posibilidad de que sea doloroso y hasta fatal. (footnotes 148, 151, 153, 154) La profilaxis con SC C1INH o lanadelumab reducen significativamente la frecuencia de los ataques, mejoraron de manera significativa los casos validados de ansiedad y depresión y las puntuaciones del nivel de calidad de vida. (footnotes 72,73, 75)

A pesar de estas mejorías, la prevalencia de desórdenes relacionados al estado anímico entre los pacientes de AEH-C1INH continúa siendo relativamente alta. (footnotes 150, 152) Esto podría ser una preocupación secundaria a la principal que sería tener hijos con AEH. (footnote 151, 152) Otra preocupación existente es la falta de conocimiento general sobre el AEH entre los proveedores de atención médica, particularmente con los pacientes de AEH-nl-C1INH para quienes el diagnóstico y entendimiento de la patología de la enfermedad están mucho menos definidos.

Insatisfacción con el tratamiento

La satisfacción con el tratamiento incluye, la percepción del paciente sobre la efectividad, tolerancia, y conveniencia del tratamiento. El uso de anabólicos andrógenos está asociado con insatisfacción y depresión del paciente, (footnotes 79, 149) mientras que la profilaxis con SC C1INH mejora significativamente el nivel general de satisfacción de los pacientes bajo el tratamiento. (footnote 73) La satisfacción con el tratamiento también incluye experiencias de visitas a sala de emergencias u hospitalizaciones, y la comodidad con los servicios del proveedor. Los pacientes continúan insatisfechos con la atención recibida en la sala de emergencias, (footnote 155) y prefieren recibir atención en sus hogares. A medida que han mejorado las opciones de tratamiento, los pacientes de AEH-C1INH están reportando mayor satisfacción con su proveedor de servicios primarios para el AEH, de 70% en el 2013 a 90% en el 2015.

Trastorno de las actividades diarias

Los ataques de AEH causan un disloque significativo de las actividades laborales, escolares, y sociales, (footnotes 73,149, 151, 154, 156-158) lo que provoca la auto imposición de restricciones en las actividades físicas y modificaciones en el estilo de vida de los pacientes. (footnotes 148, 149, 158) Los pacientes de AEH reportan que debido a la enfermedad han faltado al trabajo o intentando “trabajar durante” ataques, lo que disminuye la productividad en el trabajo. Antes de que en los Estados Unidos existieran tratamientos de primeros auxilios, el 40.5% de los pacientes sentía que el AEH le impedía tener el desempeño esperado en la escuela, mientras que el 60.1% indicaba que no podía considerar ciertos trabajos debido al AEH. El 59% de los pacientes también reportó que había perdido días de ocio (footnote 149) La llegada de tratamientos efectivos de profilaxis ha reducido significativamente el disloque laboral general entre los pacientes de AEH, (footnote 73) lo que sugiere que el acceso a dichos tratamientos brinda importantes beneficios al estilo de vida que mejoran el desempeño de los pacientes a largo plazo.

Costos económicos

El costo económico del manejo intensivo y a largo plazo incluye los costos médicos (por ejemplo, medicamentos, hospitalizaciones, visitas a la sala de emergencias, etc.) y costos indirectos (por ejemplo, cuidado de niños, ausencias al trabajo, pérdida de productividad, viajes para visitar a médicos/recibir atención médica, etc.) Con frecuencia, los familiares comparten la carga económica, directa e indirecta, con los pacientes. (footnotes 156, 159, 160) La autoadministración de los tratamientos de primeros auxilios reduce significativamente el costo, porque reduce las visitas al hospital. (footnotes 153, 154) Un estudio reciente sobre los aspectos económicos de los tratamientos del AEH encontró que los nuevos agentes profilácticos causan una mejoría clínica sustancial en el nivel de calidad de vida, y evitan los altos costos, directos (médicos) e indirectos (socioeconómicos), asociados únicamente con el modelo de tratamientos de primeros auxilios. (footnote 161) (Castaldo y otros, manuscrito presentado, 2020) El

médico a cargo del tratamiento podría tener que escribir cartas sobre la necesidad médica para apoyar el acceso del paciente de AEH a medicamentos efectivos. La Figura E2 (disponible en el depósito digital de este artículo en www.jaci-inpractice.org) presenta un modelo genérico de la carta sobre necesidad médica de pacientes de AEH.

Menos calidad de vida asociada a la salud

La calidad de vida asociada a la salud es la percepción que tiene una persona sobre el impacto de una enfermedad específica en varios aspectos de su vida, incluyendo dominios físicos, psicológicos, sociales y somáticos sobre la funcionalidad y el bienestar. (footnote 143) Las herramientas genéricas para medir la calidad de vida asociada a la salud (por ejemplo, encuesta corta de 12 puntos, encuesta corta de 36 puntos, cuestionario de 5 dimensiones EuroQoL) y cuestionarios específicos sobre asuntos dermatológicos han demostrado consistentemente que los pacientes de AEH tienen un nivel de calidad de vida pobre. (footnotes 119, 149, 158, 162, 163) Reciente, se han desarrollado herramientas específicas para medir la calidad de vida relacionadas con los angioedemas o el AEH (angioedema [AE]-QoL, HAE-QoL, y HAEA-QoL). (footnotes 164, 166)

La llegada de tratamientos de primeros auxilios y profilácticos más eficientes y con menos efectos secundarios ha demostrado consistentemente mejorías en los niveles de calidad de vida y carga de la enfermedad de los pacientes. (footnotes 152, 153) La transición de andrógenos anabólicos a IV C1INH como tratamiento preventivo causó una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes. (footnote 167) Los tratamientos en la casa y la autoadministración también mejoraron la calidad de vida. (footnotes 168-171) El tratamiento preventivo pdC1-INH mejoró significativamente la calidad de vida, específicamente en las áreas de función social y dolor corporal, comparado con placebos. (footnotes 168-171) Los tratamientos profilácticos más recientes (SC C1INH, lanadelumab, y un inhibidor de plasma calicreína oral) demostraron mejorar aún más la calidad de vida, conforme a I AE-QoL. (footnotes 73, 173-175)

La frecuencia y la severidad de los ataques claramente influyen la carga de la enfermedad en el paciente. Por lo tanto, si se optimiza la atención que se le da al AEH, se reduce la carga de la enfermedad y aumenta la calidad de vida del paciente. Los médicos deberían estar al tanto de las posibles cargas asociadas al AEH, y consecuentemente individualizar los planes de tratamiento. Hay un sinnúmero de herramientas relacionadas a la enfermedad disponibles para evaluar la actividad de la enfermedad de AEH, la calidad de vida, y su impacto en la vida diaria. (footnote 144) Recomendamos utilizar una de estas herramientas como parte de un plan de manejo comprensivo. Ninguna de las herramientas específicas al HRQoL para el AEH ha sido evaluada en niños, y esto es una necesidad que aún está pendiente.

CONCLUSIONES

El progreso que se ha logrado entendiendo los cambios genéticos y bioquímicos en el AEH han impulsado una serie de mejoras continuas en la clasificación y los tratamientos de la condición. El manejo de la condición comienza con el diagnóstico, lo que depende de que el médico reconozca los posibles síntomas de la condición. Para diagnosticar la deficiencia del AEH-C1INH (tipo I o tipo II) solamente se necesitan pruebas estándares. En cambio, todavía es difícil diagnosticar el AEH-nI-C1INH. Se espera que, la próxima llegada de la segunda generación de secuencias dirigidas, y nuevos biomarcadores, puedan mejorar el método para diagnosticar el AEH-nI-C1INH.

Para tratar efectivamente el AEH es necesario que todos los pacientes tengan acceso rápido a medicamentos de primeros auxilios eficaces. Es crucial que los médicos y pacientes reconozcan el valor de tratar un ataque en su etapa inicial, y así prevenir que se convierta en un evento moderado o severo. La decisión sobre el uso de tratamientos preventivos es individual. Los adelantos recientes en la eficacia y la tolerancia de los medicamentos preventivos para el AEH-C1INH han ampliado el número de pacientes que podría optar por utilizar y beneficiarse de los tratamientos preventivos. Los tratamientos de AEH para los pacientes de AEH-nl-C1INH continúan por debajo del nivel óptimo y requieren más investigación.

La complejidad de hacer un diagnóstico y las opciones de tratamiento requieren una participación activa de un médico experto, quien, con frecuencia, trabaja con el médico local del paciente. Asimismo, el médico experto tiene que ayudar en el desarrollo de los planes de manejo comprensivos y asistir en la atención de mujeres embarazadas o lactantes, y de niños. Cada uno de estos grupos presenta retos múltiples.

Debido a los adelantos en los tratamientos, muchos pacientes de AEH puede aspirar a una vida normal, lo que representa un desarrollo que debería cambiar significativamente nuestras metas y métodos al tratar el AEH. Para lograr esta meta es necesario que los médicos y los pacientes trabajen juntos para identificar y utilizar tratamientos óptimos para cada paciente, así como organizar la logística del tratamiento. Todavía hay retos significativos para los pacientes de AEH-nl-C1INH. Considerando cuanto han cambiado los tratamientos para el AEH durante la pasada década, hay gran entusiasmo de que muchos de los problemas existentes serán resueltos en el futuro cercano.

Reconocimientos

La MAB de la HAEA US le dedican estas guías a Michael M. Frank, nuestro colega, mentor y amigo. Nos unimos al sentimiento de luto de todos los que en vida conocieron a Michael. Lo extrañaremos profundamente.

REFERENCIAS

DEPÓSITO DIGITAL

METODOLOGÍA UTILIZADA PARA DESARROLLAR LAS GUÍAS RECOMENDADAS

Para asegurar que las guías estuvieran basadas en los mejores datos disponibles, cada sección le fue asignada a un equipo de por lo menos dos integrantes del Consejo Médico (MAB, por sus siglas en inglés), que realizó una revisión completa de la literatura actual hasta el 1 de julio de 2018. Conforme a su búsqueda en la literatura, cada equipo escribió el primer borrador de su sección. Los borradores iniciales fueron discutidos durante una reunión presencial de la MAB el 20 de julio de 2018. En esta reunión, los autores presentaron su sección junto a la evidencia de apoyo. Luego, los miembros de la MAB y un representante de la Asociación de Angioedema Hereditario de los Estados Unidos revisaron cada sección con ojo crítico. Las revisiones sugeridas fueron discutidas hasta que se logró el consenso unánime sobre la información que sería incluida en cada sección.

Entonces, los autores principales de cada sección recibieron la encomienda de escribir el segundo borrador de su sección incluyendo la redacción de recomendaciones puntuales basadas en la revisión de la literatura (actualizada hasta enero de 2019) y el insumo del grupo. El segundo borrador del

manuscrito fue incorporado a un documento único que fue editado por uno de los autores (BLZ), quien también trabajo con los autores principales de cada sección para determinar el grado de fortaleza y calidad de evidencia para cada recomendación basado en la revisión de la literatura.

Primero, los autores evaluaron la fortaleza de cada recomendación. La fortaleza fue calificada como fuerte o débil. Si los autores estaban seguros de su recomendación conforme a la evidencia existente, o si el análisis sobre el riesgo/beneficio era convincente, entonces la recomendación fue calificada como fuerte. Si los autores no estaban seguros o el análisis riesgo/beneficios no era convincente, la recomendación fue calificada como débil. La calidad de la evidencia fue catalogada en una de tres categorías: calidad alta, calidad moderada, calidad baja. La calificación de calidad alta le fue asignada a evidencia que resultó de ensayos controlados aleatorios bien diseñados o estudios de observación muy grandes y con gran efecto clínico. La calificación de calidad moderada le fue asignada a la evidencia que resultó de ensayos controlados aleatorios con limitaciones significativas, o estudios de observación con efectos claros y consistentes. La calificación de calidad baja le fue asignada a evidencia que no logró calidad alta o calidad moderada.

El tercer borrador fue circulado entre todos los autores para su revisión. El 26 de julio de 2019 se celebró una última reunión presencial para discutir los cambios finales al manuscrito. Durante esta reunión, los autores discutieron y refinaron cada recomendación. Luego, los autores votaron sobre cada una de las recomendaciones, incluyendo la fortaleza y la calidad de la evidencia subyacente.

Centro de Angioedema en UC San Diego

Tarjeta de Emergencia de AEH

Apellido, Nombre

1 de noviembre de 1953

AEH-normal-C1INH

Médicos de AEH

Doctor #1

Doctor #2

Doctor #3

Número de teléfono diurno

Número de teléfono nocturno

Número de teléfono de emergencia

Este paciente sufre de Angioedema Hereditario (AEH). El AEH se caracteriza por sus ataques recurrentes e impredecibles de hinchazón en la piel (por ejemplo, manos, pies, cara, y genitales), que son dolorosos y debilitantes. Es común que la hinchazón también ocurra en la submucosa, incluyendo el tracto gastrointestinal, boca, lengua y garganta. Los ataques gastrointestinales pueden causar dolor abdominal imitando un abdomen grave. Todos los pacientes están en riesgo de experimentar hinchazón en la laringe y posible asfixia y muerte.

La hinchazón por AEH es causada por bradiquinina. No es alérgica, y, por lo tanto, NO RESPONDE a tratamientos tales como antihistamínicos, epinefrina, o corticoesteroides.

Información adicional

En línea www.haea.org

Zuraw BL y colaboradores, recomendaciones para el manejo del angioedema hereditario por deficiencia del Inhibidor C1 del Consejo de Médicos de la Asociación de Angioedema Hereditario de Estados Unidos 2013. JACI In Practice 1:458, 2013

Moellman JJ y colaboradores. Un consenso de los parámetros para la evaluación y manejo del angioedema en el departamento de emergencias. Acad Emerg Med 21:469, 2014.

Ataques en la laringe

Debido al riesgo de asfixia durante un ataque en la laringe y a que los medicamentos efectivos pueden tomar entre 30 y 60 minutos en comenzar a funcionar, los médicos deben estar preparados para intubar a un paciente de emergencia, o realizar una traqueotomía. Las señales de una obstrucción inminente en la aerovía incluyen: estridor, inhabilidad de tragar, y cambios en la voz. La aerovía podría estar significativamente deforme y estos procedimientos deberían ser realizados por un experto.

Tratamiento de los ataques

El tratamiento efectivo de primeros auxilios debe ser administrado tan pronto sea posible para detener el ataque. Hay disponible varios tratamientos efectivos, incluyendo:

- 1) Inhibidor C1 concentrado por inyección IV:
 - 20 U/kg (berinert), o
 - 1000 U (Cinryze), o
 - 50 U/kg (Ruconest)
(máximo 4200 U)

- 2) Icatibante (inyección subcutánea)
 - 30 mg en 3 ml (Firazyr)

- 3) Ecallantida (inyección subcutánea)
 - 30 mg, 3x1 ml Kalbitor

Mi Plan de Tratamiento para el AEH

Medicamento (s) de primeros auxilios

Firazyr (icatibante) 1 inyección (30 mg), puede repetirse en 6 horas si el ataque empeora

Medicamento profiláctico

Lysteda 650 dos veces al día

Recuerde tratar todos los ataques temprano para detener la hinchazón.

Mantenga un récord de la frecuencia con la que necesita medicamento de primeros auxilios para que lo discuta con su doctor.

Qué hacer en caso de un ataque en la garganta/laringe

La hinchazón de las aerovías superiores puede convertirse en una situación de vida o muerte

Es vital actuar con prudencia y a tiempo

Una persona que esté durmiendo no morirá sofocado mientras duerme

Las dificultades para respirar le despertarán

- A. Primer síntoma de hinchazón en la garganta:
 - 1. Administre inmediatamente medicamento de emergencia para el AEH (C1, ecallantida, o icatibante)
 - 2. Si no hay mejoría en 30 minutos, vaya al paso B
 - 3. Mantenga la calma y el buen juicio

- B. Al inicio de la dificultad para respirar:
 - 1. Llame a 911 – “Estoy experimentando un ataque de angioedema hereditario potencialmente fatal. Mi garganta se está hinchando y siento que me estoy sofocando”. Brinde a la operadora su nombre y su ubicación.
 - 2. Abra la puerta de acceso e informe a amigos/vecinos/familiares
 - 3. Administre el medicamento de primeros auxilios inmediatamente, y repita si es necesario
 - 4. No trate de manejar su automóvil, espere a la ambulancia, y solicite la compañía de un amigo/vecino/familiar, si es posible
 - 5. Tenga a la mano sus medicamentos de AEH y tarjeta de emergencia y llévelos con usted.

FIGURA E1. Ejemplo de la tarjeta para la sala de emergencias. Muestra la tarjeta para la sala de emergencias, que tiene el tamaño de una tarjeta de crédito, que le provee el Centro de Angioedema de la HAEA US en UCSD. Esta tarjeta contiene el diagnóstico, información de contacto, información de trasfondo sobre el AEH, tratamientos recetados al presente, e información sobre lo que tiene que hacer durante una emergencia. C1INH, inhibidor C1; GI, gastrointestinal; IV, intravenoso; UCSD, Universidad de California San Diego; HAEA US, Asociación de Angioedema hereditaria de los Estados Unidos.

A quien pueda interesar:

Sirva la presente como una carta de necesidad médica para [nombre del paciente] quien padece de Angioedema Hereditario (AEH) por deficiencia de C1INH y está bajo mi atención médica para tratar su

condición. Esta condición genética conduce a episodios impredecibles de angioedema cutáneos, intestinales, y/o en la aerovía que son debilitantes y potencialmente fatales.

Yo he recomendado y recetado el siguiente medicamento para tratamiento [intensivo o preventivo] de ataques de AEH:

[nombre del medicamento, dosis, modo de administración]

Este tratamiento es necesario para [terminar/prevenir] los episodios de angioedemas que son debilitantes y potencialmente fatales causados por el AEH. La falta de acceso o cobertura de este medicamento efectivo pondrá a este paciente en un riesgo mayor de sufrir serias complicaciones relacionadas a la enfermedad, incluyendo incapacidad, atención de emergencia, hospitalización, y muerte por asfixia debido a síntomas de angioedema continuos e impredecibles.

Firma,

FIGURA 2. Modelo de carta de necesidad médica. Este ejemplo muestra una carta típica de emergencia médica para medicamento de AEH para un paciente diagnosticado con AEH. C1INH, inhibidor C1.

TABLA 1. Características del AEH que contribuyen a la carga de la enfermedad más allá de la severidad física.

Factor/característica	Impacto
Enfermedad rara	Retrasa el diagnóstico correcto Tratamiento apropiado Falta de tratamiento disponible
Síntomas de los ataques	Impredecible Dolor incapacitante Incapacidad de realizar actividades Vergüenza sobre apariencia física Duración prolongada
Tratamiento	Acceso limitado a tratamientos efectivos Necesidad de inyecciones o infusiones Efectos secundarios de medicamentos anteriores
Enfermedad genética	Culpabilidad por transmitir la enfermedad Impacto en la familia completa

AEH, angioedema hereditario

WORDS 1,441

Tabla I Resumen de las recomendaciones

Sección	Recomendaciones	Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia
1. Clasificación y fisiopatología del AEH			

2. Diagnóstico del AEH

El AEH tiene que ser ampliamente dividido entre AEH por deficiencia de C1INH (AEH-C1INH) y AEH-nl-C1INH. El AEH-C1INH se subdivide en tipo I y tipo II basado en una mutación subyacente o desconocida en casos donde la mutación no ha sido encontrada.	Fuerte	Alta
El reconocimiento de los síntomas clínicos asociados con el AEH es un paso crítico para determinar las pruebas diagnósticas apropiadas. Los síntomas comunes del AEH incluyen angioedemas cutáneos recurrentes (en la ausencia de urticaria), síntomas abdominales por angioedema gastrointestinal, y síntomas en la aerovía por inflamación orofaríngeo/laríngeo	Fuerte	Alta
Cuando hay sospecha de AEH basado en la presentación clínica, las pruebas apropiadas incluyen medición del nivel del suero C4, nivel antigénico del C1INH, y nivel funcional del C1INH. Niveles bajos de C4 y del antigénico C1INH o de los niveles funcionales son consistentes con un diagnóstico de AEH-C1INH.	Fuerte	Alta
Debido al patrón hereditario autosómico dominante y el riesgo significativo asociado con el AEH, se debe evaluar a todos los parientes en primer grado de un individuo afectado	Fuerte	Alta
Cuando se sospecha un diagnóstico de AEH-nl-C1INH basado en los	Fuerte	Alta

3 A. Tratamiento de emergencia para ataques de AEH

<p>síntomas y pruebas normales de C1INH, se deben realizar pruebas genéticas adicionales del factor XII, plasminógeno, angiopoyetina 1, y mutaciones cininógenas, cuando estén disponibles. El diagnóstico de AEH-U debe incluir la intervención de un especialista en AEH</p>	
<p>Los pacientes deben tener acceso a medicamentos de primeros auxilios efectivos para utilizarlos al inicio de un ataque de AEH. Como tratamiento de primera línea durante un ataque se debe usar un medicamento de primeros auxilios aprobado por la FDA (ecallantida, icatibante, pdC1INH, o rhC1INH), siempre que sea posible.</p>	<p>Fuerte Alta para AEH-C1INH; baja para AEH-nl-C1INH</p>
<p>El tratamiento de primeros auxilios debe ser autoadministrado (o administrado por un cuidador) siempre que sea viable, excepto cuando se utiliza la ecallantida que tiene que ser administrada por un profesional de la salud.</p>	<p>Fuerte Alta para AEH-C1INH; baja para AEH-nl-C1INH</p>
<p>Todos los ataques de AEH son elegibles para tratamiento no importa la localización del edema o la severidad del ataque.</p>	<p>Fuerte Alta para AEH-C1INH; baja para AEH-nl-C1INH</p>
<p>Se recomienda la utilización de profilaxis a corto plazo cuando los pacientes están en mayor riesgo de sufrir ataques asociados con detonantes conocidos como, procedimientos</p>	<p>Fuerte para AEH-C1INH; débil para AEH-nl-C1INH Moderada para AEH-C1INH; baja para AEH-nl-C1INH</p>

3 B. Tratamiento preventivo

4. Consideraciones adicionales para niños

5. Asuntos específicos del manejo de AEH en mujeres

dentales o médicos invasivos, o eventos de vida estresantes		
La decisión sobre cuándo utilizar el tratamiento preventivo a largo plazo no debe estar basada en criterios rígidos, sino que debe reflejar las necesidades individuales del paciente.	Fuerte	Alta para AEH-C1INH; baja para AEH-nl-C1INH
El tratamiento profiláctico para el AEH-C1INH a largo plazo debe incluir medicamentos de primera línea (IV C1INH, SC C1INH, o lanadelumab)	Fuerte	Alta
Los medicamentos de progestina únicamente o antifibrinolíticos deben ser considerados como tratamientos profilácticos iniciales a largo plazo para el AEH-C1INH	Débil	Baja
El AEH-C1INH con frecuencia se presenta durante la niñez, y un diagnóstico temprano es esencial para minimizar los riesgos de morbilidad y mortalidad	Fuerte	Alta
Las indicaciones para usar los medicamentos de AEH de primera línea son las mismas en niños y en adultos, a pesar de que diferencias reglamentarias afectan el uso de medicamentos en el hogar dependiendo de la edad del paciente.	Fuerte	Moderada
Los estrógenos exógenos, tales como la píldora anticonceptiva o tratamiento para el reemplazo de hormonas, pueden precipitar los ataques de AEH y, por lo tanto, deben ser utilizados con	Fuerte	Moderada

6. Planes de manejo

precaución en individuos con AEH.		
Durante el embarazo y lactancia, C1INH es el medicamento de AEH recomendado para tratamiento de emergencia o preventivo	Fuerte	Moderada
Los planes de manejo del AEH deben ser individualizados para llenar las necesidades de cada paciente debido a la amplia variedad de síntomas de AEH, respuesta y tolerancia a los diferentes medicamentos para el AEH, y numerosos factores que impactan el curso clínico y la calidad de vida. Los planes de tratamiento deben ser monitoreados con regularidad y ajustados según las necesidades del paciente.	Fuerte	Moderada
Los planes de manejo para el AEH deben incluir: (A) medicamentos de primeros auxilios efectivos para cada paciente, (B) considerar medicamentos profilácticos a largo plazo para prevenir los ataques de AEH, y (C) uso de medicamentos profilácticos a corto plazo antes de procedimientos médicos o eventos que puedan detonar los síntomas de AEH.	Fuerte	Moderada
Se recomienda consultar a un médico experto en AEH para optimizar los planes de tratamiento individualizados, proveer asistencia para coordinar el cuidado, y brindar orientación importante a pacientes y familiares.	Fuerte	Baja

7. Carga de la enfermedad

Los pacientes deben mantener un diario de los síntomas/tratamientos para monitorear los síntomas de angioedema, necesidad de medicamentos, y cualquier efecto adverso del tratamiento. Estos datos deben ser revisados regularmente en las visitas de seguimiento.	Débil	Baja
Los médicos deben considerar explícitamente la carga que supone el AEH en la vida de sus pacientes	Fuerte	Baja
Los planes de manejo deben ser individualizados para minimizar la carga de la enfermedad y brindarles a los pacientes de AEH una calidad de vida normal	Fuerte	Baja
Las consideraciones económicas no deben ser un factor determinante al decidir sobre las recomendaciones médicas para el manejo óptimo del AEH.	Fuerte	Baja

C1INH, inhibidor C1; FDA, Administración de Drogas y Alimentos (por sus siglas en inglés); AEH, Angioedema Hereditario; AEH-nl-C1INH, AEH con C1INH normal; IV, intravenoso; pdC1INH, C1INH derivado de plasma; rhC1INH, recombinante humano; SC, subcutáneo.

TABLA II. Criterios para diagnosticar el AEH

Peso	Criterio
AEH-C1INH	
Requerido	Un historial de angioedema recurrente en la ausencia de urticaria concomitante y uso no concomitante de medicamentos conocidos por causar angioedemas
Requerido	Nivel de antigénico C1INH bajo (<50% de lo normal) o funcional
Requerido	Nivel bajo de C4 (ya sea de referencia o durante un ataque)
De apoyo	Demostración de una mutación patológica de SERPING1 (no es necesaria para el diagnóstico)
	Historial familiar de angioedema recurrente
	Edad al inicio de los síntomas <40
AEH-nl-C1INH	
Requerido	Un historial de angioedema recurrente en la ausencia de urticaria concomitante y uso no concomitante de medicamentos conocidos por causar angioedemas
Requerido	Documentación de un nivel normal o cerca de lo normal de C4, antígeno C1INH, y función de C1INH
Ya sea	(1) Demostración de una mutación asociada con la enfermedad:
(por lo menos 1 es requerido) o	(2) Una historial familiar positivo de angioedema recurrente y documentación que demuestre la falta de efectividad de los tratamientos con altas dosis de antihistamínicos (por ejemplo, 40 mg/d de Cetrizine, o su equivalente) por al menos un mes o un intervalo esperado que esté asociado con 3 ataques o más de angioedema, lo que sea más largo,
De apoyo	(1) Una historial de respuesta rápida duradera a medicamentos enfocados en la bradiquinina; Y
	(2) Documentación predominante de angioedema visible; o en pacientes con síntomas abdominales predominantes, evidencia de edema en la pared intestinal inferior documentada por CT o MRI

C1INH, inhibidor C1; CT (por sus siglas en inglés), tomografía computada; AEH, angioedema hereditario; AEH-C1INH, AEH por deficiencia del C1INH; AEH-nl-C1INH, AEH con C1INH normal; MRI (por sus siglas en inglés), imagen de resonancia magnética

Tabla III. Medicamentos aprobados por la FDA para tratar los ataques de AEH

Medicamento (nombre comercial, fabricante)	Estatus regulatorio	Autoadministración	Dosis	Mecanismo	Posibles efectos secundarios previsibles
Ecallantida (Kalbitor, Dyax)	Aprobado en los Estados Unidos para pacientes \geq de 12 años	No	30 mg SC	Inhibe el plasma calicreína	Poco común; anticuerpos anti-medicamento, riesgo de anafilaxis
Icantibante (Firazyr, Takeda)	Aprobado en los Estados Unidos para pacientes \geq de 18 años; aprobado en Europa para pacientes de \geq 2 años	Sí	Pediátrica (Unión Europea): 12-25 kg, 10 mg SC; 26-40 kg, 15 mg SC; 41-50 kg, 20 mg SC; 51-65 kg, 25 mg SC; > 65 kg, 30 mg SC	Antagonista del receptor B2 de bradiquinina	Común: incomodidad en el lugar de la inyección
C1INH nanofiltrado derivado de plasma (Berinert, CSL Behring)	Aprobado en los Estados Unidos para y Europa para niños y adultos	Sí	20 U/kg IV	Inhibe el plasma calicreína, factores de coagulación XIIa, XIIf y XIa, C1s C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	Raro: riesgo de anafilaxis Teórico: transmisión de agente infeccioso
C1INH recombinante humano (Ruconest, Pharming)	Aprobado en los Estados Unidos y Europa para adolescentes y adultos	Sí	50 U/kg hasta 4200 U IV	Inhibe el plasma calicreína, factores de coagulación XIIa, XIIf y XIa, C1s C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	Poco común: riesgo de anafilaxis en individuos sensitivos a los conejos Teórico: transmisión de agente infeccioso

C1INH, inhibidor C1; FDA (por sus siglas en inglés, Administración de Drogas y Alimentos; AEH, Angioedema Hereditario; IV, intravenoso; MASP-1, -2 lectina de unión a manosa-asociada a serinas proteasas 1, 2; SC, subcutáneo

TABLA IV. Medicamentos aprobados por la FDA para prevenir ataques de AEH

Medicamento (nombre comercial, fabricante)	Estatus regulatorio	Autoadministración	Dosis	Mecanismo	Posibles efectos secundarios previsibles
C1INH nanofiltrado derivado de plasma (Cinryze, Takeda)	Aprobado en los Estados Unidos y Europa para pacientes \geq de 6 años	Sí	Pediátrica (6-11 años): 500 IU cada 3-4 días IV Adolescentes y adultos: 1000 U IV cada 3-4 días Dosis hasta 2500 U IV cada 3-4 días pudiesen ser consideradas según la respuesta individual del paciente	Inhibe el plasma calicreína factores de coagulación XIIa, XIIf y XIa, C1s C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	Raro: riesgo de anafilaxis Teórico: transmisión de agente infeccioso
C1INH nanofiltrado derivado de plasma (HAEGARDA, CSL, Behring)	Aprobado en los Estados Unidos y Europa para pacientes \geq de 12 años y adultos	Sí	Inhibe el plasma calicreína factores de coagulación XIIa, XIIf y XIa, C1s C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina		Raro: riesgo de anafilaxis Teórico: transmisión de agente infeccioso
Lanadelumab (Takhzyro, Takeda)	Aprobado en los Estados Unidos para adultos	Sí	300 mg SQ cada 2 semanas 300 mg cada 4 semanas, si el paciente está bien controlado (por ejemplo, libre de ataques) por más de 6 meses	Inhibe el plasma calicreína	Raro: riesgo de anafilaxis Común: reacciones en el lugar de la inyección
Danazol (Danocrine, Sanofi-Synthelabo)	Aprobado en los Estados Unidos para adultos	Sí	Adultos: 200 mg/día PO (100 mg cada 3 días hasta 600 mg al día) Pediátrica: 50 mg/d PO (50 mg/semana hasta 200 mg/día)	Se desconoce	Común: aumento en peso, virilización, acné, altera el libido, dolores y calambres musculares, dolores de cabeza, depresión, fatiga, náuseas, constipación, anormalidades menstruales, aumento en las enzimas del hígado, hipertensión, y alteraciones del perfil lípido

Stanozolol (Winstrol, Winthrop)	Aprobado en los Estados Unidos para adultos y niños	Sí	Adultos: 2 mg/día PO (1 mg cada 3 días hasta 6 mg/día) Pediátrica: 0.5 mg/día PO (0.5 mg/semana hasta 2 mg/día)		Igual que Danazol
Oxandrolone	No tiene aprobación para el AEH	Sí	Adultos: 10 mg/día PO (2.5 mg todos los días por 3 días hasta 20 mg/día) Pediátrica: 0.1 mg/kg/día PO (2.5 mg/semana hasta 7.5 mg/día)	Se desconoce	Igual que Danazol
Methyltestosterone (Android)	No tiene aprobación para el AEH	Sí	Hombres adultos: 10 mg/día PO (5 mg cada 3 días hasta 30 mg/día)	Se desconoce	Igual que Danazol
Ácido aminocaproico epsilon (Amicar, Xanodyne Pharmaceuticals)	No tiene aprobación para el AEH	Sí	Adultos: 2 g PO tid (tres veces al día) (1 g bid [dos veces al día] hasta 4 g tid) Pediátrica: 0.05 g/kg PO bid (0.025 g/kg bid hasta 0.1 g/kg bid)	Inhibe la activación de plasminógenos y la actividad de plasmina	Común: náuseas, vértigo, diarreas, hipotensión postural, fatiga, calambres musculares con aumento en las enzimas musculares Teórico: trombosis
Ácido tranexámico (Cyklokapron, Pfizer, Lysteda, Ferring)	No tiene aprobación para el AEH	Sí	Adultos: 1 g PO bid (0.25 g bid hasta 1.5 tid) Pediátrica 20 mg/kg PO bid (10 mg/kg bid hasta 25 mg/kg tid)	Inhibe la activación de plasminógenos y la actividad de plasmina	Igual que el ácido aminocaproico epsilon

C1INH, inhibidor C1; FDA (por sus siglas en inglés), Administración de Drogas y Alimentos; AEH, angioedema hereditario; IV, intravenoso; SC, subcutáneo

TABLA V. Plan de monitoreo recomendado

Actividad/evaluación	Visita inicial	Visita de seguimiento	Cada 6 meses	Cada 12 meses
Evaluación inicial y orientación				
Material informativo sobre el AEH				
Detonantes del AEH				
Desarrollar/revisar el plan de acción para el tratamiento				
Establecer el mejor método para contactar al médico				
Repasar las opciones de medicamentos para el AEH				
Recetar medicamento de primeros auxilios				
Repasar las opciones de tratamiento para viajar				
Repasar la necesidad de profilaxis para procedimientos médicos				
Repasar el uso actual de otros medicamentos				
Evaluar el impacto del AEH en la calidad de vida				
Monitorear el tratamiento de primeros auxilios				
Repasar las entradas en el diario de ataques				
Repasar la frecuencia del tratamiento				
Repasar la efectividad del tratamiento				
Verificar la disponibilidad de dosis no vencidas				
Monitorear el tratamiento profiláctico a largo plazo				
Repasar la eficacia preventiva				
Monitorear efectos adversos				
Ajustar la dosis o agentes preventivos, según sea necesario				

Monitorear los efectos adversos del medicamento

Andrógenos
LFT's, UAA, perfil lípido

Ultrasonido del hígado*

Presión arterial, peso, signos de viralización

Antifibrinolíticos

LFT's creatinina, CPK, aldolase, UA

Examen oftalmológico

Concentrados C1INH

Atender el asunto con la administración

Lanadelumab

Evaluar reacciones en el lugar de la inyección

Ecallantida

Evaluar reacciones por hipersensibilidad

Icatibante

Evaluar reacciones en el lugar de la inyección

Visita a un especialista de AEH

AEH, angioedema hereditario; QoL, calidad de vida.
Si la dosis de andrógeno es mayor que danazol 200 mg/día o equivalente.

FIGURA 1. Clasificación actual de AEH. Esquema que muestra los grupos principales de AEH dentro del AEH-C1INH y el AEH-nl-C1INH. Dentro de cada uno de los grupos principales, se reconocen subgrupos basados en los criterios que se presentan. C1INH, inhibidor C1; AEH, angioedema hereditario; AEH-C1INH, AEH por deficiencia en el C1INH; AEH-nl-C1INH, AEH con C1INH normal.

AEH



