

---

# **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL MANEJO DE LOS ANGIOEDEMAS MEDIADOS POR BRADICININA EN URGENCIAS**

**Octubre 2012**

**Obra considerada de interés científico por SEMES**



Sociedad Española de  
Medicina de Urgencias  
y Emergencias



**semesmadrid**

**Tu cuidado es nuestro compromiso**

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias - Agrupación Madrid

---

## **Grupo elaborador de la Guía**

### **Grupo de expertos (por orden alfabético):**

**Dra. María Andrés Gómez**

Servicio de Urgencias

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

**Dr. Moisés Labrador Horrillo**

Servicio de Alergología

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

**Dra. Ana Martínez Virto**

Servicio de Urgencias

Hospital Universitario la Paz, Madrid

**Dr. Francisco Javier Montero Pérez**

Servicio de Urgencias

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

### **Personal de Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS, [www.taiss.com](http://www.taiss.com)):**

**Noelia Alfaro Oliver (MSc)**

Metodóloga

**Dra. María Dolores Aguilar Conesa (MD, Ph.D., MPH)**

Metodóloga

**Antonio Javier Blasco Bravo (Ph.D., MPH)**

Metodólogo

**Mercedes Cabañas Sáenz (MLS)**

Documentalista

**Dr. Pablo Lázaro y de Mercado (MD, Ph.D., MBA)**

Metodólogo

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL MANEJO DE LOS ANGIOEDEMAS MEDIADOS POR BRADICININA EN URGENCIAS

## INDICE

|                                                                                  | Página    |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>                                                     | <b>1</b>  |
| <b>II. OBJETIVOS.....</b>                                                        | <b>2</b>  |
| II.1. Objetivo general .....                                                     | 2         |
| II.2. Objetivos específicos .....                                                | 2         |
| <b>III. POBLACIÓN DIANA .....</b>                                                | <b>2</b>  |
| <b>IV. METODOLOGÍA .....</b>                                                     | <b>3</b>  |
| IV.1. Descripción del grupo de trabajo .....                                     | 3         |
| IV.2. Contenido y estructura .....                                               | 3         |
| IV.3. Síntesis de la evidencia .....                                             | 3         |
| IV.3.1. Búsqueda de evidencia científica .....                                   | 4         |
| IV.3.2. Proceso de selección de documentos .....                                 | 5         |
| IV.3.3. Resultados del proceso de selección de documentos .....                  | 6         |
| IV.3.4. Evaluación de calidad de la evidencia .....                              | 7         |
| IV.3.5. Fuerza de las recomendaciones.....                                       | 8         |
| <b>V. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO .....</b>                                      | <b>9</b>  |
| V.1. AE hereditario tipo I y II (AEH-I/II) .....                                 | 12        |
| V.1.1. Manifestaciones clínicas .....                                            | 13        |
| V.1.2. Diagnóstico .....                                                         | 16        |
| V.2. AE hereditario tipo III (AEH-III).....                                      | 18        |
| V.3. AE Adquirido (AEA) .....                                                    | 19        |
| V.4. AE por fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradicinina..... | 19        |
| <b>VI. TRATAMIENTO .....</b>                                                     | <b>21</b> |
| <b>VII. MANEJO DE AE EN URGENCIAS.....</b>                                       | <b>28</b> |
| <b>VIII. ALGORITMO DEL MANEJO DE AE EN URGENCIAS.....</b>                        | <b>33</b> |
| <b>IX. DISEMINACIÓN/IMPLEMENTACIÓN .....</b>                                     | <b>38</b> |
| <b>X. MONITORIZACION Y/O AUDITORIA.....</b>                                      | <b>38</b> |
| <b>XI. REVISIÓN DE LA GUIA .....</b>                                             | <b>39</b> |

|                                                  |           |
|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>XII. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....</b> | <b>39</b> |
| <b>XIII. ACRÓNIMOS .....</b>                     | <b>40</b> |
| <b>XIV. FINANCIACIÓN .....</b>                   | <b>41</b> |
| <b>XV. CONFLICTOS DE INTERESES .....</b>         | <b>41</b> |
| <b>XVI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                    | <b>42</b> |
| <b>XVII. ANEXOS.....</b>                         | <b>59</b> |

## **I. INTRODUCCIÓN**

Bajo el término de angioedema (AE) se agrupan una serie de síndromes con muy variados mecanismos etiopatogénicos pero que conducen a una manifestación clínica semejante. Esta manifestación consiste básicamente en la aparición aguda y episódica de edema en las capas más profundas de la piel o de las mucosas. Se trata de un edema no pruriginoso, con bordes bien definidos e inflamación de la piel. El edema se produce como consecuencia de una vasodilatación con extravasación plasmática a nivel de las zonas afectadas, acompañada o no de un infiltrado celular inespecífico. Aunque el AE puede afectar a cualquier parte del cuerpo, las zonas más frecuentemente afectadas son la piel y el tracto gastrointestinal. La afectación de la vía aérea superior con edema faringolaríngeo es la presentación más grave, ya que puede poner en peligro la vida debido a la obstrucción de la vía aérea [1].

Hasta en un 80% de los casos el AE se presenta con urticaria [2]. En estos casos la histamina es la responsable directa de la producción del edema, siendo posible en muchos de ellos identificar una causa desencadenante (medicamentos, alimentos, alérgenos o agentes físicos) y el cuadro suele remitir con tratamiento a base de antihistamínicos, adrenalina y corticoesteroides.

En los casos sin urticaria, el enfoque terapéutico es más complicado, ya que mientras que una parte importante de casos se deben también a un mecanismo histaminérgico, con buena respuesta al tratamiento antihistamínico, en otra parte el mecanismo etiopatogénico es muy diferente, siendo la bradicinina la responsable de la producción del edema y, por tanto, precisan de un tratamiento diferente. En estos casos, los pacientes no responden a antihistamínicos pero sí pueden hacerlo a otros fármacos como los derivados del inhibidor de la esterasa C1 (INH-C1), los antagonistas del receptor de la bradicinina de tipo 2 o el ácido tranexámico.

Se ha visto que hay varios tipos de AE mediados por bradicinina (AEB), algunos de ellos con componente hereditario, otros desencadenados por fármacos como los IECAS o los estrógenos y en ocasiones sin una causa aparente. El estudio del complemento de los pacientes con AEB puede mostrar ciertas alteraciones en el INH-C1 (deficiencia o disfunción), en la fracción C4 o en el C1q, que, junto con otros rasgos clínicos y antecedentes, ayudan a catalogar el tipo de AEB.

Sin embargo, en la sala de urgencias no es posible realizar el estudio inmunológico de los pacientes (anticuerpos IgE, pruebas de provocación a alérgenos,...) en el caso del AE de origen histaminérgico o el estudio del complemento en el caso de sospecha de AEB, por tanto, el clínico debe guiarse únicamente por la historia clínica y la exploración con los medios habituales en este ámbito, para establecer un diagnóstico de sospecha e instaurar el tratamiento adecuado. Sin un diagnóstico de confirmación, la incertidumbre y por tanto la variabilidad en el manejo de estos pacientes en urgencias puede ser muy amplia.

Con el ánimo de disminuir la variabilidad clínica se ha elaborado esta guía para el manejo del AEB en urgencias. Con ella se pretende ayudar a los médicos de urgencias a realizar el diagnóstico diferencial del ataque agudo de AEB, y a mejorar su manejo clínico de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. Objetivo general**

Esta guía ha sido elaborada para proporcionar a los médicos de urgencias una herramienta que les ayude a realizar el diagnóstico diferencial del AE, y a mejorar el manejo clínico de los ataques agudos de los AEB de forma consistente con la mejor evidencia científica disponible.

### **II.2. Objetivos específicos**

Los objetivos específicos de la guía son:

- Orientar a los médicos de urgencias en el diagnóstico diferencial de AE.
- Mejorar el manejo clínico de los ataques agudos de AEB.
- Determinar los criterios de derivación al especialista que maneje los AEB en el hospital, habitualmente al alergólogo.

## **III. POBLACIÓN DIANA**

La población diana de la guía son todos los pacientes que acuden o son derivados a un Servicio de Urgencias de hospital con signos y síntomas de AE.

## **IV. METODOLOGÍA**

La guía ha sido elaborada por un grupo de trabajo constituido por metodólogos y un grupo de médicos especialistas expertos en el manejo de AE. Las recomendaciones se han basado en la síntesis de la evidencia de la literatura científica disponible y en la experiencia de los expertos.

### **IV.1. Descripción del grupo de trabajo**

El grupo de trabajo ha estado integrado por un equipo de investigadores asesorado y supervisado por un grupo de expertos en AE:

- Equipo de investigadores: constituido por 4 metodólogos y 1 documentalista de TAISS.
- Expertos en AE: constituido por tres urgenciólogos y un alergólogo expertos en el diagnóstico, manejo y tratamiento de AE.

### **IV.2. Contenido y estructura**

En una reunión celebrada en Madrid el día 31 de marzo de 2011 se decidió el contenido y la estructura de la guía.

Los aspectos del AE que se han incluido en la guía son:

- Clasificación y diagnóstico de AE
- Tratamientos disponibles para ataques agudos de AE
- Manejo de ataques agudos de AE en urgencias
- Criterios de derivación a especialista

### **IV.3. Síntesis de la evidencia**

Se ha realizado la síntesis de la evidencia disponible sobre el diagnóstico, manejo y tratamiento de ataques agudos de AEB en los servicios de urgencias. La principal fortaleza de la síntesis realizada es que se han considerado todos los tratamientos disponibles a nivel mundial, aunque no estén autorizados actualmente en España. El objetivo de incluirlos fue comprobar si los resultados de eficacia y seguridad son consistentes con los de los fármacos similares autorizados en España. En las recomendaciones únicamente se han considerado los fármacos autorizados en España.

#### IV.3.1. Búsqueda de evidencia científica

Se realizó una búsqueda de la evidencia científica en las bases de datos **MEDLINE**, **EMBASE**, **Índice Médico Español (IME)**, **MEDES (MEDicina en Español)** y **La Biblioteca Cochrane Plus**. Se acotó la búsqueda a documentos publicados desde 2001, en castellano o inglés.

La estrategia de búsqueda utilizada en **MEDLINE** fue: a) (“hereditary angioedema” OR “hereditary angioneurotic edema” OR “acquired angioedema”) AND (diagnosis OR management OR treatment OR emergency OR attacks OR acute) [Field: Title/Abstract]. Limits Activated: Humans, English, Spanish, Publication date from 2001/01/01. Se recuperaron **314 referencias**. b) angioedema AND (“angiotensin converting enzyme inhibitors” OR “ACE” OR “angiotensin II” OR “angiotensin 2” OR “ARA II” OR “ARA 2” OR “ARB” OR “ARBs” OR “dipeptidyl peptidase” OR “dipeptidyl peptidase-4” OR “DPP” OR “DPP-4”) AND (diagnosis OR management OR treatment OR emergency OR attacks OR acute) [Field: Title/Abstract]. Limits Activated: Humans, English, Spanish, Publication date from 2001/01/01. Se recuperaron **110 referencias** (3 de octubre de 2011).

La estrategia de búsqueda utilizada en **EMBASE** fue: a) (“hereditary angioedema” OR “hereditary angioneurotic edema” OR “acquired angioedema”) AND (diagnosis:ab,ti OR management:ab,ti OR treatment:ab,ti OR emergency:ab,ti OR attacks:ab,ti OR acute:ab,ti) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2001-2011]/py. Se recuperaron **531 referencias**. b) angioedema AND (“angiotensin converting enzyme inhibitors” OR “ACE” OR “angiotensin II” OR “angiotensin 2” OR “ARA II” OR “ARA 2” OR “ARB” OR “ARBs” OR “dipeptidyl peptidase” OR “dipeptidyl peptidase-4” OR “DPP” OR “DPP-4”) AND (diagnosis:ab,ti OR management:ab,ti OR treatment:ab,ti OR emergency:ab,ti OR attacks:ab,ti OR acute:ab,ti) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2001-2011]/py. Se recuperaron **181 referencias** (4 de octubre de 2011).

La estrategia de búsqueda utilizada en **IME** fue: “Angioedema” OR “edema hereditario”. Límites: Año publicación igual a 2001:2011. Campo: Título en español. Se recuperaron **32 referencias** (4 de octubre de 2011).

La estrategia de búsqueda utilizada en **MEDES** fue: “Angioedema OR “edema hereditario”. Límites: Campo Título, Resumen y Palabras clave. Se recuperaron **31 referencias** (4 de octubre de 2011).



La estrategia de búsqueda utilizada en **La Biblioteca Cochrane Plus** fue: Angioedema: TA. Límites: Período de fechas 2001-2011. En: Título y Resumen (TA). Se recuperaron **47 referencias** (4 de octubre de 2011).

Con el fin de no perder ningún artículo español que pudiera haber sido publicado en alguna revista española, no indizada en IME o MEDES, se utilizó el buscador de Internet **Google**. A través de este buscador recuperamos también la literatura gris. La combinación de palabras clave fue: *angioedema Y (management OR guidelines)*. Se obtuvieron 877.000 resultados al aplicarla el 4 de octubre de 2011. La otra estrategia aplicada fue: *CI esterase inhibitor deficiency Y guidelines*. Se obtuvieron 230.000 resultados al aplicarla el 4 de octubre de 2011. Se revisaron los 100 primeros resultados de ambas búsquedas. Se consideraron de interés como soporte para la elaboración de la GPC **16 documentos**.

Los hallazgos obtenidos al aplicar las distintas estrategias de búsqueda fueron importados desde el programa Reference Manager, gestor de referencias bibliográficas. Una vez eliminadas las referencias duplicadas, el total de títulos a considerar por parte de los investigadores fue de **878 referencias**.

También se realizó una búsqueda de GPC en *Guidelines International Network, Institute for Clinical Systems Improvement, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), New Zealand Guidelines Group, National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* y GuiaSalud. No se encontró ninguna GPC en las fuentes exploradas.

#### **IV.3.2. Proceso de selección de documentos**

Se han incluido documentos que tratan sobre los siguientes aspectos de AEB:

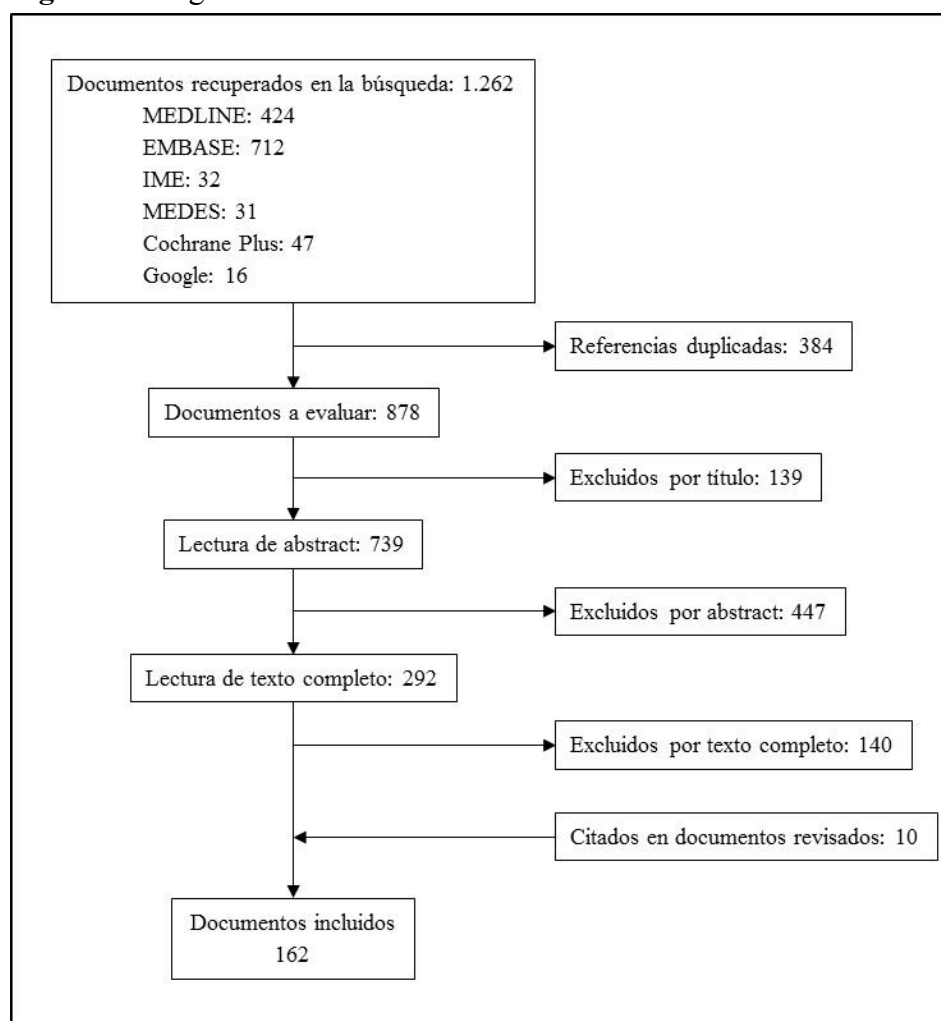
- Diagnóstico o diagnóstico diferencial.
- Manejo de ataques agudos de AEB.
- Tratamiento farmacológico específico de ataques agudos de AEB. No se han incluido revisiones no sistemáticas.

En una primera fase se realizó la lectura de títulos. Si con la lectura del título el documento no pudo ser excluido, se leyó el abstract, y si tras su lectura no fue excluido, se leyó el documento en texto completo. Han sido excluidos artículos que contienen los mismos datos presentados en publicaciones anteriores, y abstracts que posteriormente se han publicado como artículo.

### IV.3.3.Resultados del proceso de selección de documentos

Se eliminaron 139 de las 878 referencias tras la lectura del título, por lo que 739 referencias pasaron a la fase de lectura de abstract. Tras la lectura del abstract se rechazaron 447 artículos, por lo que se ha leído el texto completo de 292 artículos. Tras la lectura del texto se han incluido 152 artículos. También se han incluido 10 documentos considerados importantes, que no se habían obtenido en la búsqueda bibliográfica y están citados en los documentos revisados (figura 1).

**Figura 1.** Diagrama de selección de documentos.



#### IV.3.4. Evaluación de calidad de la evidencia

Los investigadores han realizado la extracción de la información relevante de cada artículo seleccionado. La calidad de la evidencia científica se evaluó únicamente para los artículos sobre tratamiento aplicando la metodología de lectura crítica desarrollada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [3], que es la recomendada por el Ministerio de Sanidad español [4]. La escala de SIGN utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo (tabla 1). Cada estudio fue evaluado de forma independiente por dos investigadores y en caso de discrepancia, el aspecto controvertido fue discutido con un tercer investigador.

**Tabla 1.** Niveles de evidencia científica de SIGN [3].

|     | Niveles de evidencia científica                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1++ | Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.                                                                                  |
| 1+  | Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.                                                                                     |
| 1-  | Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.                                                                                                                     |
| 2++ | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2+  | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.                                                                     |
| 2-  | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.                                                                                               |
| 3   | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.                                                                                                                                                           |
| 4   | Opinión de expertos.                                                                                                                                                                                                        |

#### IV.3.5.Fuerza de las recomendaciones

El grado de recomendación se estableció de acuerdo con el sistema SIGN (tabla 2) [3].

Además de la calidad de la evidencia científica, se han tenido en cuenta otros factores para formular y graduar la fuerza de las recomendaciones, mediante el proceso denominado “Evaluación Formal” o “Juicio Razonado”. Los aspectos clave que se han valorado son: 1) cantidad, calidad y consistencia de la evidencia científica, 2) generalización de los resultados, 3) aplicabilidad, y 4) impacto clínico [4].

**Tabla 2.** Grados de recomendación de SIGN [3].

|          | <b>Grados de recomendación</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.   |
| <b>B</b> | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+ |
| <b>C</b> | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++       |
| <b>D</b> | Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+                                                                                                                                                            |

|   | <b>Buena práctica clínica</b>                                                             |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| √ | Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor. |

## V. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

A efectos prácticos se podrían diferenciar dos grandes grupos de AE en función del mediador químico responsable de la extravasación plasmática: AEB y AE no bradikinérgico (AE-NB), a su vez en este último se distingue en AE histaminérgico, en donde el agente mediador es la histamina (AE-NB histaminérgico) y AE pseudoalérgico en el que no hay liberación de histamina sino aumento de leucotrienos, siendo éstos los causantes de la vasodilatación (AE-NB no histaminérgico). El cuadro clínico del AE-NB, aunque no siempre, suele acompañarse de urticaria y de otras manifestaciones histaminérgicas o pseudoalérgicas como rinitis o broncoespasmo, que no están presentes en el AEB. En los casos en los que el cuadro de AE no se acompaña de urticaria, los antecedentes de factor desencadenante y el tiempo de evolución del AE pueden ser claves a la hora de establecer la sospecha del tipo de AE (AEB vs AE-NB). En la tabla 3 se presentan las características básicas de clasificación de los diferentes tipos de AE.

Se estima que en un 80% de los casos de AE hay también urticaria [2] (correspondiendo, por tanto, al tipo histaminérgico y pseudoalérgico), mientras que el 20% restante, sin urticaria, correspondería al AEB y a los casos de AE-NB que cursan sin urticaria. En base a los resultados de una serie de 776 pacientes en los que se pudo completar el estudio etiopatogénico de las crisis de AE sin urticaria [5], se puede considerar que aproximadamente un 40% de los AE sin urticaria son de tipo bradikinérgico y el 60% AE-NB.

**Tabla 3.** Clasificación del angioedema

| Grupo                        |                   | Tipo                                                                |         | Mecanismo                                                                                    | Desencadenante/<br>Enfermedad Asociada                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bradicinérgico               |                   | Hereditario                                                         | AEH I   | Déficit de INH-C1                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma (s/t dental)</li> <li>• Infecciones (respiratorias, helicobácter)</li> <li>• Estrógenos</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Estrés</li> <li>• IECAs</li> <li>• ARA II</li> <li>• Inhibidores de dipeptidil peptidasa</li> </ul> |
|                              |                   |                                                                     | AEH II  | Mal funcionamiento de INH-C1                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                              |                   |                                                                     | AEH III | Mutación del gen del FXII/caliceína                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrógenos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |
|                              |                   | Adquirido                                                           | AEA     | Déficit de INH-C1 por exceso de su consumo (AEA I) o por aumento de su destrucción (AEA II). | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enf. Linfoproliferativas</li> <li>• Enf. Autoinmunes</li> <li>• Vasculitis</li> <li>• Infecciones</li> <li>• Tumores</li> <li>• Transfusiones</li> <li>• Enfermedad del suero</li> </ul>                                         |
|                              |                   | Por fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradisinina |         | La disminución de estas enzimas frena la desactivación de bradisinina                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IECAs</li> <li>• ARA II</li> <li>• Inhibidores de dipeptidil peptidasa</li> </ul>                                                                                                                                                |
|                              |                   | Idiopático                                                          |         | Desconocido                                                                                  | Desconocido                                                                                                                                                                                                                                                               |
| AE no bradicinérgico (AE-NB) | Histaminérgico    | Alérgico                                                            |         | Anticuerpos IgE unidos a los mastocitos                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos</li> <li>• Alimentos</li> <li>• Picaduras</li> <li>• Látex</li> <li>• Ambiental (polen, hongos,...)</li> </ul>                                                                                                          |
|                              |                   | No alérgico                                                         |         | Directamente por liberación de mediadores de los mastocitos, sin anticuerpos IgE             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Físico (frío, sol)</li> <li>• Autoinmune</li> <li>• Anestésicos</li> <li>• Contrastes radiológicos</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Opiáceos</li> </ul>                                                                        |
|                              |                   | Idiopático                                                          |         | Desconocido, Auto anticuerpos (40%)                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocido</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
|                              | No histaminérgico | Pseudoalérgico                                                      |         | La inhibición de prostaglandinas produce un aumento de leucotrienos                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS</li> <li>• AINEs</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |

En el anexo 1 se presenta la evidencia científica disponible para la clasificación y el diagnóstico de los ataques agudos de AEB [1,5-56]. En la clasificación del AEB, además de información clínica sobre la existencia o no de antecedentes hereditarios, de tratamiento con fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradicinina o con estrógenos, o de comorbilidad asociada, resulta imprescindible la determinación de los valores plasmáticos del complemento, concretamente de 4 parámetros: los valores del INH-C1, de C4 y de C1q, así como, la actividad funcional del INH-C1. En función de estos parámetros se pueden clasificar en los siguientes tipos:

- *AE hereditario tipo I (AEH-I)*: hay un déficit tanto de los niveles plasmáticos del INH-C1, como de su actividad (por debajo del 50% de la normalidad). También está disminuida la fracción C4 (especialmente en los ataques agudos), si bien C1q presenta valores normales.
- *AE hereditario tipo II (AEH-II)*: los niveles plasmáticos del INH-C1 son normales o incluso pueden estar aumentados, pero hay un déficit de su actividad (por debajo del 50% de la normalidad). Está disminuida la fracción C4 (especialmente en los ataques agudos), C1q presenta valores normales.
- *AE hereditario tipo III (AEH-III)*: los niveles plasmáticos del INH-C1 son normales y también su actividad (en ocasiones puede haber una ligera disminución de la actividad). Tanto C4 como C1q presentan valores normales. El AEH-III se desencadena por estrógenos y utiliza otras vías de aumento de bradicinina, mediante el estímulo del F XII/caliceína.
- *AE adquirido (AEA)*: los niveles plasmáticos del INH-C1 pueden ser normales o estar disminuidos, bien por exceso de su consumo (AEA-I) o por aumento de su destrucción (AEA-II). La actividad del INH-C1 está disminuida. También están disminuidas la fracción C4 y C1q. Este tipo de AE se asocia a determinadas patologías, especialmente a las ligadas a alteraciones inmunológicas.
- *AE por fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradicinina (IECAs, ARA II e inhibidores de dipeptidil peptidasa)*: son normales tanto los niveles de los tres parámetros (INH-C1, C4, C1q) como la actividad del INH-C1.

- *AE Idiopático*: no hay alteración en ninguno de los parámetros plasmáticos, ni antecedentes clínicos o farmacológicos que permitan su clasificación en ninguno de los anteriores.

En una serie de 776 pacientes en los que se pudo completar el estudio etiopatogénico de las crisis de AE sin urticaria se encontró un 25% de AEH (21,4% AEH-I y 3,6% AEH-II), 2% de AEA, 11% inducido por IECAs, el 38% fueron clasificados como idiopáticos (33% que mejoró con antihistamínicos, 1,4% mejoró con ácido tranexámico, y el 3,5% restante no respondió a ninguno de estos tratamientos), y se encontró una causa externa o enfermedad que justificase el AE histaminérgico en el 24% restante [5].

### **V.1. AE hereditario tipo I y II (AEH-I/II)**

Su prevalencia oscila entre 0,5 y 1,4 por 100.000 habitantes [36,55], siendo la prevalencia mínima estimada en España de 1,09 por 100.000 habitantes [45].

En cuanto a la edad de aparición, la mitad de los pacientes presentan síntomas en la primera década de la vida y un tercio durante la segunda. La enfermedad tiende a empeorar después de la pubertad. Según los datos del registro español de AEH, la edad media de comienzo de los síntomas clínicos fue  $12,6 \pm 10,5$  años (rango, 0 - 65 años), mientras que la edad media de diagnóstico fue  $24,9 \pm 17,6$  años (0-75 años) [45]. Estos datos son semejantes a los encontrados en series de otros países [7,13,24,46]. No se ha descrito una asociación clara con el sexo, si bien, la media de episodios en mujeres es significativamente mayor que en hombres (24 vs 20;  $p < 0,02$ ) [24]. En la mayoría de los casos hay antecedentes familiares previos de AEH, aunque es posible que se trate de una primera mutación, descrita en el 10% - 25% de los pacientes [6,46].

La crisis o ataque agudo de AE puede precipitarse por traumatismos tisulares leves, como los que produce el dentista (causa hasta en el 50% de todos los casos), los ataques urogenitales pueden ser ocasionados por relaciones sexuales, parto u otras actividades como montar a caballo [50], también se desencadenan ataques de AE por el consumo de algunos fármacos como los estrógenos o IECAs (ambos están contraindicados en pacientes con AEH), alcohol, el estrés emocional o una infección [14,36,51]. En el 77% de los niños con AEH-I/II se identificó traumatismo como factor precipitante de ataques agudos, siendo otro factor importante la infección de las vías respiratorias superiores (en el 50%) [32,56]. Otros factores



precipitantes frecuentes en niños y adolescentes son la dentición, la menstruación y anticoncepción hormonal con estrógenos [6].

### **V.1.1. Manifestaciones clínicas**

El 13,7% de los pacientes son asintomáticos [45]. En el resto, se presentan crisis de AE con gran variabilidad en la frecuencia, localización y gravedad de los síntomas, incluso entre los miembros de una misma familia con idéntica mutación [42]. Las tres localizaciones más habituales son: piel (AE cutáneo), intestino (AE intestinal) y orofarínge (AE orofaríngeo). También se han descrito otras localizaciones menos habituales como en sistema nervioso central, vías urinarias o esófago. Puede presentarse simultáneamente en más de una localización.

En el AEH es frecuente la existencia de síntomas prodrómicos que ayudan a predecir el ataque, en un estudio de cohorte un 63,3 % de los pacientes declararon poder predecir que se aproxima un ataque por la presencia de pródromos [12]. Entre estos síntomas se han descrito signos inespecíficos como cansancio (47,8% - 63% de pacientes), mialgias (43%), artralgias (41%), irritabilidad (43,5%), sensibilidad al ruido (30,4%), hambre o molestias estomacales (26,1%), náuseas (21,7%) u otros síntomas intestinales como dolor o diarrea (39%), o agresividad (17,4%) [10,25,37,44]. Los síntomas prodrómicos varían entre pacientes, pero se mantienen constantes dentro de cada individuo. En los casos de AE cutáneo los pródromos también pueden incluir sensación de hormigueo, tirantez o pinchazos en la zona donde comenzará el ataque [15,33,37,39,44,50] y eritema marginado, que puede confundirse con urticaria y que ha sido descrito en el 25%-30,4% de los casos [25,33,37,51], siendo más frecuente en niños, hasta en un 89% de los pacientes [56]. Otras lesiones en la piel que pueden confundirse con urticaria es la presencia de un rash serpiginoso [31,52].

El edema y la tumefacción se desarrollan gradualmente durante varias horas (a diferencia del AE de origen histaminérgico, cuya evolución suele ser en minutos), aumentando lentamente durante 12-36 h y remitiendo después de 2-5 días. Sin embargo, en las crisis abdominales el dolor puede ser de inicio brusco e intenso.

*AE cutáneo:* las lesiones de AE en la piel cursan con edema que no deja fóvea, sin prurito y con temperatura normal. Puede afectar a cualquier parte del cuerpo, aunque es más frecuente en las extremidades. No suele ser doloroso, salvo que se produzca en zonas de presión o donde el tejido subcutáneo sea escaso [51]. La localización en zona genital suele requerir

tratamiento para aliviar el malestar [50]. En una serie de 209 pacientes y 131.110 episodios [24], el 96% de los pacientes tuvieron episodios de edema cutáneo en alguna ocasión. Del total de los 131.110 episodios, un 50% afectaron a la piel (45,1% en extremidades, 2,1% en genitales, 1,6% en cara y 0,9% en tronco o cuello). En niños y adolescentes la localización cutánea en extremidades es muy frecuente.

*AE intestinal:* la mayoría de pacientes con AEH (93,3%) han presentado ataques abdominales en alguna ocasión, entre el 70% y el 80% de los pacientes presentan dolor abdominal recurrente causado por edema en la pared del estómago o intestino, y líquido libre en la cavidad peritoneal [10,57]. En una serie de más de 130.000 episodios de AEH, en cerca de la mitad (48%) de los episodios hubo afectación intestinal [24]. En algo más de la cuarta parte de los pacientes el ataque abdominal es la primera manifestación clínica del AEH, pudiendo transcurrir una media de  $8,4 \pm 5,9$  años (1 - 33 años) entre el inicio de los ataques abdominales y la primera aparición de inflamación cutánea [25]. La media de dolor máximo de todos los ataques en una escala de 1 a 10 fue de 8,4 y en un 70% - 73,3% se acompañaron de vómitos, en el 40,6% de diarrea, en el 90% de síntomas de hipotensión como mareo y vértigo. En casi todos los pacientes los vómitos y la diarrea comenzaban al mismo tiempo [25]. Se han descrito otros síntomas menos frecuentes acompañando al angioedema intestinal (colapso circulatorio y shock debido a hipovolemia, dolor abdominal permanente sin retortijones, diarrea hemorrágica, tetania, invaginación intestinal o disuria) [25]. En las crisis agudas de AEH puede haber leucocitosis (hasta  $31.000/\text{mm}^3$ ), principalmente por la hemoconcentración [10]. En las crisis abdominales se distinguen 5 fases bien definidas [25]: a) Fase de pródromos (ya descrita): de forma previa a la presentación del dolor abdominal, de  $18,9 \pm 14,2$  h de duración; b) Fase 1 (fase abdominal “temprana”): síntomas abdominales sin retortijones y sin dolor que precede al 100% de los ataques de dolor abdominal, con duración media de 3,3 h (0,75 - 24 h) y con distensión abdominal (91,3%), sensación de pesadez en el estómago (43,5%), sensación de saciedad (39,1%) y náuseas (13%). Al igual que en los pródromos, hay variaciones en los patrones de síntomas entre pacientes, pero no en cada individuo; c) Fase 2 (“crescendo”): dolor tipo cólico con aumento de la gravedad y duración media de 2,4 h (0,5 - 18 h); d) Fase 3 (“máxima”): dolor abdominal con retortijones o tipo cólico y con duración media de 23,5 h (0,5 - 60 h); e) Fase 4 (“decrecendo”): la disminución de síntomas tiene una duración media de 45,0 h (12 - 84 h) hasta su completa resolución. En el 40% -80% de los niños y adolescentes, el debut de la enfermedad es con un episodio de AE intestinal [6,51].

*AE orofaríngeo*, en función de las estructuras comprometidas se diferenciaría en:

- *AE laríngeo*: es la manifestación clínica más grave ya que puede progresar al colapso de las vías respiratorias y producir la muerte por asfixia. Se debe sospechar edema laríngeo ante la aparición de disfagia, sensación de bulto o de opresión en la garganta, cambios en la voz (incluyendo ronquera y aspereza) y disnea. Si el edema de laringe está avanzado puede haber afonía y el paciente puede manifestar miedo a la asfixia. En ocasiones el edema laríngeo se precede de edema facial y/o inflamación cutánea en el cuello. La mayor parte de los episodios de edema laríngeo (95,8%) se producen espontáneamente, sin ningún desencadenante externo, aunque a veces, pueden ser desencadenados por traumatismos como cirugía dental o intubación por anestesia general [22,23]. Se han descrito casos en los que el edema laríngeo es la primera manifestación de un AEH [22,23]. La inflamación laríngea habitualmente aparece de repente y el tiempo medio de evolución es de 10 h [20]. En contraste con AE histaminérgico, que culmina en minutos, en adultos con HAE, el intervalo entre el inicio de los síntomas y el riesgo de asfixia es por lo general suficiente para permitir el uso de procedimientos de emergencia apropiados [10]. En la larga serie de Bork [24] hubo algún episodio de edema laríngeo en el 51,7% de los pacientes, representando el 0,9% de los episodios (0,6% aislado, 0,16% con participación de la úvula y/o velo del paladar y 0,19% con edema en la lengua). En niños, aunque es poco frecuente (0,9% de todos los ataques de AEH), es una manifestación que amenaza la vida del paciente. En los niños, existe propensión a formación de edema en cara y cuello, que puede progresar hasta comprometer la úvula, el paladar blando o la laringe, y debido al pequeño diámetro de las vías respiratorias superiores una inflamación relativamente leve de la mucosa ocasiona una obstrucción importante, por lo tanto, la asfixia puede sobrevenir rápidamente. Debido a la dificultad de realizarles una laringoscopia, la presencia de síntomas (ronquera, estridor, disnea, sensación de globo, disfagia o cambios de voz) debe considerarse como evidencia de edema laríngeo en los niños [32].
- *AE de úvula o velo del paladar*: el 21,1% de los pacientes presenta alguna vez edema de úvula o de paladar, correspondiendo al 0,6% del total de episodios (en el 0,45% de forma aislada y en el 0,16% con participación laríngea) [24].

- *AE de lengua:* ocurre al menos una vez en el 12,4% de los pacientes, y en el 0,27% de los episodios (0,08% edema de lengua aislado y 0,19% con edema laríngeo) [24].

*Afectación cerebral:* en la serie de Bork [24], un 8,6% de los pacientes presentaron cefaleas intensas alguna vez (0,7% de los episodios). Las cefaleas no se asociaron con otras localizaciones y duraron entre 4 h y 4 días. La afectación cerebral se caracteriza por sensación de opresión en la cabeza y/o en los ojos, trastornos visuales (visión borrosa, diplopía, problemas para enfocar o estrechamiento del campo visual), puede acompañarse de mareos, vómitos, trastorno del equilibrio, desorientación y disminución de la capacidad mental. No se acompaña de fotofobia, hipersensibilidad al ruido o episodio de poliuria tras el dolor de cabeza (diagnóstico diferencial con migraña). Se ha descrito algún caso de convulsiones o hemiparesia debidos a la afectación del sistema nervioso central [31].

*Otras localizaciones poco frecuentes* [24]: *Vejiga urinaria/uretra:* el 8,7% de los pacientes (0,28% de los episodios) entre 1 y 3 días de duración, sin asociación con ataques abdominales, ni hallazgos patológicos en los análisis urinarios. *Inflamación muscular:* descrita en el 4,7% de los pacientes (0,35% del total de episodios) con induración e inflamación muscular dolorosa, más frecuente en la región dorsal, y rara vez en nuca, hombro, antebrazo o pectorales. *Afectación de articulación de hombro o cadera:* en el 1,9% de los pacientes (0,04% de los episodios), se ha descrito en alguna ocasión afectación unilateral de la articulación de hombro o cadera, casi siempre acompañando a afectación de la piel de hombro o muslo. *Opresión y dolor precordial:* en el 5,2% de los pacientes y 0,20% de los episodios, con duración entre 1-2 días, sin hallazgos radiológicos ni electrocardiográficos de afectación coronaria. En niños se ha descrito episodios de dolor retroesternal y disnea acompañando al AE de localización en tronco [32]. También se ha descrito un caso de un paciente de 16 años con derrame pericárdico de escasa repercusión hemodinámica, acompañando a un episodio de AE abdominal [17]. *Afectación renal:* dolor renal en el 3,8% de los pacientes (0,10% de los episodios), con duración entre 1 y 4 días, sin evidencia de cálculos renales. *Afectación en esófago:* En el 1,9% de los pacientes (0,05% de los episodios) con dolor esofágico y disfagia de duración entre 1-2 días, asociada en las dos terceras partes con dolor abdominal.

### **V.1.2. Diagnóstico**

*Diagnóstico de laboratorio:* la *American Academy of Emergency Medicine* no recomienda realizar pruebas rutinarias de laboratorio en urgencias para el diagnóstico [54], sin embargo,

es útil realizar la determinación del nivel de C4 durante la crisis aguda para ayudar en el diagnóstico posterior. Valores normales de C4 durante las crisis excluyen AEH-I/II [36].

*Diagnóstico clínico de las crisis abdominales durante los ataques agudos de AE [11]: a la Inspección* se pueden observar características de AE cutáneo. A la *palpación abdominal* se encuentra dolor abdominal difuso, con o sin rebote, los ruidos intestinales pueden ser hipo o hiperactivos y puede haber matidez cambiante. Con *TC* se puede observar engrosamiento de la pared y la mucosa intestinal consistente con la presencia de edema, acumulación de líquido en las asas dilatadas de intestino delgado y grueso, y ascitis. En una *radiografía simple abdominal* puede aparecer diversos grados de obstrucción, con o sin niveles hidroaéreos, impresión del pulgar, y asas intestinales dilatadas. En *ecografía abdominal* puede detectarse ascitis y edema visceral [11]. Los estudios con bario realizados durante crisis agudas muestran un edema submucoso masivo con espículas y engrosamiento o borramiento de los pliegues. No se recomienda realizar endoscopia del tracto gastrointestinal o de la orofaringe a los pacientes con diagnóstico de AE, debido al riesgo de inducirles ataques de edema laríngeo. En los casos en que por razones clínicas deba realizarse endoscopia en estos pacientes, se deben practicar con las debidas garantías de disponibilidad de medios para tratar urgentemente un posible edema laríngeo. Los hallazgos endoscópicos en los ataques de AEH con participación abdominal muestran edema difuso de la mucosa con eritema y abombamiento, que le asemeja a un tumor submucoso [11]. El estudio histológico de esta zona apenas muestra una infiltración moderada de las células inflamatorias de la lámina propia. La afectación gastrointestinal parece ser segmentaria y transitoria con reversión a la normalidad tras varios días de crisis [51].

*Diagnóstico diferencial:* en el caso de AE cutáneo o con compromiso orofaríngeo, el diagnóstico diferencial en urgencias hay que establecerlo con AE-NB. La ausencia de urticaria, los antecedentes de posibles factores desencadenantes (traumatismos, extracción dental, estrés, consumo de IECAs o estrógenos,...), la existencia de antecedentes familiares de AEH y la evolución del cuadro en horas (frente a minutos en el AE-NB), establecen la sospecha diagnóstica de AEB. En el caso de AE intestinal, el diagnóstico diferencial hay que realizarlo con abdomen agudo y otras urgencias quirúrgicas [51]. En mujeres embarazadas además hay que hacer diagnóstico diferencial con complicaciones del embarazo [41].

El diagnóstico en urgencias puede resultar complicado debido a que los pacientes con AEH también pueden presentar algunos signos de irritación peritoneal y leucocitosis. La historia

previa de crisis abdominales recurrentes sin un diagnóstico claro y la historia familiar de AEH pueden ser claves en la orientación diagnóstica. En ocasiones la respuesta al tratamiento con concentrado de INH-C1 puede ser la única forma de diferenciar una afección quirúrgica de una crisis aguda por deficiencia de INH-C1 [51].

Otra condición relativamente poco común que puede confundirse con AEH es la urticaria vasculitis. Los pacientes con urticaria vasculitis pueden tener tanto AE cutáneo como crisis de dolor abdominal. Además, un grupo de estos pacientes también tiene bajos niveles del complemento. Las características distintivas de urticaria vasculitis incluyen la presencia de lesiones de urticaria, aunque difieren de la urticaria típica en que puede ser no pruriginosa, ocasiona hematomas y las lesiones pueden persistir durante días [10].

## **V.2. AE hereditario tipo III (AEH-III)**

En el AEH-III no hay una deficiencia en el INH-C1 pero sí una mutación (p.Thr309Lys o p.Thr309Argen) en el gen del factor XII de la coagulación [27]. En ocasiones, la actividad funcional del INH-C1 sí puede estar algo disminuida. Aunque la sintomatología se asemeja a la de los AE-I/II, hay algunas características diferenciales que pueden orientar en el diagnóstico del tipo de AEH:

- Los pacientes tienen la proteína INH-C1 y su actividad normal [6,27].
- Sobre todo afecta a las mujeres [26,27].
- Los síntomas clínicos comienzan en la edad adulta (promedio:  $26,8 \pm 14,9$  años) [26].
- Hay más intervalos libres de síntomas durante el curso de la enfermedad [26].
- Las inflamaciones faciales, principalmente del labio y de la lengua, ocurren más frecuentemente [26].
- El edema en piel es más frecuente (62,2% de los ataques, prácticamente en todos ellos hay afectación de la cara y en una cuarta parte están afectadas también las extremidades [27]). Muchos pacientes sólo tienen inflamaciones de la piel e inflamaciones recurrentes en lengua [26].
- Los ataques abdominales son menos frecuentes (34,6% -50%) [26,27].
- No hay eritema marginado, siendo muy característico en el caso de AEH-I/II [26].
- Se pueden observar hemorragias en el edema de la piel [26].

El principal desencadenante de las crisis agudas son los estrógenos (administración oral de anticonceptivos, embarazo, terapia hormonal de sustitución y ciclo menstrual), habiéndose descrito también como factores desencadenantes traumatismos físicos, presión, intervenciones

dentales, estrés, infecciones, incluso algunos alimentos (cebolla, ajo, puerros o pimentón). También se ha visto que los síntomas se pueden exacerbar tras la administración de IECAs o ARA II [27].

El embarazo tiene un efecto variable sobre los tres tipos de AEH, mientras que en algunas pacientes se produce un aumento en la frecuencia de las crisis en otras disminuye. Además, en algunas mujeres aumenta la frecuencia de crisis en el periodo postparto [41].

### **V.3. AE Adquirido (AEA)**

El AEA supone un 4,7% del total de pacientes con deficiencia de INH-C1 [16], el resto corresponde a AEH-I/II. La edad de inicio es más tardía que en el AEH-I/II.

Aproximadamente se inicia en la cuarta o quinta década de la vida o incluso más tarde. La mediana de edad de la primera manifestación es de 60,5 años (28 - 70 años) [16]. En el AEA no hay antecedentes familiares de AE.

Sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de AEH-I/II, si bien, tienen una respuesta más pobre a la terapia de reemplazo con concentrado de INH-C1 en los ataques agudos y una mejor respuesta a terapia de mantenimiento con antifibrinolíticos [6].

Otro factor diferenciador con el AEH-I/II es su asociación con determinadas patologías, especialmente de tipo inmunológico, y que pueden aparecer incluso años después de la aparición de AE (en algunos casos el diagnóstico de AEA precedió en 6 años al de la patología asociada). Entre las enfermedades asociadas se han descrito linfomas B, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), vasculitis, infecciones, enfermedad del suero, cáncer de próstata o quiste hepático [16].

### **V.4. AE por fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradicinina**

Entre estos fármacos se encuentran los IECAs, ARA II y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina). De todos ellos los más estudiados en cuanto a su relación con el AE son los IECAs.

La prevalencia de AE en consumidores de IECAs es de 0,1-0,2% [36,47], siendo la causa más frecuente de AE agudo en los servicios de urgencia (17% - 38%) [36]. No se asocia con la edad, el sexo o la dosis [36], si bien algunos autores describen un predominio en mujeres [21,34,47] y en pacientes de edad avanzada [21,34]. Hay alguna evidencia de que la

predisposición a AE por IECAs tiene un componente genético, individuos afectados a menudo tienen también familiares afectados [38].

La mayoría de los pacientes presentan síntomas a las 24 - 48 h de haber iniciado un tratamiento con IECAs, aunque pueden haber transcurrido meses o años desde su inicio [19,34,38,47]. La obesidad, el tabaco, cirugías y tos inducida por IECAs pueden ser factores de riesgo para AE en los pacientes en tratamiento con IECAs [18].

La inflamación de las vías respiratorias es más frecuente que en AEH y AEA. Por lo general, implica a los labios y la lengua (63,5% - 85% de pacientes [19,34]), a suelo de la boca, paladar u orofarínge (17,1%), y a laringe o hipofarínge (19,3%) [34]. También se puede involucrar la mucosa gastrointestinal produciendo episodios recurrentes de dolor abdominal, aunque es menos frecuente que en el AE debido a la deficiencia del INH-C1. En casos muy raros, la presentación abdominal es la única manifestación [19]. Tienden a resolverse en 48 h tras su presentación, aunque en ocasiones pueden durar más tiempo.

El diagnóstico de AE inducido por IECAs puede ser difícil si no se piensa en él. No hay pruebas diagnósticas específicas de AE por IECAs. Los episodios pueden persistir durante meses una vez la medicación ha sido retirada. Se debe sospechar en todos los pacientes con AE (especialmente si están en cabeza y cuello) que están recibiendo IECAs y no responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoesteroides o adrenalina [6].



## VI. TRATAMIENTO

En el anexo 2 se presenta la evidencia científica disponible sobre los tratamientos utilizados en los ataques agudos de AEB [8,23,27,42,56,58-154]. Aunque se han desarrollado diferentes fármacos con diferentes mecanismos de acción, actualmente únicamente tres fármacos (Firazyr® [acetato de icatibant], Berinert® [INH-C1] y Cinryze® [INH-C1]) tienen la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), estando únicamente dos comercializados (Firazyr®, Berinert®). Se han desarrollado otros fármacos que no están autorizados por la AEMPS (Ruconest®/Rhucin® [INH-C1], Kalbitor® [ecalantida], Ceter® [INH-C1]). Antes de que se desarrollaran estos tratamientos se utilizaba plasma fresco congelado (PFC) como fuente de INH-C1, que se sigue utilizando en países en los que no se dispone de los tratamientos específicos. Además, se han utilizado fuera de indicación otros fármacos autorizados para otras indicaciones terapéuticas (ácido tranexámico y nadroparina).

- **Firazyr®** (Shire Orphan Therapies GmbH, Berlín, Alemania): el principio activo es acetato de icatibant, un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina de tipo 2. Fue autorizado por la AEMPS en noviembre de 2008 para el tratamiento sintomático de crisis agudas de AE en pacientes adultos con AEH con deficiencia del INH-C1 (AEH tipo I y II), estando comercializado desde marzo de 2009 [155]. *Eficacia/Efectividad*: en el tratamiento de ataques cutáneos y abdominales se ha demostrado en EC no aleatorizados [118], en ECAs [66,121] y en EEA con grandes series de pacientes [100,103]. En el tratamiento de ataques laringofaríngeos se ha demostrado en EEA con grandes series de pacientes [74,76,84,95,100,103,104], que es el mejor diseño posible por tratarse de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer ECA. *Seguridad*: se ha establecido en ensayos clínicos en fases I-III que incluyeron 1304 sujetos tratados en diversas indicaciones, a distintas dosis, pautas posológicas y vías de administración. Casi todos los sujetos que recibieron tratamiento con icatibant subcutáneo en ensayos clínicos sufrieron reacciones en el lugar de la inyección (caracterizadas por irritación cutánea, hinchazón, dolor, prurito, eritema o ardor), que en general fueron leves y transitorias, y se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención. También se notificaron crisis de AEH como reacciones adversas; sin embargo, en base al momento de su aparición, la mayoría fueron crisis recurrentes que no estaban relacionadas con el tratamiento con Firazyr®. No se han notificado reacciones adversas graves [110,155]. *Grupos especiales*: no hay información sobre su eficacia y perfil de seguridad en pacientes menores de 18 años o en mujeres que

están embarazadas o en periodo de lactancia. Debe administrarse con precaución a los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o angina de pecho inestable, y a los que hayan sufrido un ictus en las semanas anteriores [155]. *Forma de administración*: subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal [155]. *Posología*: la dosis recomendada es una única inyección subcutánea de 30 mg, que en la mayoría de los casos es suficiente. En caso de alivio insuficiente o reaparición de los síntomas, se puede administrar una segunda inyección después de 6 horas. Si la segunda inyección no produce un alivio suficiente o si reaparecen los síntomas, se puede administrar una tercera inyección después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones en un período de 24 horas. En los ensayos clínicos, no se han administrado más de 8 inyecciones en un mes [155]. *Propiedades farmacocinéticas*: tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta del icatibant es del 97%. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 30 minutos. La semivida de eliminación es de 1-2 horas aproximadamente [155]. *Utilización fuera de indicación*: se ha descrito su efectividad en el tratamiento de ataques agudos de AEA [68,93,105,142,148,149,152] (algunos refractarios a tratamiento con concentrado de INH-C1 [105,142,148,152]), de AEH tipo III [88,120], y de inducidos por IECAs [70,82,92,115,154].

- **Berinert<sup>®</sup>** (CSL Behring GmbH, Marburg, Alemania): el principio activo es INH-C1 derivado de plasma humano purificado y pasteurizado. Fue autorizado por la AEMPS en marzo de 2009 para el tratamiento de episodios agudos de AEH de tipo I y II, estando comercializado desde agosto de 2009 [156]. *Eficacia/Efectividad*: en el tratamiento de ataques cutáneos y abdominales se ha demostrado en un ECA [123], en su EEA [58] y en grandes series de pacientes [117,127,150]. En el tratamiento de ataques laringofaríngeos se ha demostrado en grandes series de pacientes [23,58,116,127], que es el mejor diseño posible por tratarse de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer ECA. *Seguridad*: es seguro y bien tolerado cuando se usa en la dosis recomendada para el tratamiento del AEH [108,126]. Hasta 2010, en los más de 500.000 tratamientos administrados en todo el mundo, se declararon 70 casos sospechosos de EA, de los que 47 se encuentran dentro de los descritos en el perfil de seguridad del fármaco: alergia o reacción anafiláctica (7), escalofríos y fiebre (3), ausencia de efecto (17), sospecha de transmisión viral (5) y trombosis (15). Ninguna de las transmisiones virales pudo ser atribuida a Berinert<sup>®</sup>. Únicamente una de las trombosis ocurrió utilizando Berinert<sup>®</sup> de acuerdo a indicaciones de ficha técnica, pero la posterior autopsia descartó causalidad (paciente con cerebromalacia). En los otros 14 casos de trombosis se había utilizado en cirugía cardíaca y con dosis superiores a

las indicadas en ficha técnica. En ninguno de los 23 casos con EA no descritos en el perfil de seguridad del fármaco se pudo establecer causalidad [73]. *Grupos especiales*: es eficaz y seguro en niños [42,56,58,61,108,123,127] y mujeres embarazadas [108,111,124,128,133]. Se desconoce si se elimina a través de la leche materna, pero debido a su alto peso molecular el paso a la leche materna parece improbable [156]. *Forma de administración*: debe administrarse por inyección o perfusión intravenosa lenta según las indicaciones de la ficha técnica [156]. *Posología*: 20 unidades por kilo de peso corporal. Se puede repetir la dosis si no ha habido respuesta o si la respuesta es incompleta, habitualmente una hora después [156,157]. *Propiedades farmacocinéticas*: se encuentra disponible inmediatamente en el plasma con una concentración que se corresponde con la dosis administrada. La concentración máxima de la actividad del INH-C1 en plasma se alcanza a las 0,8 horas después de la administración. La mediana de la semivida de eliminación es de 36,1 horas, siendo ligeramente más corta en niños que en adultos (32,9 vs 36,1 horas) y en pacientes con ataques graves que en pacientes con ataques moderados (30,9 vs 37,0 horas), permaneciendo su efecto de 2 a 4 días [156,157]. *Utilización fuera de indicación*: se ha descrito su efectividad en el tratamiento de ataques agudos de AEA [135], de AEH tipo III [27], y de inducidos por IECAs [134].

- **Cinryze®** (ViroPharma SPRL, Bruselas, Bélgica): el principio activo es INH-C1 derivado de plasma humano purificado, pasteurizado y nanofiltrado a través de 2 filtros de 15 nm en serie para reducir la transmisión de virus encapsulados y no encapsulados y posibles priones. Fue autorizado por la AEMPS en agosto de 2011 para el tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de AEH en adultos y adolescentes, pero no está comercializado [158].

*Eficacia/Efectividad*: en el tratamiento de ataques cutáneos y abdominales se ha demostrado en un ECA [146] y en su EEA [78]. En el tratamiento de ataques laringofaríngeos se ha demostrado en el EEA [67,78,102], que es el mejor diseño posible por tratarse de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer ECA. *Seguridad*: el único EA frecuente observado tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Las medidas adoptadas para evitar la transmisión vírica se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. En la farmacovigilancia post

comercialización desde 2008, no se ha identificado ningún problema relacionado con la seguridad [158]. *Grupos especiales*: es eficaz en niños [67,72,78] y en general, la seguridad y tolerabilidad son similares a en adultos. Los únicos efectos adversos en niños han sido cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento [158]. Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas indican que el INH-C1 no produce reacciones adversas en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido. Por lo tanto, solo se administrará Cinryze® a mujeres embarazadas si está claramente indicado. Se desconoce si el INH-C1 se excreta en leche materna. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de sucesos trombóticos (incluidos catéteres permanentes) deberán ser estrechamente vigilados [158]. *Forma de administración*: por vía intravenosa según las indicaciones de la ficha técnica [158]. *Posología*: 1.000 unidades. Se podrá administrar una segunda dosis de 1000 unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos. En el caso de pacientes que presentan crisis severas, especialmente episodios laríngeos, o si se retrasa el inicio del tratamiento, se podrá administrar la segunda dosis antes de que transcurran 60 minutos [158]. *Propiedades farmacocinéticas*: la concentración máxima de la actividad del INH-C1 en plasma se alcanza a las 1,2 horas (mediana) después de la administración. La semivida de eliminación es de  $56 \pm 35$  horas con dosis única, y de  $62 \pm 38$  horas con doble dosis [158]. *Utilización fuera de indicación*: no se ha descrito.

- **Ruconest®** (Pharming Group N.V., Leiden, Países Bajos): el principio activo es conestat alfa, análogo recombinante del INH-C1 humano, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas. Tiene las ventajas de ser una terapia de sustitución de C1-INH sin el riesgo de transmitir infecciones transmitidas por la sangre humana y es adecuado para producción a gran escala. Fue aprobado por la EMA en octubre de 2010, y aunque actualmente su uso no está aprobado en España, en junio de 2010 la AEMPS emitió una opinión técnica positiva previa a la autorización y puesta en el mercado del medicamento, en la que se expone que será aprobado para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema en adultos con AEH debido a deficiencia de INH-C1 [159].

*Eficacia/Efectividad*: se ha demostrado en estudios abiertos y dos ECAs [63,86,89,106,145,151]. *Seguridad*: la experiencia clínica que respalda su seguridad consiste en 300 administraciones (83 a personas sanas o a pacientes con AEH asintomáticos y 217 a 119 pacientes con AEH). Los EA fueron habitualmente de intensidad leve a moderada, siendo únicamente frecuente la cefalea [160]. Los productos recombinantes son potencialmente

inmunogénicos y conllevan el riesgo de producir anticuerpos neutralizantes, reacciones alérgicas, o ambas cosas. Los datos sobre seguridad inmunológica son alentadores, no se ha observado producción de anticuerpos y efectos adversos inmunológicos, a excepción de una reacción anafiláctica en un paciente con alergia a conejo no notificada [157]. *Grupos especiales*: todavía no se han determinado ni la seguridad ni la eficacia en niños (de 0 a 12 años de edad) y los datos disponibles en la actualidad para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) son muy limitados. No se dispone de experiencia en el uso en mujeres embarazadas y lactantes [160]. *Forma de administración*: por vía intravenosa [160]. *Posología*: 50 U/kg de peso corporal en adultos de hasta 84 kg, 4.200 U (dos viales) en adultos de peso corporal  $\geq$  84 kg [160]. *Propiedades farmacocinéticas*: tras la administración de 50 U/kg a pacientes con AEH asintomático se observó una  $C_{max}$  de 1,36 U/mL. La semivida de eliminación de conestat alfa es de 2 horas aproximadamente [160]. *Utilización fuera de indicación*: no se ha descrito.

- **Cetor<sup>®</sup>/Cebitor<sup>®</sup>** (Sanquin, Amsterdam, Los Países Bajos): el principio activo es INH-C1 derivado de plasma humano purificado, que únicamente está autorizado en Los Países Bajos para el tratamiento de ataques agudos de AEH con deficiencia del INH-C1 [161].

*Eficacia/Efectividad*: Ha sido demostrada en un estudio de casos y controles [131].

*Seguridad*: como EA raros se han producido reacciones en el lugar de inyección y reacciones alérgicas o anafilácticas [161]. *Grupos especiales*: no se han realizado ensayos clínicos en niños. Sólo debe ser utilizado en mujeres embarazadas si está claramente indicado [161].

*Forma de administración*: por vía intravenosa [161]. *Posología*: 1.000 unidades. Si el paciente no responde adecuadamente después de 60 minutos, una segunda dosis de 1.000 unidades [161]. *Propiedades farmacocinéticas*: la biodisponibilidad es del 100%. La semivida de eliminación es de 42 horas [161]. *Utilización fuera de indicación*: la experiencia en el tratamiento de AEA es limitada [161].

- **Kalbitor<sup>®</sup>** (Dyax Corp, Massachusetts, EE.UU.): el principio activo es ecalantida, un inhibidor altamente específico de la calicreína, potente y reversible, cuya vida media es de  $2,0 \pm 0,5$  h. La FDA aprobó su uso en diciembre de 2009 para el tratamiento de episodios agudo de AEH en pacientes mayores de 16 años. *Eficacia/Efectividad*: ha sido demostrada en varios ECAs [62,81,122,132,138-140] y EEA [83]. *Seguridad*: se han notificado reacciones anafilácticas, que se asocia con malestar en el pecho, enrojecimiento, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, hipotensión y respiración sibilante. Todas las reacciones ocurren durante la primera hora y se recuperan sin

secuelas. Otras reacciones adversas indicativas de hipersensibilidad, incluyen prurito, rash y urticaria. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos anti-ecalantida, produciendo un aumento del número de efectos adversos [65,85]. *Grupos especiales*: los datos disponibles de ECAs y EEA sugieren que es eficaz y seguro en pacientes menores de 18 años (de 10 a 17 años) [99]. *Forma de administración*: por vía subcutánea [162]. *Posología*: 30 mg (dividida en tres dosis) [162]. *Utilización fuera de indicación*: se ha descrito su efectividad en el tratamiento de ataques agudos de AEA [75,149].

- **Amchafibrin** (Rottapharm Madaus, Milán, Italia): el principio activo es el ácido tranexámico. Fue autorizado por la AEMPS en febrero de 1978 para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva (por ejemplo: intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o sobre la vejiga urinaria, menorragias, en pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental, tratamiento del edema angioneurótico hereditario). En el AEH algunos pacientes perciben el comienzo del ataque y pueden ser tratados de forma intermitente con 1-1,5 g, de 2 a 3 veces al día durante unos pocos días. Otros pacientes deben ser tratados de forma continua con esta misma pauta [163]. El ácido tranexámico inhibe competitivamente la activación del plasminógeno, que en condiciones normales es inhibida por INH-C1, reduciendo así la conversión de plasminógeno a plasmina (fibrinólisis). En los pacientes con AEH-C1-INH, esto podría prevenir el desarrollo de los ataques de AE por la inhibición de la activación del primer componente del complemento inducido por la plasmina. *Eficacia/Efectividad*: No hay datos basados en ECA. Se han utilizado altas dosis por i.v. o v.o. (15 mg/kg cada 4 h) para tratar AEH, aunque sólo ha demostrado ser eficaz en fases prodrómicas del ataque [157]. También se ha utilizado fuera de indicación en un caso aislado para tratar un AE inducido por IECA de forma satisfactoria [114], y en casos aislados para el tratamiento de ataques de AEH tipo III [157].

- **Fraxiparina®** (GlaxoSmithKline, Madrid, España): el principio activo es nadroparina. Fue autorizado por la AEMPS en noviembre de 1989 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores con o sin embolia pulmonar [164]. Los resultados de un estudio abierto sugieren que la nadroparina subcutánea es efectiva y segura en el tratamiento de ataques agudos de AEH en adultos y niños [59].

- **Plasma fresco congelado**: se puede utilizar en los países donde no están disponibles concentrados de INH-C1, acetato de icatibant y ecalantida, siempre y cuando se someta a inactivación viral, preferiblemente con el método solvente/detergente. *Eficacia/efectividad*:

Ha sido efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH [136,137] y de AE inducido por IECAs [129,141]. El PFC funciona al proporcionar INH-C1. *Seguridad:* A pesar de que existe un riesgo teórico de agravar los síntomas de AE, porque además de INH-C1 también suministra sustratos (FXII, precalicreína, cininógeno de elevado peso molecular) que a su vez pueden conducir a un aumento de los niveles de bradicinina antes de que el INH-C1 pueda actuar, no hay evidencia científica que asocie la exacerbación de la enfermedad con este tratamiento. Posibles efectos secundarios incluyen aloinmunización, reacciones anafilácticas o alérgicas, transmisión de enfermedades infecciosas (virus, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), y exceso de volumen intravascular con riesgo de hipervolemia e insuficiencia cardíaca [157]. *Posología:* No se ha estudiado la dosificación y generalmente es la misma que la utilizada en trastornos de coagulación: 2 unidades de 200 ml cada una.

## VII. MANEJO DE AE EN URGENCIAS

En el anexo 3 se presenta la evidencia científica disponible sobre el manejo en los ataques agudos de AEB [1,5,6;11,14,19-21,27-34,36,38,39,41,42,49-54,56,135,149,157,165-178]. Existen varias GPC realizadas en diferentes países como EE.UU. [54,168], Reino Unido [178] e Israel [165], pero únicamente una realizada en 2006 en EE.UU. establece la fuerza de las recomendaciones y el nivel de evidencia en la que se sustentan [54]. También existen documentos de consenso del Reino Unido [51], Canadá [174,175], España [6,157], y un consenso internacional [176].

Independientemente del tipo de AEB y su localización, el manejo clínico de los ataques agudos en el servicio de urgencias debe estar orientado tanto a controlar el edema como a realizar tratamiento paliativo de los posibles síntomas asociados. La necesidad de tratamiento farmacológico específico para AEB depende de la gravedad y la localización. Es importante no retrasar la administración del tratamiento, sobre todo si la localización del ataque compromete la vida del paciente.

A efectos prácticos, en función de la gravedad, los ataques se pueden clasificar en:

- Leves: producen molestias pero no interrumpen la actividad diaria normal.
- Moderados: producen suficientes molestias para reducir o afectar la actividad diaria normal.
- Graves: producen incapacidad para trabajar o realizar actividades diarias.
- Críticos: comprometen la vida del paciente.

Es importante destacar que dado que en los ataques agudos de AEB, el edema se desencadena como consecuencia de un aumento de los niveles de bradicinina, el tratamiento con corticoides, antihistamínicos o adrenalina no es efectivo [31,52,157].

Ante un paciente con sospecha clínica de AE, es imprescindible en la anamnesis obtener información sobre:

- Procesos anteriores similares
- Diagnóstico previo del tipo de AE
- Antecedentes familiares de AE
- Posibles factores desencadenantes (picadura de insectos, factores ambientales traumáticos, estrés, fármacos,...)
- Comorbilidad de base



Se debe sospechar el diagnóstico de AEB en los siguientes casos:

- Pacientes diagnosticados previamente de AE histaminérgico o pseudoalérgico que no responden al tratamiento anti-histaminérgico (antihistamínicos, corticoides y adrenalina).
- Pacientes sin diagnóstico previo de AE, que no presentan síntomas anafilactoides (urticaria, rinitis, broncoespasmo) y no responden al tratamiento anti-histaminérgico (antihistamínicos, corticoides y adrenalina).
- Pacientes con episodios recurrentes de dolor abdominal. Se recomienda hacer una ecografía para verificar la presencia de signos característicos de AE, que pueden ser variables e incluyen ascitis, engrosamiento de la pared abdominal, e hipermotilidad o hipomotilidad intestinal. Estos signos no son específicos de AE y una historia actual o reciente de AE sería mucho más sugerente de un ataque de AEB.
- Pacientes que presentan cambios en la voz, ronquera, disfonía aguda, disfagia o estridor. La presencia de AE laríngeo debe confirmarse mediante laringoscopia, preferiblemente con nasofaringoscopia flexible de fibra óptica.
- Pacientes que presentan AE y están en tratamiento con IECAs o estrógenos. Se debe suspender el tratamiento, y elaborar un informe para atención primaria con la relación de fármacos que deben ser evitados.
- Pacientes sin antecedentes familiares de AE con comorbilidad asociada del tipo de enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes, vasculitis, infecciones o enfermedad del suero.

En el manejo de AEB, en función de la **localización**, se recomienda (grado de recomendación de acuerdo con el sistema SIGN (tabla 2) [3]):

**- En AE cutáneo:**

-  Si es periférico leve no requiere tratamiento farmacológico.
-  Si es periférico moderado tratar con Amchafibrin® [114,157].

- Si el ataque es periférico grave o hay afectación de cara o cuello:

➤ Si es AEH tipo I o II

**A** Tratar a adultos con Firazyr® [66,100,103,110,118,121,155] o Berinert® [58,108,123,126,127,150,156].

**A** Tratar a menores de 18 años con Berinert® [42,58,61,108,123,127].

**D** Tratar a embarazadas con Berinert® [108,124,127,128,133].

➤ Si es AEH tipo III, AEA o inducido por IECAs:

**D** Tratar a adultos con Firazyr®\* [68,70,88,92,105,120,142,148,149,152] o Berinert®\* [27,134].

**✓** Tratar a menores de 18 años y embarazadas con Berinert®\*.

\* Indicación no aprobada

- Si la respuesta al tratamiento es satisfactoria, dejar al paciente en observación durante 2 - 6 horas. Al alta, derivación ordinaria al Servicio de Alergia.
- Si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria, dejar al paciente en observación durante 24 horas y valorar ingreso hospitalario. Al alta: instaurar tratamiento de sostén y realizar derivación preferente al Servicio de Alergia.

#### - En AE abdominal:

- Realizar tratamiento sintomático del dolor con analgésicos como AINES (e.g., diclofenaco) o narcóticos (e.g. tramadol o meperidina), en función de su intensidad.
- Realizar tratamiento sintomático de náuseas y/o vómitos con antieméticos (e.g., metoclopramida o proclorperazina).
- Realizar reposición de líquidos por vía intravenosa si hay signos de hipovolemia.
- **D** Si es leve tratar con Amchafibrin® (1 gr/6 h) [114,157].

- Si el ataque es moderado o grave:

- Si es AEH tipo I o II

**A** Tratar a adultos con Firazyr<sup>®</sup> [66,100,103,110,155] o Berinert<sup>®</sup> [58,108,117,123,127,150,156].

**A** Tratar a menores de 18 años con Berinert<sup>®</sup> [42,56,58,61,108,123,127].

**D** Tratar a embarazadas con Berinert<sup>®</sup> [108,111,124,128,133].

- Si es AEH tipo III, AEA o inducido por IECAs:

**D** Tratar a adultos con Firazyr<sup>®\*</sup> [68,88,120] o

✓ Berinert<sup>®\*</sup>.

✓ Tratar a menores de 18 años y embarazadas con Berinert<sup>®\*</sup>.

\* Indicación no aprobada

- Si la respuesta al tratamiento es satisfactoria, dejar al paciente en observación durante 6 horas. Al alta, derivación ordinaria al Servicio de Alergia.
- Si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria, dejar al paciente en observación durante 24 horas, reconsiderar el diagnóstico y valorar ingreso hospitalario. Al alta: instaurar tratamiento de sostén y realizar derivación preferente al Servicio de Alergia.

#### - En AE orofaríngeo:

- Si es AEH tipo I o II

**A** Tratar a adultos con Firazyr<sup>®</sup> [74,76,84,95,100,103,104,110,155] o Berinert<sup>®</sup> [23,58,108,116,127].

**A** Tratar a menores de 18 años con Berinert<sup>®</sup> [23,42,56,58,61,108,126,127].

**D** Tratar a embarazadas con Berinert<sup>®</sup> [108,124,133].

- Si es AEH tipo III, AEA o inducido por IECAs:

**D**

Tratar a adultos con Firazyr®\* [68,70,82,88,92,115,148,149,154] o Berinert®\* [27,134,135].

✓

Tratar a menores de 18 años y embarazadas con Berinert®\*.

\* Indicación no aprobada

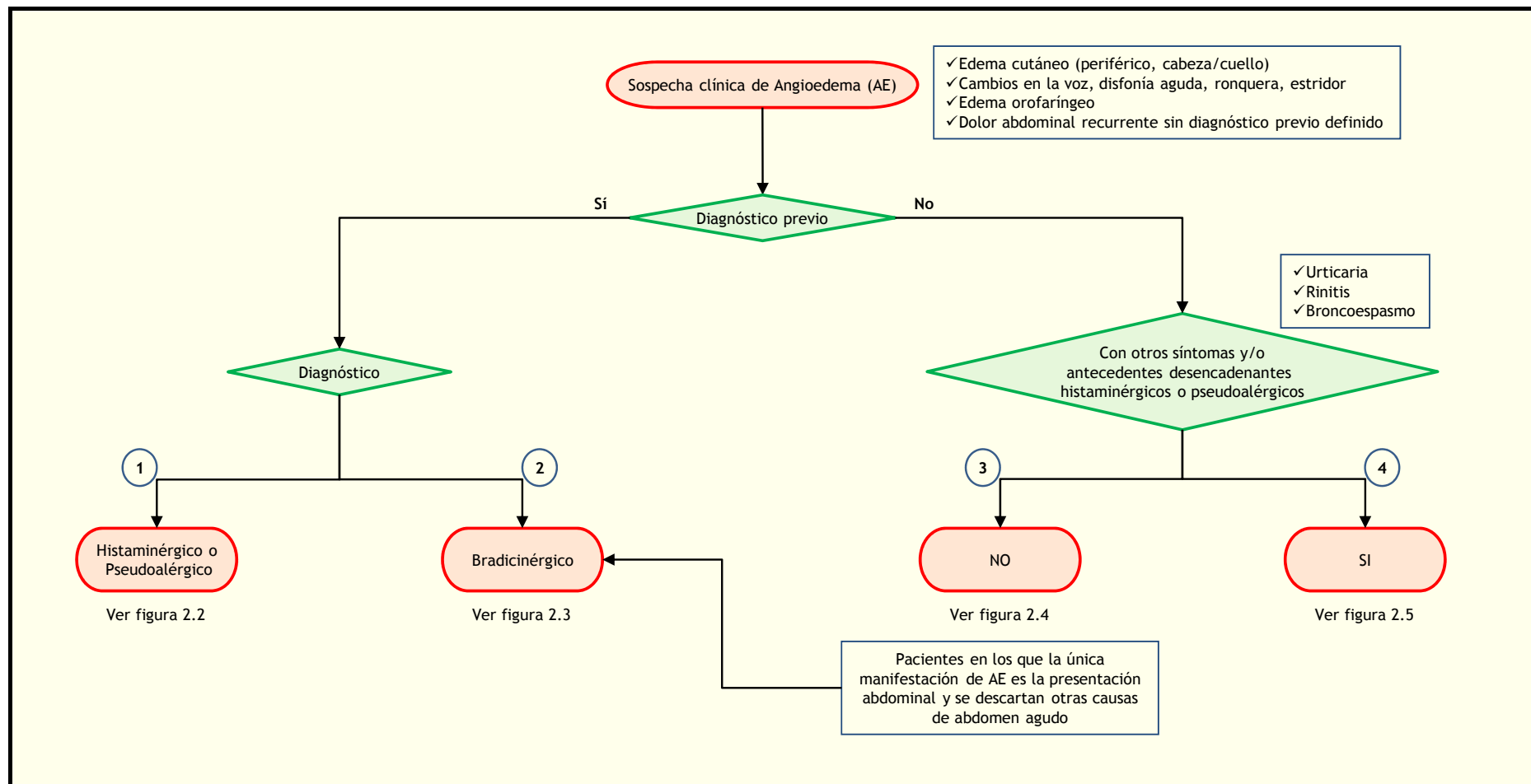
- Si existe compromiso de la vía respiratoria (edema en la glotis, laringofaríngeo o lingual severo), valorar intubación nasotraqueal (preferiblemente guiada por fibra óptica) e ingresar en UCI. En pacientes pediátricos, intubar precozmente e ingresar en UCI.
- En casos extremos de compromiso de la vía respiratoria puede ser necesario realizar una traqueotomía.
- Oxigenoterapia. Los pacientes deben estar monitorizados por oximetría de pulso.
- Realizar reposición de líquidos por vía intravenosa si hay signos de hipovolemia.
- Si la respuesta al tratamiento es inmediata, dejar al paciente en observación durante 6-24 horas. Al alta, instaurar tratamiento de sostén y realizar derivación preferente al Servicio de Alergia.
- Si la respuesta al tratamiento no es inmediata, pero responde satisfactoriamente a otras dosis dejar al paciente en observación durante 24 horas y valorar ingreso en planta. Al alta: instaurar tratamiento de sostén y realizar derivación preferente al Servicio de Alergia.
- Si la respuesta al tratamiento repetido no es satisfactoria, ingresar al paciente en la UCI. Al alta: instaurar tratamiento de sostén y realizar derivación preferente al Servicio de Alergia.

En los pacientes con ataque agudo de AE y con sospecha de AEB, es recomendable antes de instaurar el tratamiento anti-bradicinérgico, tomar muestra de plasma en EDTA o citrato con la finalidad de determinar los niveles de C4, que puede ser de utilidad en el diagnóstico posterior [6,9].

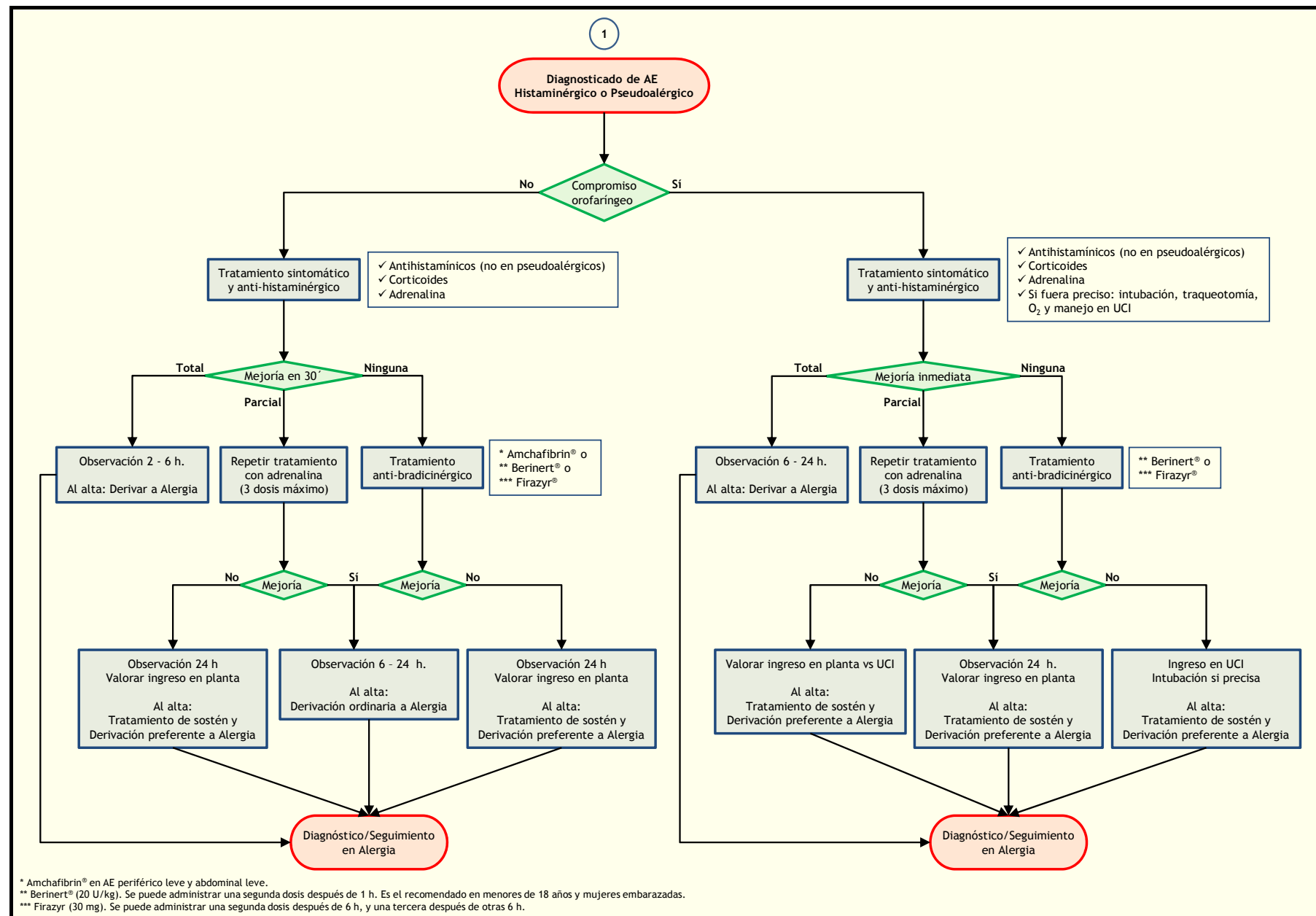
En las figuras 2.1 a 2.6 se muestra un algoritmo del manejo de AE en urgencias.

## VIII. ALGORITMO DEL MANEJO DE AE EN URGENCIAS

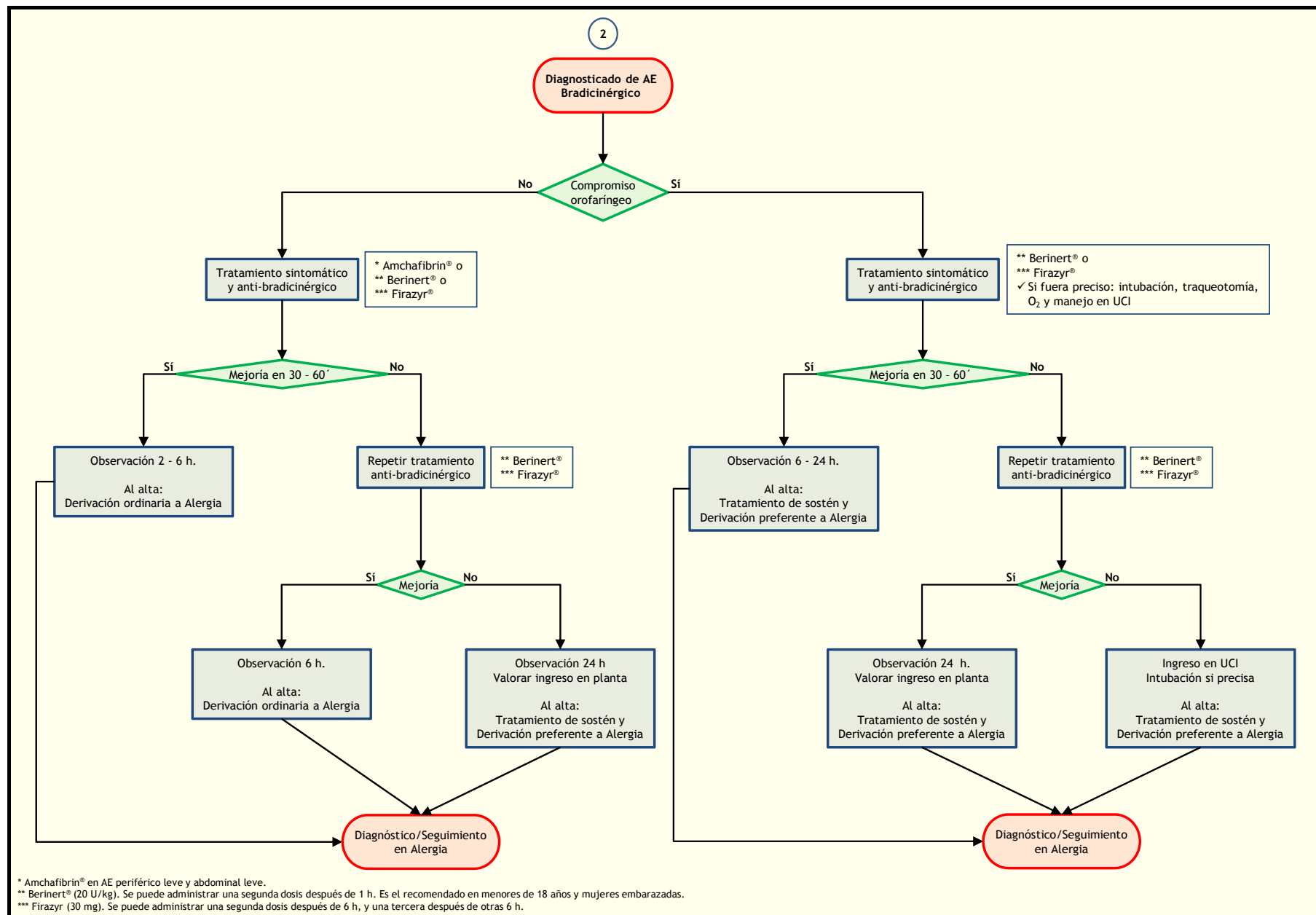
Figura 2.1. Algoritmo del manejo de AE en urgencias.



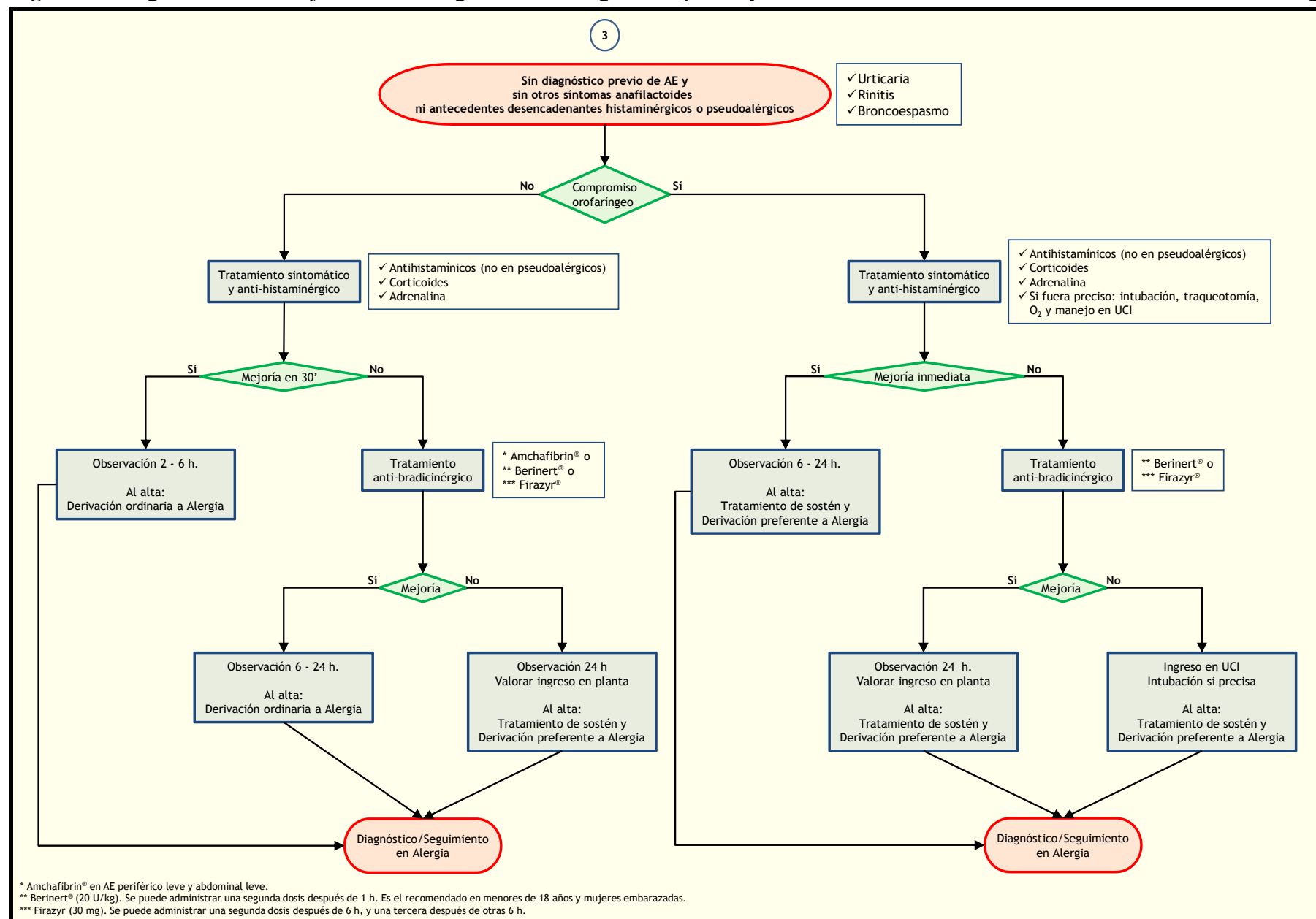
**Figura 2.2.** Algoritmo del manejo de AE en urgencias: diagnóstico previo de AE histamínico o pseudoalérgico



**Figura 2.3.** Algoritmo del manejo del AE en urgencias: diagnóstico previo de AE bradikinérgico.

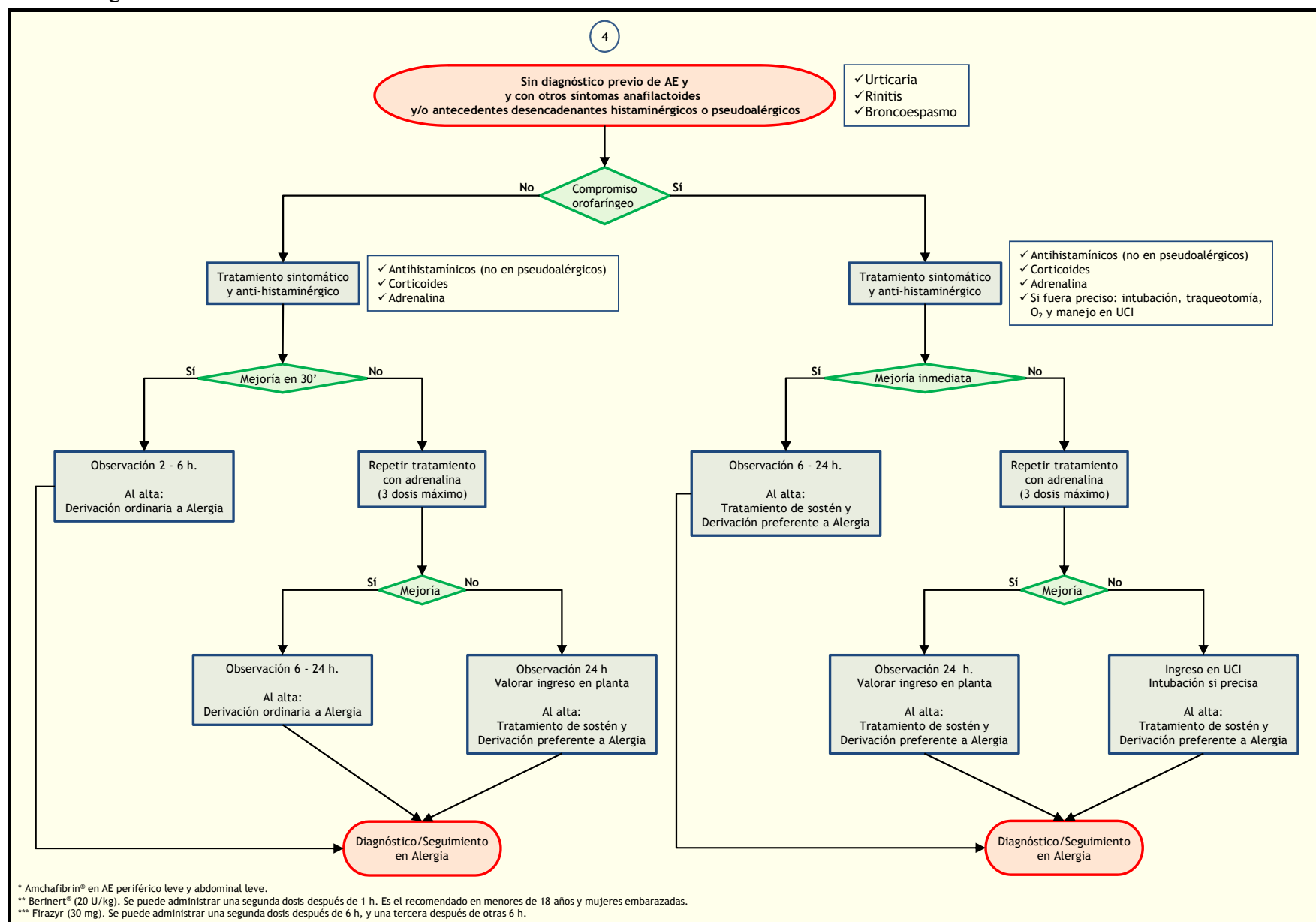


**Figura 2.4.** Algoritmo del manejo del AE en urgencias: sin diagnóstico previo y sin síntomas anafilactoides ni desencadenantes histaminérgicos.





**Figura 2.5.** Algoritmo del manejo del AE en urgencias: sin diagnóstico previo y con síntomas anafilactoides y/o desencadenantes histaminérgicos.



## **IX. DISEMINACIÓN/IMPLEMENTACIÓN**

La Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias Nacional (SEMES Nacional) y la agrupación madrileña de la SEMES (SEMES MADRID) han avalado la metodología y el contenido de esta guía, habiéndola considerado de interés científico.

Está previsto presentar la GPC a las Jefaturas de Servicio de Urgencias y Jefes de Servicio de otras especialidades involucradas en el manejo en urgencias del AE, para facilitar su implementación.

Con esta estrategia de diseminación se pretende concienciar al personal sanitario de la magnitud del problema y mejorar su formación en el manejo de AEB.

Para facilitar su utilización, la guía incorpora un algoritmo que permite de forma rápida y ágil la aplicación de las recomendaciones. Una actuación precoz, podría evitar actuaciones intervencionistas sobre la vía aérea o intervenciones quirúrgicas innecesarias, reduciéndose así el número de ingresos hospitalarios en planta y en unidades de cuidados intensivos.

## **X. MONITORIZACION Y/O AUDITORIA**

Se proponen los siguientes indicadores de monitorización de implementación de la guía:

- Proporción de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con crisis aguda de AE sin diagnóstico previo que son derivados al alta al Servicio de Alergia para su diagnóstico definitivo.
- Proporción de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con crisis aguda de AE sin diagnóstico previo a los que se realiza una determinación de C4 que facilite posteriormente su diagnóstico en el Servicio de Alergia.
- Proporción de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con crisis aguda de AE con compromiso orofaríngeo y con diagnóstico previo de AEB que reciben tratamiento anti-bradicinérgico.
- Proporción de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con crisis aguda de AE con compromiso orofaríngeo y sin diagnóstico previo de AEB, que no responden a tratamiento anti-histaminérgico y que reciben tratamiento anti-bradicinérgico.
- Proporción de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con dolor abdominal agudo de intensidad moderada o grave (sin compromiso orofaríngeo) y con diagnóstico previo de AEB que reciben tratamiento anti-bradicinérgico.

- Proporción de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con crisis de AE a los que se realiza anamnesis que incluye los siguientes aspectos: antecedentes familiares, antecedentes personales, y tratamiento farmacológico actual.

Se recomienda una auditoría anual de los informes de alta en el Servicio de Urgencias para medir estos indicadores y comprobar el grado de implementación de la guía.

## **XI. REVISIÓN DE LA GUIA**

Las recomendaciones de esta guía están basadas en la síntesis de la evidencia de la literatura científica disponible y en la experiencia de los expertos que han participado en su elaboración. La síntesis de la evidencia se actualizará anualmente y, si surgieran nuevas recomendaciones se publicarán actualizaciones de la guía.

## **XII. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

En la búsqueda bibliográfica se ha detectado la ausencia de estudios que realicen la comparación directa de la eficacia de los diferentes tratamientos anti-bradicinérgicos. Por ello, sería aconsejable la realización de ECAs que realicen la comparación directa de la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos anti-bradicinérgicos.

### **XIII. ACRÓNIMOS**

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AE: angioedema

AEA: angioedema adquirido

AEB: angioedema mediado por bradicinina

AEH: angioedema hereditario

AE-NB: angioedema no bradikinérgico

EA: efecto adverso

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECG: electrocardiograma

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

EEA: estudio de extensión abierto

GPC: guía de práctica clínica

HTA: hipertensión arterial

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

i.m.: administrado por vía intramuscular

INH-C1: inhibidor de la esterasa C1

INH-C1-hr: INH-C1 humano recombinante producido en conejos transgénicos

INH-C1-dph: INH-C1 derivado de plasma humano

i.v.: administrado por vía intravenosa

MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto

MSCS: *Mean Symptom Complex Severity*

NEC: nivel de evidencia científica

NFL: nasofaringoscopia laríngea

PFC: plasma fresco congelado

sc: administrado por vía subcutánea

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

TC: tomografía computarizada

TOS: *Treatment Outcome Score*

UCI: unidad de cuidados intensivos

v.o.: administrado por vía oral.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

#### **XIV. FINANCIACIÓN**

TAISS ha recibido financiación de Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. por su colaboración en la elaboración de la guía. Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. no ha participado en ningún aspecto relacionado con la elaboración de la guía.

#### **XV. CONFLICTOS DE INTERESES**

Los siguientes autores declaran haber recibido ayudas económicas de Shire HGT por participar en proyectos de investigación, colaboraciones científicas, consultorías y/o financiación para la realización de actividades formativas en el campo de la medicina: Dres. María Andrés Gómez, Moisés Labrador Horrillo, Ana Martínez Virto y Francisco Javier Montero Pérez.

Noelia Alfaro, María Dolores Aguilar, Antonio Javier Blasco, Mercedes Cabañas Sáenz y Pablo Lázaro son investigadores de TAISS. TAISS ha recibido financiación de Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. para la elaboración de la guía.

El contenido de esta publicación refleja únicamente las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores incluidos en la publicación. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L., y por ello no asume ninguna responsabilidad legal contractual o extracontractual derivada de su publicación en este documento.

## **XVI. BIBLIOGRAFÍA**

1. Frigas E, Nzeako UC. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):217-31.
2. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):631-50.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook: SIGN 50. Edinburgh: SIGN; 2008.
4. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/OI 2007.
5. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
6. Caballero T, Baeza M, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(5):333-47.
7. Kesim B, Uyguner ZO, Gelincik A, Mete Gokmen N, Sin AZ, Karakaya G, et al. The Turkish Hereditary Angioedema Pilot Study (TURHAPS): The First Turkish Series of Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4):443-50.
8. Richman MJ, Talan DA, Lumry WR. Treatment of Laryngeal Hereditary Angioedema. *J Emerg Med* 2011. doi:10.1016/j.jemermed.2010.11.032
9. Kado RK, Carlson J, Wild LG. Can HAE be identified and diagnosed earlier if a complement 4 level is done on all patients presenting with acute angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB47.
10. Khan DA. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(1):1-10.
11. Nzeako UC. Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: A gastroenterology perspective. *World J Gastroenterol* 2010;16(39):4913-21.

12. Reshef A, Leibovich I, Kidon M, Goren A. Prodromal signs and symptoms of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:455-6.
13. Spinola Santos A, Branco Ferreira M, Costa A, Lopes A, Allonso E, Caiado J, et al. Hereditary angioedema - Analysis of 64 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:443.
14. Sachse MM, Khachemoune A, Guldbakke KK, Kirschfink M. Hereditary angioedema. *J Drugs Dermatol* 2006;5(9):848-52.
15. Sharma K, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Laudadio C, Craig TJ. Evaluation of prodromal symptoms concurrent with hereditary angioedema therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):S100.
16. Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Saguer IM, Kreuz W. Acquired C1-Inhibitor deficiency - Report of 18 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):S13.
17. Altorjai P, Visy B, Kormos Z, Harmat G, Fekete F, Farkas H. Pericardiac effusion complicating an acute abdominal attack of hereditary angioneurotic edema. *Am J Case Rep* 2008;9:233-6.
18. Sarkar P, Dhileepan S. Angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: More common than recognized. *Clin Intensive Care* 2005;16(1):37-42.
19. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: How to deal with it. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(5):643-9.
20. Boxill KD, Butler BK, Grobbelaar E, Robson AK. An overview of the acute presentation and early management of angioedema in otolaryngology practice. *CME Bull Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2004;8(1):13-7.
21. Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: Clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 2004;126(2):400-4.
22. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29(3):235-8.
23. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;163(10):1229-35.

24. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
25. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):619-27.
26. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120(11):987-92.
27. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(1):129-34.
28. Charlesworth EN. Differential diagnosis of angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(5):337-9.
29. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(9):834-40.
30. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(4):274-81.
31. Ebo DG, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. *Paediatr Drugs* 2010;12(4):257-68.
32. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007;120(3):e713-e722.
33. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(4):653-68.
34. Grant NN, Deeb ZE, Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(6):931-5.
35. Jimenez SN, Gomez VJ, Lopez TJ, Nieto MS, Pliego RC. [Hereditary angioedema. A report of a case and literature review]. *Rev Alerg Mex* 2006;53(1):34-41.
36. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):373-88.



37. Kemp JG, Craig TJ. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: a literature review. *Allergy Asthma Proc* 2009;30(5):493-9.
38. Kloth N, Lane AS. ACE inhibitor-induced angioedema: a case report and review of current management. *Crit Care Resusc* 2011;13(1):33-7.
39. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67(12):654-7.
40. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema as a cause of transient abdominal pain. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(1):57-61.
41. Palmer GW, Claman HN. Pregnancy and immunology: selected aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(4):350-9.
42. Papadopoulou-Alataki E, Foerster T, Antari V, Pavlitou-Tsiontsi A, Varlamis G. Molecular diagnosis and management of hereditary angioedema in a Greek family. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147(2):166-70.
43. Pedrosa M, Caballero T, Gomez-Traseira C, Oliveira A, Lopez-Serrano C. Usefulness of abdominal ultrasonography in the follow-up of patients with hereditary C1-inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(6):483-6.
44. Prematta MJ, Kemp JG, Gibbs JG, Mende C, Rhoads C, Craig TJ. Frequency, timing, and type of prodromal symptoms associated with hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2009;30(5):506-11.
45. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):498-503.
46. Fernández DS, Di MP, Malbran A. [Hereditary angioedema. Family history and clinical manifestations in 58 patients]. *Medicina (B Aires)* 2009;69(6):601-6.
47. Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema of the intestine: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2002;324(2):106-8.
48. Sugiyama E, Ozawa T, Taki H, Maruyama M, Yamashita N, Ohta M, et al. Hereditary angioedema with a de novo mutation of exon 8 in the C1 inhibitor gene showing recurrent

edema of the hands around the peripheral joints: importance for the differential diagnosis of joint swelling. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):974-7.

49. Verdi M, Shaker M. An update on hereditary angioedema. *Adv Emerg Nurs J* 2011;33(2):163-78.
50. Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgrad Med* 2009;121(6):113-20.
51. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139(3):379-94.
52. Katelaris C, Wong M, Baumgart K, Gillis D, Kakakios A, Loh R, et al. Position Paper on Hereditary Angioedema. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) 2010
53. Tocornal F, Espinoza T, Karlsruher J, Jimena E. Angioedema por uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en Otorrinolaringología. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2006;66:179-84.
54. Winters M. Clinical Practice Guideline: Initial Evaluation and Management of Patients Presenting with Acute Urticaria or Angioedema. Reviewed and approved by the American Academy of Emergency Medicine (AAEM) Clinical Practice Guidelines Committee 2006 October 7
55. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161(5):1153-8.
56. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):153-61.
57. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
58. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x.

59. Majluf-Cruz A, Nieto-Martinez S. Long-term follow up analysis of nadroparin for hereditary angioedema. A preliminary report. *Int Immunopharmacol* 2011;11(8):1127-32.
60. Drake D. BET 4: Management of adult patients with icatibant in hereditary angioedema. *Emerg Med J* 2011;28(8):720-1.
61. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2011; doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03240.x
62. Banta E, Horn P, Craig TJ. Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: Results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(4):319-24.
63. Zuraw B, Craig T, Lockey RF, Park M, Grant J, Suez D, et al. Clinical outcomes with recombinant human C1 inhibitor IN the repeat treatment of acute attacks of hereditary angioedema IN north-American patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB101.
64. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Borocz Z, Temesszentandras G, et al. At-home treatment of patients with acute attacks of hereditary angioedema with the bradykinin B2 receptor-antagonist icatibant. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB233.
65. Li HH, Horn PT, Pullman WT. Ecallantide antibodies: Clinical safety and efficacy evaluation in treatment of acute HAE attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB266.
66. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Reshef A, et al. Results from fast-3: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB1.
67. Riedl M, Baker J, Hurewitz D, Lumry WR, Vegh A, White M, et al. Safety and efficacy of nanofiltered C1 esterase inhibitor (Human) (Cinryze(trademark)) for the treatment of laryngeal attacks in subjects with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB233.
68. Bork K. Icatibant, a selective bradykinin-B2 receptor antagonist, in acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB100.

69. Prior N, Caminoa M, Gomez-Traseira C, Lopez-Serrano M, Caballero T. Efficacy and tolerability of icatibant acetate in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE): A descriptive study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB99.
70. Perez DV, Infante S, Marco G, Zubeldia JM. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Two cases of successful treatment with a novel B2 Bradykinin antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):AB105.
71. Bernstein JA, Horn PT, Pullman WE. Second dose of ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema: An analysis of nullDose Bnull administration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A113.
72. Lumry W, Baker J, Davis-Lorton M, Manning M, Craig T, Kalfus I. Open-label use of nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) (Cinryze(trademark)) for treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in pediatric subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A100-A101.
73. Bork K, Fremann S, Kreuz W. 25 years of safety experience with C1 inhibitor concentrate in treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A92.
74. Malbran A, Bas M. Treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks with icatibant: Results from two phase III clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A114.
75. Patel NS, Fung SM, Zanichelli A, Cicardi M, Cohn JR. Ecallantide for treatment of acute attacks of acquired c1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A80.
76. Riedl M. Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A9.
77. Aberer W, Hoffmann TK, Wiednig M, Bloom BJ, Nair N, Hoch B, et al. A study of the self-administration of icatibant for acute attacks of hereditary angioedema (HAE). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A92.
78. Zuraw B, Lumry W, Baker J, Levy R, Hurewitz D, White M, et al. Open-label use of nanofiltered c1 esterase inhibitor (human)(cinryze(trademark)) for the treatment of hereditary angioedema (HAE) attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A10-A11.

79. MacGinnitie A, Pullman WE, Horn PT. Efficacy of ecallantide for attacks of hereditary angioedema: Analysis of individual symptoms by severity and attack site. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A8.
80. Riedl M. Clinical efficacy and safety of icatibant: Results from the controlled and open-label extension phases of the fast-1 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):A115.
81. Banta E, Craig TJ. Overview of ecallantide in the treatment of hereditary angioedema types I and II. *Therapy* 2010;7(5):565-71.
82. Stelter K, Leunig A, Jacob M, Bas M. Laryngeal angioedema: Do we need a new treatment algorithm in the ER? *Crit Care* 2010;14:S74-S75.
83. MacGinnitie A, Pullman W, Patrick H. Ongoing open-label extension study of ecallantide for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: Interim results. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:13-4.
84. Bas M. Treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks with icatibant in the FAST-1 and FAST-2 phase III clinical trials. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:13.
85. Horn P, Li H, Pullman W. Hypersensitivity reactions following ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:449-50.
86. Relan A, Haase G, Hack E, Nuijens J, Giannetti B, Pijpstra R. Dose justification for recombinant human C1INH for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:445-6.
87. Lumry W, Champion M, Pullman W, Horn P. Results from the EDEMA development program: Efficacy of ecallantide is maintained across multiple treatments for acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:450-1.
88. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Dumestre-Perard C, Cesbron J, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (Icatibant) improves hereditary angioedema type III attacks. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:459-60.
89. Pijpstra R, Cicardi M, Zuraw B, Relan A, Hack E, Haase G, et al. Combined efficacy analysis of recombinant human C1INH (rhC1INH) in the treatment of acute angioedema attacks in hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:13.

90. Bork K. A case series about the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency with icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:455.
91. Almero R, Campos A, Monte E, Diaz M, Calaforra S, Hernandez D. Successful treatment with icatibant for hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:600-1.
92. Perez D, Marco G, Infante S, Zubeldia J, Rubio M. Successful treatment with Icatibant in ACE Inhibitor induced angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:611-2.
93. Dempster J, Gompels M, Bright P, Longhurst H. Case series of UK experience of icatibant for acute attacks of hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 2010;160:11-2.
94. Pullman WE, Riedl M, Campion M, Horn PT. Ecallantide treatment for acute attacks of HAE by primary attack location. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):AB189.
95. Riedl M. Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):AB163.
96. Lumry WR, Campion M, Pullman WE, Horn PT. Efficacy of ecallantide for acute HAE attacks is maintained across multiple treatments : Results from the EEMA Development program. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):AB163.
97. Bork K. Icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist used in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):AB165.
98. Karanam S, Dempster J, Longhurst H, Gompels M. First use of icatibant (selective bradykinin receptor antagonist) in hereditary angioedema patients in the UK. *Clin Exp Allergy* 2009;39(12):1943.
99. Macginnitie AJ, Campion M, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema in pediatric patients: Experience in the EDEMA development program. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):A36.
100. Riedl M. Treatment of 340 hereditary angioedema attacks with icatibant, a bradykinin B2 receptor antagonist, during the open-label extension phase of the FAST-1 clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):A113.
101. Li HH, Chow S, Scarupa MD, Patrick J. Successful use of ecallantide after an anaphylactoid reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):A141.

102. Kalfus I, Tillotson GS, Zuraw B. C1 inhibitor in the treatment of laryngeal attacks of hereditary angioedema (HAE). *Chest* 2009;136(4).
103. Bork K. Icatibant is effective in the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: Updates on the open-label extension arm of a phase III clinical trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:281-2.
104. Bas M, Greve J, Bier H, Kojda G, Hoffmann T. Icatibant is effective in treating acute HAE attacks located in the upper aerodigestive tract. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:282.
105. Weller K, Magerl M, Maurer M. Successful treatment of an acute attack of acquired angioedema with the bradykinin-B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:155-6.
106. Reshef A, Leibovich I. Recombinant C1 inhibitor for acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:571.
107. Greve J, Bas M, Schuler P, Schipper J, Lang S, Hoffmann T. Successful long term treatment of 141 attacks in a patient with hereditary angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:281.
108. Bork K, Steffensen I, Nemet A, Morrison A, Van Den Hoef G, Barnes D. A systematic review of the efficacy and safety of a purified, pasteurised C1 inhibitor concentrate for the treatment of patients with type I or II hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:281.
109. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Dumestre-Perard C, Cesbron J, Massot C. Hereditary angioedema type I patients with anti-C1-INH antibodies can be effectively treated with icatibant. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:116-7.
110. Staubach P, Bork K. Safety evaluation of icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist used in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):S100.
111. Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, Stobiecki M, Obtulowicz A. The course of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in women during pregnancy and delivery. *Alergia Astma Immunol* 2008;13(2):91-9.
112. Zingale LC, Zanichelli A, Delilieri DL, Cicardi M. Anaphylaxis in response to C1 esterase inhibitor in a patient with hereditary angioedema: Successful treatment with

- DX-88, a human plasma kallikrein inhibitor. *Allergy Clin Immunol Int* 2007;19(4):159-63.
113. Sekijima Y, Hashimoto T, Koshihara H, Kawachi Y, Otsuka F, Ikeda SI. Massive mesenteric edema in a patient with type I hereditary angioedema. *Mod Rheumatol* 2005;15(5):361-3.
  114. Giannetto L, Quattrocchi P, Lombardo G, Ferlazzo B, Prosperini U. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: A case report from an emergency department. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:230-1.
  115. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med* 2010;56(3):278-82.
  116. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161(5):714-8.
  117. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005;45(11):1774-84.
  118. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jun;119(6):1497-503.
  119. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med* 2009;122(8):780-3.
  120. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):448.
  121. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):532-41.
  122. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):523-31.



123. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):801-8.
124. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(1):44-9.
125. Czaller I, Molnar K, Csuka D, Varga L, Farkas H. Successful outcome using C1-inhibitor concentrate in acute pancreatitis caused by hereditary angioedema. *Gastroenterol Nurs* 2011;34(1):60-3.
126. de Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. [jean.de.serres@aventis.com](mailto:jean.de.serres@aventis.com). *Transfus Apher Sci* 2003;29(3):247-54.
127. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrasi G, Visy B, Harmat G, Fust G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):941-7.
128. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(3):271-6.
129. Karim MY, Masood A. Fresh-frozen plasma as a treatment for life-threatening ACE-inhibitor angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):370-1.
130. Krause K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M, Magerl M. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(4):272-4.
131. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):904-8.
132. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(6):523-9.
133. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-

- feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):131-7.
134. Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(1):120-2.
  135. Pasto CL, Bordas OJ, Mercadal OG, Perez dl, V, Jodar MR. [Prophylaxis and treatment of hereditary and acquired angioedema at HUB; use of the C1-esterase inhibitor]. *Farm Hosp* 2003;27(6):346-52.
  136. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, Yanturali S, Akturk A, Kiyan S. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med* 2007;33(2):137-9.
  137. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(4):383-8.
  138. Riedl M, Campion M, Horn PT, Pullman WE. Response time for ecallantide treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(6):430-6.
  139. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):416-22.
  140. Sheffer AL, Campion M, Levy RJ, Li HH, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):153-9.
  141. Warriar MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavin RG. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(5):573-5.
  142. Weller K, Magerl M, Maurer M. Successful treatment of an acute attack of acquired angioedema with the bradykinin-B2-receptor antagonist icatibant. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(1):119-20.
  143. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011;66(2):192-6.

144. Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Rondonotti E, De FR, Cicardi M. Successful resolution of bowel obstruction in a patient with hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(6):583-7.
145. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):821-7.
146. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):513-22.
147. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a novel bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2010.
148. Zanichelli A, Badini M, Nataloni I, Montano N, Cicardi M. Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report. *Intern Emerg Med* 2011;6(3):279-80.
149. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):14.
150. Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008;63(6):751-7.
151. Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007;47(6):1028-32.
152. Bright P, Dempster J, Longhurst H. Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(5):553-4.
153. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010;65(10):1331-6.
154. Schmidt PW, Hirschl MM, Trautinger F. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):913-4.

155. European Medicines Agency. Ficha técnica Firazyr. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000899/WC500022966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000899/WC500022966.pdf).
156. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Berinert. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70695&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
157. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(6):422-41.
158. European Medicines Agency. Ficha técnica Cinryze. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001207/WC500108895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001207/WC500108895.pdf).
159. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Junio 2010. Disponible en:  
[http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2010/junio/docs/informe-mensual\\_junio-2010.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2010/junio/docs/informe-mensual_junio-2010.pdf).
160. European Medicines Agency. Ficha técnica Ruconest. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001223/WC500098542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001223/WC500098542.pdf).
161. Ficha técnica Ceter. Disponible en:  
[http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/prod-en-dienst/plasmaproducten/139660/Summary\\_of\\_Product\\_Characteristics.pdf](http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/prod-en-dienst/plasmaproducten/139660/Summary_of_Product_Characteristics.pdf).
162. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report EMA/CHMP/476618/2011. Junio 2011. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/human/002200/WC500122745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/human/002200/WC500122745.pdf).
163. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Amchafibrin. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=53940&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.

164. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fraxiparina. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63496&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
165. Reshef A, Kivity S, Toubi E. New Israeli clinical guidelines for the diagnosis and management of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65:456.
166. Bentsianov BL, Parhiscar A, Azer M, Har-El G. The role of fiberoptic nasopharyngoscopy in the management of the acute airway in angioneurotic edema. *Laryngoscope* 2000;110(12):2016-9.
167. Pedraz Munoz J, Dauden E, Garcia-Diez A. [Practical management of C1 inhibitor deficiency]. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2007;98(4):240-9.
168. Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: Diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(4):239-50.
169. Cheng WY, Smith WB, Russell WJ. Acute upper airway obstruction from acquired angioedema. *Emerg Med Australas* 2007;19(1):65-7.
170. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema? *Transfus Apher Sci* 2003;29(3):221-7.
171. Hill BJ, Thomas SH, McCabe C. Fresh frozen plasma for acute exacerbations of hereditary angioedema. *Am J Emerg Med* 2004;22(7):633.
172. Tricker ND, Malone KM, Ellis MM. Hereditary angioedema: a case report and literature review. *Gen Dent* 2002;50(6):540-3.
173. Vernon MK, Rentz AM, Wyrwich KW, White MV, Grienberger A. Psychometric validation of two patient-reported outcome measures to assess symptom severity and changes in symptoms in hereditary angioedema. *Qual Life Res* 2009;18(7):929-39.
174. Bowen T, Brosz J, Brosz K, Hebert J, Ritchie B. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):20.

175. Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7(1):1.
176. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6(1):24.
177. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. Pediatr Allergy Immunol 2005;16(4):288-94.
178. Grattan CE, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol 2007;157(6):1116-23.

## XVII. ANEXOS

### Anexo 1.- Diagnóstico de AEB (referencias ordenadas cronológicamente)

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chiu AG, 2001 [29].<br>P: Pacientes con AE<br>(N=108).<br>D: Serie de casos.<br>Retrospectivo. Opinión de expertos.                             | En 74 pacientes (68,5%) la causa del AE fueron IECAs. El intervalo de tiempo desde el inicio de aparición de síntomas hasta la presentación del AE fue muy amplio, de 30 min a 3 días.<br>El tiempo desde que el paciente inicia el tratamiento con IECAs hasta que se produce el AE fue muy variable. Seis pacientes después de la primera dosis y 2 pacientes después de 5 años.<br>El síntoma más común de AE, independientemente de la causa, es inflamación facial. A menudo los pacientes al levantarse por la mañana encuentran sus labios o lengua inflamados. Otros presentan un inicio más rápido de síntomas, quejándose de dificultad para tragar y falta de aliento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sugiyama E, 2001 [48].<br>P: Paciente con AEH e inflamación de las articulaciones de metacarpo e interfalángicas.<br>D: Descripción de un caso. | El diagnóstico del caso se realiza mediante laboratorio, no se le administra tratamiento en el episodio agudo.<br>Paciente sin antecedentes familiares de AEH que presenta episodios recurrentes de inflamación articular en metacarpo e interfalanges en una mano, que mejoran en el plazo de 48 h y que ha sido diagnosticada de artritis reumatoide. No se asocia con inflamación en otros lugares ni otros episodios sugerentes de AEH. Presenta valores de INH-C1 (5 mg/ml) compatibles con AEH, también CH50, C4 y la actividad de INH-C1, están disminuidos. El análisis del gen del INH-C1 mostró una mutación de G a A en el nucleótido 16.869 en exón 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Charlesworth EN, 2002 [28].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.                                                             | AEH es un síndrome clínico caracterizado por ataques recurrentes de AE doloroso que afecta a la piel y la mucosa de las vías respiratorias superiores y al tracto gastrointestinal. La muerte por edema de laringe puede ocurrir en hasta un 26% de los pacientes afectados. Una historia de episodios recurrentes de inflamación que comienzan en la infancia, a menudo después de un traumatismo, sugiere el diagnóstico de AEH. Hay antecedentes familiares en el 80% de los pacientes. Hay muchos factores que pueden iniciar un ataque, incluyendo un traumatismo menor, trastorno emocional, infecciones y la exposición a cambios bruscos de temperatura.<br><b>Diagnóstico diferencial</b><br>- <i>Dermatitis alérgica de contacto</i> : suele ser secundaria a la exposición a la oleorresina que se encuentra en la hiedra venenosa, el roble venenoso y el zumaque venenoso. La piel alrededor de los ojos es particularmente susceptible y se pueden cerrar por la inflamación. Una pista clínica puede ser la presencia de micro ampollas y el antecedente de exposición a los alérgenos antes referidos.<br>- <i>AE episódico con eosinofilia</i> : los pacientes presentan fiebre, aumento de peso, eosinofilia en sangre periférica y elevación de proteína básica mayor en suero.<br>- <i>Síndrome de Schnitzler</i> : erupción urticarial no pruriginosa que se asocia con una macroglobulinemia secundaria a una IgM. Asociado con fiebre, dolor óseo y una VSG elevada.<br>- <i>Trastornos del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia y síndrome de Sjögren)</i> : particularmente en pacientes con edema facial y en las manos. Las manifestaciones cutáneas son diversas y pueden incluir erupción malar, fotosensibilidad y úlcera oral. Eritema facial y periorbitario y edema son relativamente comunes tanto en lupus sistémico como en dermatomiositis. La etapa inicial de escleredema está marcada con frecuencia por la repentina aparición de una induración simétrica de la piel, que generalmente afecta a la cara posterior y laterales del cuello. Puede extenderse a la cara, hombros, espalda, brazos y tórax. Se debe diferenciar escleredema de la fase inicial de edema de la esclerodermia sistémica, en la que generalmente está presente el fenómeno de Raynaud.<br>- <i>Tumores</i> : la obstrucción del flujo venoso en el cuello puede producir inflamación del tejido blando de la cabeza y el cuello. El síndrome de vena |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                           | <p>cava superior habitualmente está asociado con enrojecimiento (rubor) de la piel y puede ser secundario a un trombo o compresión por un proceso neoplásico. Los tumores de cabeza y cuello pueden dar lugar a inflamaciones localizadas.</p> <p>- <i>Síndrome Muckle-Wells</i>: se caracteriza por ataques periódicos de urticaria, fiebre, y dolores en extremidades, que se asocian con hipoacusia perceptiva progresiva y el desarrollo de amiloidosis renal.</p> <p>- <i>Queilitis granulomatosa de Miescher</i>: se presenta como episodios de AE recurrentes que llevan a un marcado aumento permanente de los labios. En algunos casos, el aumento de labios es acompañado de nódulos en el resto de la cavidad bucal o en las glándulas salivales y a veces también con parálisis del nervio facial (síndrome de Melkersson-Rosenthal).</p> <p><i>Trastornos del sistema endocrino</i>: el hipotiroidismo tiene varias características cutáneas, entre ellas, inflamación de la cara y los labios, piel fría y seca en la que puede haber una ausencia de pelo en el tercio externo de las cejas. El cabello es generalmente seco, áspero y quebradizo. El hipertiroidismo se puede presentar con mixedema pretibial.</p> <p>- <i>Enfermedades parasitarias</i>: la triquinosis puede presentarse con edema periorbital además de con otros síntomas como mialgias, dolor abdominal, diarrea y vómitos. Es causada por la <i>Trichinella spiralis</i>, que es adquirida por la ingestión de carne infectada cruda o poco cocinada. También se puede producir edema periorbital por la lombriz común del perro <i>Toxocara canis</i> y del gato <i>T. Catis</i>. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir nódulos subcutáneos, prurito, urticaria y erupción. El nematodo <i>Loa loa</i> es un parásito que causa loiasis, que se manifiesta con prurito, urticaria, y tumefacciones de Calabar. Las tumefacciones de Calabar son áreas localizadas de AE asociado a la migración de los gusanos adultos a través de los tejidos subcutáneos. Otros parásitos (por ejemplo, <i>Wuchereria bancrofti</i>) pueden dar lugar a una linfangitis, que puede presentarse con un edema inflamatorio crónico de las extremidades inferiores.</p> |
| <p>Farkas H, 2002 [56].</p> <p><b>P:</b> Pacientes pediátricos (2,5-15 años, 11 niños, 15 niñas) del Centro de AEH Húngaro registrados entre 1987 y 2000.</p> <p>N=26 (21 AEH-I, 5 AEH-II).</p> <p><b>D:</b> Cohorte.</p> | <p>La inflamación edematosa no estaba acompañada con picor pero producía una desagradable sensación de distensión en la zona implicada. En 8 de los 9 niños (89%) que sufren ataques agudos se observó, antes y durante los ataques, erupciones en la piel no pruriginosas (eritema marginado). Se identificó traumatismo como factor precipitante en 20 niños (77%), siendo la infección de las vías respiratorias superiores otro factor importante (50%).</p> <p>En todos los ataques abdominales se observó ascitis, y se detectó edema de la pared intestinal en el 80% de los pacientes (mediante ecografía). El líquido libre peritoneal y edema de la pared intestinal son pistas de gran valor para distinguir mediante ecografía ataques de AEH de otras patologías comunes relacionadas con la formación de ascitis (inflamación intra-abdominal, enfermedades autoinmunes, tumores, etc.).</p> <p>Cuando se han descartado todos los otros trastornos abdominales agudos, se debe administrar concentrado de INH-C1a pacientes afebriles sin anomalías en parámetros de laboratorio, y en particular a los pacientes con AEH conocido. La mejoría o la falta de alivio de los síntomas confirma o refuta la sospecha diagnóstica.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Frigas E, 2002 [1].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AE.</p> <p><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                                                                                                                   | <p>El AE suele afectar a las capas más profundas de la piel de la cara y las extremidades, pero puede afectar a cualquier área. El AE de la piel produce una induración, con márgenes mal definidos. La piel está inflamada, sensible y caliente. Con frecuencia está presente una sensación de quemazón, pero el prurito suele ser poco común. A veces, un trauma físico o el estrés pueden ser el factor desencadenante.</p> <p>Un AE en la pared intestinal puede producir anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, varios grados de obstrucción intestinal y ascitis. Dado que el AE intestinal o de cualquier otro órgano intra-abdominal puede ocurrir independientemente de la afectación cutánea, los médicos de urgencias que evalúan a los pacientes con dolor abdominal recurrente deberían incluir AE en el diagnóstico diferencial.</p> <p>La fiebre y la leucocitosis son inusuales. Se han descrito casos de AE cerebral que producen migraña y ataques isquémicos transitorios. Aunque la mayoría de los casos de AE por IECAs se producen durante la primera semana de tratamiento, se han producido casos después de varios años de tratamiento, y raramente se produce afectación laríngea.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



| <b>Autor, año.<br/>Población (P)<br/>Diseño (D)</b>                                                                                                                                   | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                       | Por lo general, los síntomas de AEH aparecen en las primeras dos décadas de vida y los de AEA después de la cuarta década.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Palmer GW, 2002 [41].<br><b>P:</b> Embarazadas con AEH.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                                                         | Revisión no sistemática sobre alteraciones inmunológicas en el embarazo donde el AEH es una pequeña parte de los temas tratados.<br>El efecto del embarazo sobre el AEH es muy variable, algunas pacientes mejoran y otras empeoran. Para algunas el periodo postparto es peligroso.<br>En los ataques agudos hay que hacer diagnóstico diferencial con complicaciones del embarazo y con otras patologías no relacionadas con ninguna de las dos.<br>Se comentan algunos aspectos del AEH pero no se tratan en profundidad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Schmidt TD, 2002 [47].<br><b>P:</b> AE en pacientes con IECA.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                                                   | La prevalencia de AE en consumidores de IECAs es de 0,1-0,2%. La revisión incluye 14 estudios y 15 pacientes con crisis de AE ocasionados por la utilización de IECAs. Predominio en mujeres (14/15). La forma de presentación habitual es la abdominal (dolor, vómitos, diarrea), sin asociación orofaríngea. Los signos clínicos: engrosamiento y edema de intestino delgado en la TC, ascitis y leucocitosis (no hay fiebre ni signos de irritación peritoneal). La mayoría de los pacientes presentan síntomas a las 24 - 48 h de haber comenzado un IECA, aunque 1 paciente los presentó a los 6 meses.<br>El diagnóstico AE inducido por IECAs puede ser difícil si no se piensa en él, su diagnóstico diferencial hay que hacerlo con la enfermedad inflamatoria intestinal, isquemia intestinal, vasculitis, infección, obstrucción mecánica, trastorno linfoproliferativo, AEH y AEA.<br>No hay pruebas diagnósticas específicas de AE por IECAs. Se debe sospechar ante un paciente que consume IECAs y que presenta súbitamente dolor abdominal y engrosamiento del intestino delgado y sin otra causa evidente. Ante la sospecha de AE por IECAs se debe retirar el fármaco.                                                                  |
| Bork K, 2003 [22,23].<br><b>P:</b> Pacientes del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) entre 1973 y 2001. N=123 (117 AEH-I, 6 AEH-II).<br><b>D:</b> Cohorte. | La información clínica se obtuvo de los médicos de urgencias, los hospitales involucrados, informes de los médicos generales, y los pacientes y sus familiares.<br>Sesenta y un pacientes sufren un total de 596 episodios de edema laríngeo.<br>Los signos clínicos fueron disfagia, sensación de un bulto o de opresión en la garganta, cambios en la voz (incluyendo ronquera y aspereza) y disnea. La mayoría de los pacientes con edema de laringe avanzado también presentaban miedo a la asfixia y afonía.<br>Antes del edema laríngeo, en 83 episodios aparece edema facial y en 1 inflamación cutánea en el cuello. Tres episodios están asociados con una crisis de AE intestinal.<br>En 15 (2,5%) episodios el AE se producen después de traumatismo directo (10 cirugía dental, 5 anestesia general con intubación), y 10 (1,7%) después de traumatismo indirecto (e.g., inflamación del labio por traumatismo). Los otros 571 (95,8%) episodios de edema laríngeo se producen espontáneamente, sin ningún desencadenante externo.<br>Un niño de 9 años con deficiencia de INH-C1 conocida murió de asfixia 20 min después de la aparición de un edema laríngeo. El niño no había presentado síntomas clínicos de AEH antes del evento fatal. |
| Circadi M, 2003 [30].<br><b>P:</b> Pacientes con deficiencia adquirida de INH-C1 (N=23).<br><b>D:</b> Serie de casos.                                                                 | La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 8 años (rango, 1 - 24 años).<br>La mediana de edad al inicio de AE fue de 57 años (39-75 años). Todos los pacientes tenían la función de INH-C1 y C4 por debajo del 50% de lo normal. C1q estaba reducido en 17 pacientes y los autoanticuerpos contra de INH-C1 estaban presentes en 17 pacientes.<br>Las enfermedades asociadas en la última visita de seguimiento fueron: linfoma no Hodgkin (3 pacientes), leucemia linfocítica crónica (1 paciente), cáncer de mama (1 paciente), gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) (13 pacientes). En 4 pacientes no se pudo demostrar ninguna condición patológica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nzeaco UC, 2003 [40].                                                                                                                                                                 | Paciente con crisis recurrentes (2 veces en semana) de dolor abdominal con náuseas y vómitos, típicamente nocturnas y que se resuelven en 4 h. En                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P:</b> Paciente con AEH-II.<br><b>D:</b> Descripción de un caso.                                                                                 | ecografía aparece una pequeña cantidad de líquido en cuadrante inferior derecho del abdomen. En laparotomía exploratoria apéndice, intestino delgado y grueso son normales. El análisis del líquido muestra una ligera neutrofilia y el cultivo es normal. No se encuentran otras anomalías. Otros parámetros analíticos (hemograma, VSG, bioquímica hepática, bilirrubina, electrolitos, anticuerpos antinucleares,...) fueron normales. El INH-C1 era normal sin embargo su actividad estaba disminuida en 2 muestras repetidas con diferencia de 7 días (19% y 30% de lo normal, respectivamente). Los valores del complemento (C4 y C1q) también eran normales. Aunque no había antecedentes familiares de ataques de AEH, los análisis de los familiares mostraron que el padre presentaba igualmente una disminución de la función de INH-C1 con valores en suero normales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Boxill XD, 2004 [20].<br><b>P:</b> Pacientes con AE.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                          | Los autores dan una visión general de la presentación aguda y el tratamiento precoz de AE en otorrinolaringología. El AE en su fase aguda se presenta como edema que cursa sin dolor, sin prurito, sin picor, que típicamente afecta a la cara, los labios, el suelo de la boca, la mucosa bucal, la lengua, la úvula, el paladar y la laringe. Puede producir disfagia, ronquera, disnea, estridor y estertores. La inflamación habitualmente aparece de repente y el tiempo medio es de 10 h. Los AE producidos por IECAs normalmente se producen dentro de las siguientes 48 h desde la primera dosis, sin embargo se pueden presentar hasta 28 días después de iniciar el tratamiento. El AE típicamente afecta a la piel y a las paredes de las vísceras huecas así como al parénquima de órganos sólidos. Cuando el edema afecta a las paredes del tracto respiratorio produce edema oral y laríngeo que puede conducir a una obstrucción respiratoria y la muerte. El AE gastrointestinal puede no ser diagnosticado durante años a pesar de acudir el paciente al hospital en repetidas ocasiones. Las lesiones pueden ser aisladas o múltiples y afectar tanto a la piel como a la mucosa. La inflamación tiende a aparecer de repente y resolverse en las siguientes 48 a 72 h, aunque puede persistir hasta una semana.<br><b>Diagnóstico diferencial</b><br>El mayor dilema es diferenciar entre AE y urticaria. La urticaria cursa con prurito, las lesiones están calientes, responde bien a esteroides y antihistamínicos y se asocia con broncoespasmo. El AE cursa sin prurito, la temperatura es normal, respuesta pobre a esteroides y antihistamínicos y se asocia con síntomas gastrointestinales y en otras vísceras. |
| Roche O, 2005 [45].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH (417 tipo I, 28 tipo II).<br><b>D:</b> Registro de pacientes.                                    | La prevalencia mínima en España es 1,09 por 100.000 habitantes. El 13,7% de los pacientes son asintomáticos. La edad media a la que comienzan los síntomas clínicos es $12,6 \pm 10,5$ años (rango, 0 - 65 años). La edad media a la que se realiza el diagnóstico es $24,9 \pm 17,6$ años (0-75 años). El tiempo medio que transcurre desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico es 13,1 años. Dadas las deficiencias en el diagnóstico la prevalencia podría ser mayor.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gompels MM, 2005 [51].<br><b>P:</b> AE por deficiencia de INH-C1.<br><b>D:</b> Consenso basado en opinión de expertos y en la literatura publicada. | Consenso realizado en el Reino Unido sobre el diagnóstico, el tratamiento y el control de la deficiencia de INH-C1. El diagnóstico de una deficiencia de INH-C1 se sospecha por la historia de crisis recurrentes de AE y de dolor abdominal. Los síntomas consisten en edema recurrente circunscrito no pruriginoso que no deja fovea. El dolor periférico no es habitualmente una característica, a menos que la tumefacción se produzca en zonas de presión o donde el tejido subcutáneo sea escaso. El edema puede afectar prácticamente a cualquier parte del tegumento, pero es más frecuente en las extremidades. Los episodios de tumefacción también pueden afectar a las vías respiratorias altas, incluidas la lengua, la faringe y la laringe, lo que contribuye al 15-33% de la mortalidad por la enfermedad que se ha publicado en la literatura. El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son los síntomas dominantes aproximadamente en el 25% de todos los pacientes y son el resultado de la constricción de la pared intestinal y el edema mesentérico. La urticaria no es una característica de la deficiencia de INH-C1, aunque se ha descrito un eritema prodrómico hasta en el 25% de los casos cuyo cuadro puede confundirse con urticaria.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                         | <p>Clásicamente, el edema y la tumefacción se desarrollan gradualmente durante varias horas, aumentando lentamente durante 12-36 h y remitiendo después de 2-5 días. No obstante, los pacientes pueden tener crisis abdominales con un dolor de inicio muy brusco e intenso y sin edema visible. En algunos pacientes pueden aparecer crisis de tumefacción cada semana, mientras que en otros se presentan sólo una o dos veces al año.</p> <p>El AE puede precipitarse por traumatismos tisulares leves, como los que produce el dentista (que parece ser la causa hasta en el 50% de todos los casos, algunos fármacos como los estrógenos o IECAs, el estrés emocional o la infección.</p> <p>Las crisis agudas de dolor abdominal simulan una urgencia quirúrgica y, antes de establecer el diagnóstico de AEH, los pacientes se someten innecesariamente a una apendicetomía o una laparotomía exploratoria. Los estudios con bario realizados durante la crisis aguda muestran un edema submucoso masivo con espículas y engrosamiento o borramiento de los pliegues. La afectación gastrointestinal parece ser segmentaria y transitoria con reversión a la normalidad tras varios días de crisis. En una publicación sobre la endoscopia realizada durante una crisis aguda de la deficiencia de INH-C1 se describió la mucosa gástrica como difusamente enrojecida y edematosa, con superficie mucosa haciendo protrusión en las zonas afectadas simulando la presencia de un tumor submucoso. El estudio histológico de la zona protruyente apenas muestra una infiltración moderada de las células inflamatorias de la lámina propia. Estos resultados son relativamente inespecíficos, la respuesta al tratamiento con concentrado de INH-C1 puede ser la única forma de diferenciar una afección quirúrgica de una crisis aguda de la deficiencia de INH-C1.</p> <p>No se hace búsqueda sistemática de literatura científica.</p> |
| Kaplan AP, 2005 [36].<br><b>P:</b> Pacientes con AE.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                              | <p><b>Características diferenciales de los AE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>AE por IECAs</i>: ocurre en el 0,1%.0,2% de pacientes en tratamiento con IECAs, siendo la causa más frecuente de AE agudo en los servicios de urgencia (17%-38%), en un 20% hay compromiso vital (orofaríngeo), aunque también puede tener otras presentaciones (abdominal, cutáneo,...). No se asocia con la edad o el sexo ni con la dosis.</li> <li>- <i>AEH</i>: afecta a 1:50.000 personas. No hay asociación con el sexo en los tipos I y II. El tipo III ocurre sólo en mujeres. Entre los factores precipitantes se encuentran intervenciones dentales, estrés, ejercicio intenso, consumo de alcohol y factores hormonales. Los IECAs y los estrógenos están contraindicados. Pueden presentar pródromos sin urticaria. Las localizaciones cutáneas más frecuentes son la cara, manos, brazos, piernas, genitales y nalgas, y permanece durante 3-4 días. Es frecuente la afectación orofaríngea, el 10% de los pacientes han requerido intubación o traqueotomía alguna vez. La afectación abdominal es también frecuente. En urgencias se puede descartar mediante la determinación del nivel de C4 en plasma, que raramente está por encima del 50% de lo normal en los pacientes con AEH. Los valores normales excluyen AEH pero no son específicos de AEH.</li> <li>- <i>AEA</i>: la forma adquirida es clínicamente idéntica a la hereditaria y ha sido descrita en pacientes con linfoma, trastornos del tejido conectivo, lupus, carcinoma, gammapatía monoclonal,....</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sarkar P, 2005 [18].<br><b>P:</b> Tres pacientes en tratamiento con IECAs y crisis de AE.<br><b>D:</b> Descripción de 3 casos clínicos. | <p>Tres pacientes en tratamiento con IECAs presentaron crisis de AE con afectación de las vías aéreas. En dos casos hubo una intervención quirúrgica con intubación como factor precipitante, en el tercer caso el factor precipitante fue la inhalación de productos químicos relacionados con la pintura. La obesidad, tabaco, cirugías y tos inducida por IECAs pueden ser factor de riesgo para AE en los pacientes en tratamiento con IECAs. En ninguno de los casos el tratamiento con IECAs fue de inicio reciente.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Beltrami L, 2006 [19].                                                                                                                  | <p>Los AE cutáneos inducidos por IECAs son no pruriginosos, no dolorosos y no eritematosos. Por lo general, implican a los labios y la lengua (85%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>P:</b> AE por IECAs.</p> <p><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>de pacientes), tienden a resolverse en 48 h, pero en ocasiones puede durar más tiempo. Cuando la cavidad oral se ve afectada, el AE puede progresar a asfixia que puede poner en peligro la vida del paciente. Aunque con menos frecuencia que en el AE debido a la deficiencia del INH-C1, puede involucrar a la mucosa gastrointestinal produciendo episodios recurrentes de dolor abdominal, que frecuentemente están acompañados de diarrea, náuseas y vómitos. En casos muy raros, este cuadro clínico puede incluso ser la única manifestación. El diagnóstico es difícil de alcanzar, y los pacientes pueden someterse a procedimientos invasivos e incluso quirúrgicos que se podrían evitar si el médico reconociera la asociación y retirara de inmediato el tratamiento. Los médicos a menudo no reconocen la asociación entre IECA y AE debido a que el tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de AE puede ser extremadamente largo y la recurrencia inconstante difiere de la observada en reacciones alérgicas a fármacos o en hipersensibilidad no alérgica. En la lista de casos de los autores, la duración del tratamiento con IECAs en el inicio de AE fue de 1 día a 8 años con una mediana de 6 meses. En la práctica clínica, el AE por IECA suele diagnosticarse después de varios episodios. La mayoría de los médicos todavía no son conscientes de las peculiaridades de este efecto secundario y, a menudo el paciente se encuentra falsamente etiquetado como alérgico a otros medicamentos o alimentos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Bork K, 2006 [24].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AEH del Servicio de dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania). Datos de 209 pacientes (196 con AEH-I y 13 con AEH-II), con edad media <math>40,4 \pm 17,8</math> años y un 39,2% de varones.</p> <p><b>D:</b> Estudio observacional retrospectivo, con cuestionarios estandarizados.</p> | <p>La media de edad de inicio de la enfermedad fue <math>11,2 \pm 7,7</math> (rango, 1 - 40) años. El 75,6% tuvieron ataques recurrentes sin intervalos libres de síntomas mayores de 12 meses. La tercera parte de los que pasaron temporadas de más de 12 meses sin síntomas, estaban tomando medicación profiláctica. Se analizaron un total de 131.110 episodios.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Edema cutáneo:</i> el 96% de los pacientes tuvieron episodios de edema cutáneo en alguna ocasión, el 4% que no los tuvieron eran niños o adolescentes (5 - 16 años). Del total de los 131.110 episodios un 50% afectaron a la piel (45,1% en extremidades, 2,1% en genitales, 1,6% en cara y 0,9% en tronco o cuello).</li> <li>- <i>Intestinal:</i> el 93,3% de los pacientes presentaron ataques abdominales. De los 131.110 episodios en un 48% hubo afectación intestinal.</li> <li>- <i>Edema laríngeo:</i> se considera edema laríngeo cuando hay cambios en la voz asociados con disnea y miedo de asfixia; la mayor parte sienten también sensación de masa y de estrechamiento en la garganta y disfagia. Ocurrieron, alguna vez, en el 51,7% de los pacientes. De los 131.110 episodios en un 0,9% hubo edema laríngeo (0,6% aislado, 0,16% con participación de la úvula y/o velo del paladar y 0,19% con edema en la lengua).</li> <li>- <i>Edema de úvula o velo del paladar:</i> el 21,1% de los pacientes presentó edema de úvula o de paladar. De los 131.110 episodios en un 0,6% hubo edema de úvula o de paladar (0,45% aislado y 0,16% con participación laríngea).</li> <li>- <i>Inflamación de lengua:</i> el 12,4% de los pacientes presentó inflamación de la lengua. De los 131.110 episodios en un 0,3% hubo inflamación de la lengua (0,08% aislados y 0,19% con edema laríngeo).</li> <li>- <i>Afectación cerebral:</i> el 8,6% de los pacientes presentó cefaleas intensas alguna vez. De los 131.110 episodios en 862 (0,7%) hubo afectación cerebral (cefalea). Las cefaleas no se asociaron con otras localizaciones y duraron entre 4 h y 4 días. Clínicamente se caracterizaron por sensación de opresión en la cabeza y/o en los ojos, trastornos visuales (visión borrosa, diplopía, problemas para enfocar o estrechamiento del campo visual); algún paciente presentó mareos, vómitos, trastorno del equilibrio, desorientación y disminución de la capacidad mental. Ninguno presentó fotofobia, hipersensibilidad al ruido o episodio de poliuria tras el dolor de cabeza. La utilización de concentrado de INH-C1 fue efectiva en menos de 1 hora en los 134 episodios tratados.</li> <li>- <i>Vejiga urinaria/uretra:</i> el 8,7% de los pacientes presentó afectación de vejiga y/o uretra. De los 131.110 episodios en 370 (0,28%) hubo afectación de vías urinarias (retención urinaria, disuria,...), que se prolongó entre 1 y 3 días y no estuvo asociada a ataques abdominales. No hubo hallazgos patológicos en los análisis urinarios. La utilización de concentrado de INH-C1 fue efectiva en menos de 1 hora en los 60 episodios tratados.</li> <li>- <i>Inflamación muscular:</i> el 4,7% de los pacientes en 461 episodios (0,35% del total de episodios) presentó induración e inflamación muscular</li> </ul> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bork K, 2006 [25].<br>P: Pacientes del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) entre 1973 y 2004. N=177 (168 AEH-I, 9 AEH-II).<br>D: Cohorte. | <p>dolorosa, con mayor frecuencia en la región dorsal, y rara vez en nuca, hombro, antebrazo y pectorales. No se acompañó de afectación a otro nivel. La utilización de concentrado de INH-C1 fue efectiva en menos de 1 hora en los 3 episodios tratados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Afectación de articulación de hombro o cadera</i>: el 1,9% de los pacientes presentó afectación unilateral de la articulación de hombro o cadera en el 0,04% de los 131.110 episodios, casi siempre acompañando a afectación de la piel de hombro o muslo.</li> <li>- <i>Opresión y dolor precordial</i>: el 5,2% de los pacientes presentaron episodios de dolor y opresión precordial en el 0,20% de los 131.110 episodios, con duración entre 1-2 días. No hubo hallazgos radiológicos ni electrocardiográficos de afectación coronaria. La utilización de concentrado de INH-C1 fue efectiva en menos de 1 hora en los 55 episodios tratados.</li> <li>- <i>Afectación renal</i>: el 3,8% de los pacientes presentaron dolor renal en el 0,10% de los 131.110 episodios, con duración entre 1 y 4 días. No se encontró cálculos renales. La utilización de concentrado de INH-C1 fue efectiva en menos de 2 h en los 67 episodios tratados.</li> <li>- <i>Afectación en esófago</i>: el 1,9% de los pacientes presentaron dolor esofágico y disfagia en el 0,05% de los 131.110 episodios, con duración entre 1-2 días. En las dos terceras partes se asoció con dolor abdominal. La utilización de concentrado de INH-C1 fue efectiva en menos de 2 h en los 5 episodios tratados.</li> </ul> <p>En toda la muestra, la media de episodios en mujeres fue significativamente mayor que en hombres (24 vs 20; <math>p&lt;0,02</math>). El grupo de inicio de los episodios en edad precoz (<math>&lt;5</math> años) tiene significativamente más episodios por año que el grupo que inició después de los 15 años (<math>p&lt;0,001</math>). La severidad de los síntomas entre dos miembros afectados de una misma familia, puede variar considerablemente.</p> <p><b>Estudio retrospectivo:</b> Datos obtenidos mediante entrevista. Se excluyen los ataques que se producen después de iniciar tratamientos específicos (concentrado de INH-C1, PFC, andrógenos atenuados o ácido tranexámico).</p> <p>En 153 pacientes se registraron un total de 33.671 ataques abdominales no tratados. La edad media del primer ataque abdominal fue <math>14,1 \pm 10,1</math> años (rango, 1 - 59 años). La mayoría de los pacientes tuvieron su primer ataque abdominal en las dos primeras décadas de la vida, comenzando habitualmente en la infancia o la pubertad. Sin embargo, 8 pacientes experimentaron su primer ataque después de los 30 años. En 43 (28,1%) pacientes los ataques abdominales se inician antes de haber tenido nunca edema cutáneo. En estos pacientes, el intervalo de tiempo promedio entre el inicio de los ataques abdominales y la primera aparición de inflamación cutánea fue de <math>8,4 \pm 5,9</math> años (1 - 33 años). En 15 pacientes, pasaron más de 10 años.</p> <p>En 151 pacientes se clasificaron los ataques abdominales como dolor con retortijones o de cólico. La media de dolor máximo de todos los ataques en una escala de 1 a 10 fue de 8,4. Los ataques fueron acompañados de vómitos en los ataques (en 24.696 [73,3%] ataques de 133 [86,9%] pacientes), diarrea (en 13.682 [40,6%] ataques de 98 [64,1%] pacientes), y síntomas de hipotensión como mareo y vértigo (en 30.608 [90,0%] ataques de 149 [97,4%] pacientes). En casi todos los pacientes los vómitos y la diarrea comenzaban al mismo tiempo. Se documentó ascitis en 305 ataques de 47 pacientes que buscaron atención médica. En 298 ataques la ascitis fue diagnosticada por ecografía y en 2 ataques por TAC. En cinco ataques, la ascitis se observó durante laparotomía. En un único paciente se documentó ascitis en 60 ataques.</p> <p>Síntomas menos frecuentes y complicaciones: 1) Colapso circulatorio y shock debido a hipovolemia: 1.468 (4,4%) ataques en 61 (39,9%) pacientes. En todos los episodios los pacientes se cayeron al suelo. De 739 (2,2%) de estos colapsos en 41 (26,8%) pacientes fueron acompañados por pérdida de conciencia y por lo general duraban de segundos a minutos; 2) Dolor abdominal permanente sin retortijones: un paciente en 168 ataques tuvo dolor permanente en todos los ataques. Otro paciente tuvo 22 ataques con dolor intermitente tipo cólico y 34 ataques con dolor permanente. Un tercer paciente informó dolor permanente durante sus 160 ataques; 3) Disuria: 8 pacientes refirieron disuria durante 1744/2.249 (78%) de sus ataques; 4) Diarrea hemorrágica: Dos pacientes con deposiciones acuosas informaron que fue ligeramente hemorrágica en dos de sus ataques; 5)</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frank MM, 2006 [33].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática. | <p>Tetania: en 256/1. 678 ataques de 6 pacientes; 6) Invaginación intestinal: en un paciente de 39 años, fue intervenido quirúrgicamente.</p> <p><b>Estudio prospectivo</b> (24 meses de seguimiento): Los pacientes son entrevistados telefónicamente inmediatamente después de cada ataque. Los pacientes no utilizan tratamiento específico para AEH durante sus ataques (N=23). En total sufren un total de 169 ataques. Duración media: 3,3 días (1 - 6 días). La duración no aumenta con la gravedad.</p> <p>- <i>Fase 0 (Prefase)</i>: anterior a síntomas abdominales. La duración media fue de <math>18,9 \pm 14,2</math> h. Síntomas y signos: cansancio (47,8% de pacientes), irritabilidad (43,5%), eritema marginado (30,4%), sensibilidad al ruido (30,4%), hambre (26,1%), náuseas (21,7%), agresividad (17,4%). Los síntomas variaron entre pacientes, pero se mantuvieron constante dentro de cada individuo. Fueron más comunes en los ataques más intensos.</p> <p>- <i>Fase 1 (fase abdominal “temprana”)</i>: síntomas abdominales sin retortijones y sin dolor que precede al 100% de los ataques de dolor abdominal. Duración media: 3,3 h (0,75-24 h). Síntomas: distensión abdominal (91,3%), sensación de pesadez en el estómago (43,5%), sensación de saciedad (39,1%), náuseas (13%). Dos pacientes tenían dolor epigástrico sin retortijones y uno en la espalda, que podría ser claramente separado del dolor abdominal tipo cólico, característico del posterior ataque de dolor abdominal (fase 2-4). De nuevo, hubo variaciones en los patrones de síntomas entre pacientes, pero no en cada individuo.</p> <p>- <i>Fase 2 (“crescendo”)</i>: todos los pacientes informaron un inicio de dolor leve tipo cólico con aumento de la gravedad en este período. Duración media: 2,4 h (0,5-18 h). Los síntomas abdominales previos (fase 1) persistieron durante este período.</p> <p>- <i>Fase 3 (“máxima”)</i>: dolor abdominal con retortijones o tipo cólico. Duración media: 23,5 h (0,5-60 h). El dolor se describe como grave a insoportable (puntuación 8-10) en 118/169 ataques (70%) en 20/23 pacientes (87%). Cuatro mujeres informaron de que los dolores cólicos de sus 19 ataques graves eran peores que los de dar a luz. Los 20 pacientes con ataques severos informaron que tenían que inclinarse o “hacerse un ovillo” para lograr algún alivio del dolor. Nueve de los pacientes informaron de que gritaron en voz alta debido a la intensidad del dolor durante 38 de sus ataques. Dos pacientes utilizan antiespasmódicos (butilescopolamina) durante cinco ataques, pero no fueron efectivos. Aunque el dolor fue el síntoma predominante en esta fase, se produjeron otros síntomas gastrointestinales y circulatorios: vómitos (78% pacientes y 70% de ataques; en promedio 10,3 veces durante sus ataques), diarrea (65% pacientes; deposiciones acuosas o pastosas con una frecuencia media de 7,3 por ataque), alteraciones del sistema circulatorio (91% pacientes y 91% de los ataques; las quejas más frecuentes fueron aturdimiento, mareos, marcha inestable y sudores fríos; 16 pacientes experimentaron un colapso del sistema circulatorio y se cayeron al suelo, 7 con pérdida de conciencia de segundos a minutos).</p> <p>- <i>Fase 4 (“decrecendo”)</i>: la disminución de síntomas tiene una duración media de 45,0 h (12-84 h) hasta la resolución completa de los síntomas. Todos los pacientes necesitaron reposo en cama (92,3% de los ataques). Se realizó ecografía en 8 ataques de 4 pacientes, observándose ascitis en todos. En otro paciente se observó ascitis durante una laparotomía exploratoria.</p> <p>Elevado riesgo de sesgo de recuerdo en la parte retrospectiva del estudio.</p> <p>Visión general del AEH y su manejo en Estados Unidos.</p> <p>El AEH se caracteriza por inflamación episódica esporádica, generalmente de las manos y los pies, pero a veces de los genitales, cara, lengua, y la laringe. Se describe como edema musculoso, sin fovea. La inflamación no se asocia a dolor, aunque solo con la pérdida de flexibilidad de los tejidos puede causar alguna molestia, si involucra a los tejidos alrededor de una articulación. Los pacientes suelen tener también episodios de inflamación de la pared del intestino que ocasiona dolor abdominal severo. El dolor abdominal es a menudo espasmódico más que constante y presumiblemente aumenta con cada onda peristáltica, lo que sugiere que hay un elemento de obstrucción intestinal asociada con los ataques. En muchos pacientes los vómitos son una característica regular del episodio, especialmente al</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jiménez Saab N, 2006 [35].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Presentación de un caso y revisión no sistemática. | <p>principio del ataque. Los pacientes pueden tener estreñimiento asociado con un ataque, pero esto no es constante y a veces se observa diarrea. En el examen físico del abdomen a menudo tiene pocos sonidos intestinales a la altura de un ataque abdominal, pero esto tampoco es constante, y se pueden escuchar ráfagas de sonidos intestinales.</p> <p>Muchos hombres describen episodios de inflamación en el área genital (testículos y pene). En general, la inflamación, aunque a veces incómodo, no amenaza la vida del paciente, excepto cuando implica a la vía respiratoria, que puede conducir a la asfixia y la muerte.</p> <p>En el paciente medio, los ataques se vuelven más graves durante un día y medio y tardan otro día y medio en desaparecer, pero hay muchas excepciones a esta regla. Hay pacientes cuyos ataques suelen durar menos de 24 h, y hay pacientes cuyos ataques de dolor abdominal duran 4 o 5 días y sus ataques periféricos duran hasta 9 días.</p> <p>Los ataques de AE son a menudo precedidos por un pródromo. A veces el pródromo consta de una sensación de hormigueo en la zona donde comenzará el ataque durante aproximadamente una hora antes del ataque. Sin embargo, algunos casos raros no tienen pródromos y algunos los tienen hasta 24 h antes de la aparición del ataque. Al inicio de un ataque, algunos pacientes tienen eritema marginado, que a menudo se describen como círculos rojos en la piel. Esta erupción es no pruriginosa y sin relieve, y puede pasar desapercibida al paciente si está en un lugar no visible para él. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen eritema marginado en el momento de un ataque.</p> <p>Aunque los ataques son esporádicos y no suelen tener una causa de inicio clara, muchos pacientes observan que la presión a menudo provoca un ataque (e.g., al usar tijeras o una cortadora de césped eléctrica). Una segunda causa desencadenante es el estrés emocional.</p> <p>Los ataques suelen comenzar en la infancia, pero pueden comenzar a cualquier edad. Hay pacientes con AEH cuyos ataques comenzaron a los 90 años. Al parecer, la anormalidad bioquímica ha estado presente durante toda su vida y algo provoca la aparición repentina de ataques de AEH a edad avanzada. A menudo la iniciación del uso de IECAs es el evento que activa la enfermedad.</p> <p>Se supone que los ataques tienen la misma gravedad y frecuencia en los hombres y en las mujeres por tratarse de una enfermedad hereditaria autosómica dominante, en experiencia de los autores en los últimos años han notado un predominio de mujeres. Esto puede representar un sesgo de selección, pero puede ser un reflejo de la influencia hormonal en la gravedad de la enfermedad. Desde el principio, los autores han observado que los estrógenos causan un incremento en la frecuencia y la gravedad de los ataques. Algunas mujeres son muy sensibles a los estrógenos, y muy pequeñas cantidades de estrógeno para aliviar los síntomas de la menopausia pueden ser suficientes para aumentar la frecuencia y la gravedad de los ataques. Muchas mujeres notan que la frecuencia de los ataques es mayor en la menstruación.</p> <p>A partir de esta revisión, los autores elaboran unos criterios diagnósticos.</p> <p><b>Criterios diagnósticos de AEH</b></p> <p>-Criterios clínicos:</p> <p>+Mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*AE no inflamatorio, limitado, sin urticaria, recurrente y que puede durar &gt; 12 h.</li> <li>*Dolor abdominal recurrente, sin causa etiológica aparente, de duración aproximada de 6 h.</li> <li>*Edema laríngeo recurrente.</li> </ul> <p>+Menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Antecedente familiar de AE recurrente, dolor abdominal o edema laríngeo.</li> </ul> <p>-Criterio de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Concentración de INH-C1 &lt; 50%, en dos determinaciones separadas, en condiciones normales, después del primer año.</li> <li>*Niveles de funcionalidad del INH-C1 &lt; 50%, en dos determinaciones separadas, en condiciones normales, después del primer año.</li> </ul> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | *Detección de mutación del gen del INH-C1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                    | El diagnóstico de AEH se realiza con un criterio mayor y uno de laboratorio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Longhurst HJ, 2006 [39].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.                                   | <p>Los ataques de AEH a menudo son precedidos por un pródromo, que puede comenzar con una sensación de tirantez o pinchazo en la piel, seguido de rash sin dolor y sin picor. Desencadenantes conocidos incluyen traumatismos y estrés emocional. Sin embargo, los ataques frecuentemente tienen lugar sin aviso y sin aparentes factores precipitantes. La edad de las primeras manifestaciones clínicas varía desde días hasta la vejez, sin embargo, dos tercios de los pacientes experimentan su primer ataque de AEH en la adolescencia.</p> <p>El AE puede desarrollarse en uno o varios órganos/áreas del cuerpo. Habitualmente se desarrolla en el tejido subcutáneo de labios, cara, tronco o genitales, pero comúnmente también afecta a las membranas mucosas del tracto gastrointestinal. Estos síntomas pueden imitar úlcera péptica, cólico biliar, apendicitis, abdomen agudo o una perforación intestinal, y a menudo es diagnosticado incorrectamente produciendo cirugías innecesarias. Las lesiones cutáneas son sin fóvea. El dolor abdominal agudo con náuseas y vómitos puede producirse aislado o de forma concurrente con AE cutáneo.</p> <p>El edema laríngeo típicamente ocurre si la cavidad oral es traumatizada, pero también puede ocurrir espontáneamente. La situación del paciente puede empeorar rápidamente después del evento desencadenante, con un tiempo entre el inicio de los síntomas y la completa obstrucción de la vía respiratoria de tan sólo 20 min, aunque la media es de 8 h.</p>                                                                                                                                                                                                  |
| Sachse MM, 2006 [14].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.                                      | <p>La mayoría de los pacientes con AEH tienen antecedentes personales o familiares de ataques recurrentes leves de AE o dolor abdominal. Una excepción importante son los pacientes con una mutación espontánea. Se ha encontrado que el AE se puede desencadenar por varios procedimientos quirúrgicos, embarazo, estrés mental, y medicamentos como estrógenos, IECAs y ARA II. El AEH puede también estar asociado con varias enfermedades autoinmunes incluyendo glomerulonefritis, síndrome de Sjögren, tiroiditis, y lupus eritematoso, así como algunas coagulopatías.</p> <p>En el 75% de los pacientes el primer signo es AE cutáneo en una extremidad. El edema tiende a ser recurrente, sin picor y no prurítico, afectando principalmente a las extremidades, los genitales y la cara. Hasta en un 25% de los pacientes se ha descrito eritema prodrómico. El 25% sufre síntomas gastrointestinales como calambres abdominales y náuseas. Los ataques de AE tienden a desarrollarse gradualmente a lo largo de 12 a 36 h. Es de destacar que hay informes de afectación de las vías respiratorias superiores a los 5 - 20 min del inicio. Mientras que los síntomas cutáneos pueden durar hasta 5 días, los gastrointestinales habitualmente remiten antes de 24 h.</p> <p><b>Diagnóstico diferencial</b></p> <p>La historia del paciente debe servir para descartar otras posibles causas, como el AE vibratorio o de presión. El médico también debe excluir las causas más comunes de AE alérgico agudo, como los medicamentos (por ejemplo, narcóticos, antibióticos, analgésicos no esteroideos, IECAs y ARA-II), aditivos y conservantes alimentarios, venenos de insectos y medios de contraste radiológicos.</p> |
| Tocornal FJ, 2006 [53].<br>P: Cinco pacientes (3 mujeres y 2 hombres) con AE por IECAs.<br>D: Revisión de 5 casos. | <p>El documento estudia 5 casos de AE por uso de IECAs.</p> <p>El AE por uso de IECAs suele aparecer al poco tiempo de uso del medicamento, pero también tras varios años de tratamiento, y recurrir en forma intermitente mientras se mantiene el uso de IECAs, sin un factor desencadenante preciso.</p> <p>El tiempo de administración de enalapril varió desde 5 mg hasta 10 mg al día cada 12 h. El tiempo de uso de enalapril hasta aparición de los síntomas fue de 1 a 96 meses. Todos presentaron edema lingual, en 2 de ellos hubo compromiso facial y labial, y en 1 caso edema laríngeo. Tuvieron entre 1 y 7 episodios previos al diagnóstico, en un paciente no se pudo determinar el número porque el paciente lo describió como algo recurrente, pero de poca intensidad. Tras la suspensión de enalapril, ninguno de ellos volvió a presentar AE.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Winters M, 2006 [54].<br><b>P:</b> Pacientes con AE.<br><b>D:</b> Guía de práctica clínica con búsqueda sistemática de la evidencia del periodo 1996-2006.                                 | <p>Guía de la <i>American Academy of Emergency Medicine</i>. Presenta un algoritmo para el diagnóstico y manejo, del AE con y sin urticaria. En la parte correspondiente al diagnóstico en urgencias del AE si urticaria, las recomendaciones son las siguientes:</p> <p><b>Buscar antecedentes de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicaciones: IECAs/ARA-II, AINEs o estrógenos.</li> <li>- AEH.</li> <li>- Deficiencia adquirida de INH-C1.</li> </ul> <p><b>Consideraciones diagnósticas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No están indicadas pruebas rutinarias de laboratorio.</li> <li>- Realizar NFL sólo en pacientes con: disnea, ronquera, odinofagia o irritación laríngea.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zingale L, 2006 [5].<br><b>P:</b> Pacientes con AE sin urticaria referidos al hospital San Giuseppe de Milan (N=929) desde enero de 1993 a diciembre de 2003.<br><b>D:</b> Serie de casos. | <p>De 929 pacientes con AE sin urticaria, el 61% fueron mujeres y la mediana de edad en la primera visita fue de 41 años. Únicamente en 776 pacientes (84%) se pudo completar el estudio, pudiendo clasificarse desde el punto de vista etiopatogénico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Con causa externa:</i> en el 16% hubo una causa externa (7,2% medicación, 5,8% alimentos, 1,3% ambos, 0,5% mordedura de insectos y 0,5% irritantes físicos).</li> <li>- <i>Con enfermedad asociada:</i> en el 7% se identificó una enfermedad autoinmune o infección.</li> <li>- <i>Tratamiento con IECAs:</i> en el 11% el paciente estaba en tratamiento con IECAs, la mediana de tiempo en tratamiento con IECAs fue de 12 meses, únicamente en 16/85 casos el AE apareció en el primer mes de tratamiento. En el 81% la localización fue en la cara, en 45% en lengua y cavidad oral, en el 20% en vías aéreas superiores, en el 17% cutáneo y en el 3%, intestinal. La mayoría mejoró al abandonar el tratamiento.</li> <li>- <i>Con diagnóstico de AEH:</i> en el 25% se diagnosticó AEH, de los que un 15% (28 pacientes) fue AEH-II. La mediana de edad en el diagnóstico fue 29 años (rango, 1 - 89 años). Presentó AE subcutáneo el 97%, intestinal el 78% y laríngeo el 37%.</li> <li>- <i>Con diagnóstico de AEA:</i> se diagnosticó AEA en el 1,8% con una mediana de edad en el diagnóstico fue 57,5 años (42 - 76 años). Todos presentaron edema cutáneo, el 50%, intestinal y el 64%, edema laríngeo. En la mitad de los casos había una enfermedad concomitante (gammapatía monoclonal o linfoma).</li> <li>- <i>Idiopáticos:</i> en el 38%, el examen físico y los test de laboratorio fueron normales, por lo que se consideraron como idiopáticos. De éstos, un 86% mejoró con antihistamínicos. En el 14% que no mejoró con antihistamínicos el ácido tranexámico fue efectivo o parcialmente efectivo para la crisis aguda en 11/40.</li> </ul> <p>El estudio aporta un algoritmo diagnóstico para AE sin urticaria.</p> |
| Bork K, 2007 [26].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH-III (Mainz, Alemania).<br><b>D:</b> Análisis de informes de casos clínicos retrospectivos mediante cuestionarios (1985-2006).            | <p>Este trabajo resalta las diferencias en el diagnóstico entre el AEH-III con el Tipo I y II.</p> <p>El AEH con INH-C1 normal (Tipo III) se diagnostica cuando se cumplen los criterios siguientes:</p> <p>a) AE recurrente de la piel y / o el tracto gastrointestinal y / o en otros órganos, sin urticaria crónica recurrente; b) 2 ó más miembros de la familia afectados; y c) valores normales de INH- C1 proteína y de su actividad.</p> <p><b>Diagnóstico diferencial Tipo III:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes tienen la proteína INH-C1y su actividad normal.</li> <li>- Sobre todo afecta a las mujeres.</li> <li>- Afectados &lt;10 años son pocos. Los síntomas clínicos comienzan en la edad adulta en mayor proporción que en el AEH causado por la deficiencia de C1-INH.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

---

**Autor, año.**  
**Población (P)**  
**Diseño (D)**

**Resultados**

- Hay más intervalos libres de síntomas durante el curso de la enfermedad.
- Los síntomas son menos frecuentes en comparación con AEH causado por deficiencia de C1-INH.
- Las inflamaciones faciales, principalmente del labio, son relativamente más frecuentes.
- La afectación de la lengua es mucho más frecuentemente: inflamación recurrente de la lengua se observa en muchos pacientes y es un síntoma cardinal de la enfermedad.
- Muchos pacientes sólo tienen inflamaciones de la piel.
- Muchos pacientes sólo tienen inflamaciones de la piel e inflamaciones recurrentes en lengua.
- Los ataques abdominales son menos frecuentes.
- La asfixia puede estar precedida y causada por una inflamación de la lengua.
- No hay eritema marginado, ya que es muy característico de AEH causado por la deficiencia de INH-C1.
- Se han observado hemorragias en el edema de la piel de pacientes con AEH y INH-C1 normal.

Edad: en la mayoría se inicia en la adolescencia o edad adulta (promedio:  $26,8 \pm 14,9$  años).

Aparición de síntomas clínicos: primera década de vida en 11 pacientes, segunda década en 60 pacientes, en la tercera década en 22 pacientes y más tarde en 45 pacientes.

Períodos libres de síntomas después de la aparición de síntomas clínicos: en el momento del registro 53 de 138 pacientes tenían episodios recurrentes de inflamación sin intervalos libres de síntomas de > 12 meses de duración. Ochenta y cinco de 138 pacientes tenían una media de 11,8 años libres de síntomas (desde 1 a 54 años). Tres pacientes recibieron tratamiento a largo plazo con ácido tranexámico o danazol y estaban asintomáticos durante ese tiempo. Los otros 82 de los 85 pacientes no recibieron ningún tratamiento a largo plazo, es decir, la etapa asintomática parte del curso natural de su enfermedad.

**Patrón espacial**

La inflamación cutánea, inflamación de la lengua, ataques de dolor abdominal, episodios de edema laríngeo, y episodios de edema faríngeo, incluyendo edema de la úvula son los síntomas cardinales de la enfermedad. Inflamación únicamente de la piel (N=33); inflamación de la piel y la lengua (N=23); Inflamación de la piel, la lengua y ataques abdominales (N=21); Inflamación de la piel y ataques abdominales" (N=18).

**Características de cada localización:**

- *Inflamación cutánea*: la mayoría de las inflamaciones faciales afectaron sólo a los labios. También se asociaron con un edema laríngeo.
- *Inflamación de la lengua*: la inflamación de la lengua llegó a su máximo después de 4 a 6 h y persistió durante 1 ó 2 días.
- *Ataques de dolor abdominal*: la mitad de los pacientes experimentaron ataques de dolor abdominal. La ecografía se realizó durante 21 ataques abdominales en 6 pacientes y siempre reveló ascitis transitoria. Cinco pacientes fueron sometidos a cirugía abdominal, por confusión con diagnóstico de apendicitis.
- *Edema laríngeo*: en 13 de 35 pacientes los edemas laríngeos fueron precedidos por inflamaciones de la lengua.
- *Edema uvular*: 1.490 episodios uvulares, 884 episodios (rango, 1 - 190) de 19 pacientes de forma aislada, en 554 episodios (1-200) de 11 pacientes hubo inflamación simultánea de la lengua, y en 52 episodios (1-25) de 6 pacientes un edema laríngeo.
- *Edema de otros órganos*: dos mujeres presentaron 52 y 49 episodios de esófago, respectivamente. Con dolor severo en la región del esófago. Durante la deglución, dolor a través de todo el esófago junto con el alimento ingerido. Los episodios duraban 1 o 2 días. Una mujer tuvo un edema recurrente uretral con disuria, la micción no fue posible durante 48 h. Un paciente había sospecha edema cerebral con dolores de cabeza agudos asociados con una papila ahogada. Otro paciente tuvo un episodio de edema masivo del bazo, que duró 3 días y fue verificada por ecografía. Los 23 pacientes de 6 familias que tenían una mutación del factor XII demostraron los mismos síntomas clínicos como se ve en toda la serie de

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farkas H, 2007 [32].<br><b>P:</b> Pacientes pediátricos con AEH.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                                                                                                                               | <p>pacientes con AEH y normal INH-C1.</p> <p>Los primeros síntomas de AEH aparecen durante la primera década de la vida en el 50% de los pacientes, durante la segunda década en el 35%, y después de 20 años de edad en el 15% restante. A pesar de que la edad media de la aparición de síntomas es de 8 a 12 años, puede ser en el primer año de vida.</p> <p>- <i>Edema subcutáneo:</i> el AE subcutáneo desarrollado en AEH es circunscrito, no pruriginoso y no eritematoso. No está acompañada de urticaria. Se observa con mayor frecuencia en las extremidades (45%) pero también puede desarrollarse en la cara, el cuello, los genitales, y el tronco. Se resuelve espontáneamente, por lo general en 2 a 4 días. Los factores desencadenantes más comunes en los niños son traumatismos mecánicos e infección de las vías respiratorias.</p> <p>- <i>Ataques abdominales:</i> pueden confundirse con abdomen agudo y conducir a una cirugía injustificada. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor abdominal difuso, vómitos, diarrea, e íleo y puede llevar a shock hipovolémico. La ausencia de fiebre es una señal importante para el diagnóstico diferencial. La hemoconcentración puede resultar en un elevado recuento de glóbulos blancos, pero en contraste con trastornos inflamatorios, se asocia con un elevado recuento de glóbulos rojos y plaquetas, niveles elevados de hemoglobina y hematocrito, y tiempo de coagulación acortado. El dolor abdominal, problema frecuente durante la infancia, a menudo se relaciona con causas comunes. Sin embargo, en una pequeña proporción de casos el dolor abdominal puede reflejar el inicio de un ataque agudo de AEH, y como tal, puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad. A menudo, también se acompaña de edema subcutáneo.</p> <p>- <i>Edema laríngeo:</i> aunque es poco frecuente (0,9% de todos los ataques de AEH), es una manifestación que amenaza la vida del paciente. Generalmente, se produce por primera vez en los pacientes durante su segunda década de vida, afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes con AEH, y se ha informado de casos a edad tan temprana como 3 años. En los niños, existe propensión a formación de edema en cara y cuello, y puede progresar hasta comprometer la úvula, el paladar blando, o la laringe. Debido al pequeño diámetro de las vías respiratorias superiores en los niños, una relativamente leve inflamación de la mucosa ocasiona una obstrucción importante, por lo tanto, la asfixia puede sobrevenir rápidamente. Las manifestaciones clínicas incluyen ronquera, estridor, disnea, sensación de globo, disfagia, y cambios de voz. Debido a que suele ser difícil de realizar una laringoscopia en los niños, la presencia de cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente debe considerarse como evidencia de edema laríngeo.</p> <p>- <i>Otros lugares:</i> edemas de localización atípica pueden implicar el cerebro (causando dolor de cabeza), la vejiga urinaria, la uretra, los músculos y las articulaciones, y el riñón. El llamado episodio en el pecho (que acompaña a edema subcutáneo en el tronco) con dolor retroesternal y disnea merece una mención especial. Con poca frecuencia, durante el ataque se puede detectar derrame pericárdico o pleural.</p> |
| Grant NN, 2007 [34].<br><b>P:</b> Pacientes de urgencias del Washington Hospital Center con AE inducido por IECA (N=228), desde diciembre de 1999 a julio de 2004.<br><b>D:</b> Serie de casos con datos obtenidos de las historias clínicas de forma retrospectiva. | <p>La edad promedio fue de 61,6 años (rango, 22 – 101 años), y 148 (64,9%) fueron mujeres.</p> <p>El tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con IECA hasta la aparición de AE es muy variable (mediana, 3,0 meses; media, 14,2 meses; rango, horas-10 años). Las zonas mas comúnmente afectadas fueron los labios (54%) y la lengua anterior (40%), y la laringe la menos (4%). Sólo dos pacientes presentaban inflamación concomitante fuera de la cabeza y el cuello, uno en la mano y otro en el escroto. La localización de la inflamación de las vías respiratorias se divide en tres categorías: tipo 1 (labios o lengua anterior), tipo 2 (suelo de la boca, paladar u orofaringe, y el tipo 3 (laringe o hipofaringe). Frecuencia: tipo 1 (63,5%), tipo 2 (17,1%) y tipo 3 (19,3%).</p> <p>También se incluyeron en este estudio (N=13) pacientes tratados con un ARA II. Siete estaban tratados con IECA y ARA-II. Dos pacientes previamente habían tomado IECAs y se cambiaron a un ARA II después de un episodio de AE por IECAs.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Altorjai P, 2008 [17].<br><b>P:</b> Paciente con ataque agudo abdominal de AEH y derrame pericárdico.<br><b>D:</b> Caso aislado. | Paciente de 16 años, con antecedentes de AEH diagnosticado a los 5 años. Tras un episodio febril por infección de vías aéreas superiores, tratado con cefalosporinas, presenta un episodio agudo de AE abdominal con dolor, diarrea y náuseas. A la exploración física presenta un eritema marginado sin prurito, los datos de laboratorio muestran hemoconcentración (Hb. 16 g/dL). En ecografía abdominal se observa engrosamiento de la pared intestinal, aumento de ecogenicidad de hígado y líquido intraperitoneal. Durante el periodo de observación disminuyó la frecuencia cardíaca (de 106 lat./min a 57 lat./min) y la presión arterial (de 110/70 mmHg a 100/60 mmHg). En ecografía se detectó un derrame alrededor del ventrículo derecho con insignificante repercusión hemodinámica, en ECG se observó una elevación ST. Se trató con 500 U i.v. de INH-C1 concentrado (Berinert). Las molestias abdominales remitieron en 2 h y disminuyó el líquido peritoneal. Tras 4-5 h desaparecieron las molestias abdominales, las alteraciones en ECG y se normalizó la frecuencia cardíaca y la presión arterial. A las 48 h no se observó líquido intraperitoneal con ecografía y el ECG confirmó la resolución del derrame pericárdico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Papadopoulou-Alataki E, 2008 [42].<br><b>P:</b> Cuatro pacientes con AEH de una misma familia.<br><b>D:</b> Serie de casos.      | <p><b>Paciente 1:</b> niño de 8 años que desde los 5 años presenta episodios inflamatorios recurrentes en cara y extremidades, sin enrojecimiento y picor, que remiten después de 24-36 h. No responden a corticoides y antihistamínicos. Se confirma el diagnóstico con pruebas de laboratorio (niveles INH-C1, C4, CH50). Presenta edemas en cara, extremidades y genitales mensualmente, desencadenados por pequeños traumatismos o presión. Un año después del diagnóstico empieza a sufrir ataques abdominales graves con dolor, náuseas y vómitos o abundante diarrea (1-2 episodios/mes). Ecografía abdominal y TAC demuestran la presencia de líquido peritoneal libre y mucosa intestinal edematosa. A los 7 años aparecen edemas laríngeos, acompañados de inflamación facial o aislados (1 episodio/3 meses) que requieren hospitalización para monitorizar cuidadosamente la permeabilidad de las vías respiratorias y administrar concentrado de INH-C1 (Berinert, 500 U i.v.). Los ataques abdominales también son tratados con Berinert, produciéndose la remisión de los síntomas una hora después de la administración.</p> <p><b>Paciente 2:</b> madre del niño anterior, 38 años. Sufre de episodios inflamatorios recurrentes desde la primera década de vida en cara, extremidades y genitales, iniciados por traumatismos, estrés emocional y ropa ajustada, al menos 2 veces al mes. Es hospitalizada 7-10 veces al año por edemas laríngeos que ponen en peligro su vida, que inicialmente se presentan como ronquera, disfagia, disnea y miedo a la asfixia.</p> <p><b>Paciente 3:</b> prima, de 21 años que presenta edemas en cara y extremidades desde la edad escolar (1-2/mes). La menstruación y ovulación son factores desencadenantes que han producido edemas abdominales y en los genitales durante los últimos 5 años. Se utiliza INH-C1 para tratar los ataques agudos abdominales y faciales, produciendo una mejora significativa.</p> <p><b>Paciente 4:</b> tío del niño, 45 años. Experimenta episodios de edemas en varias localizaciones de intensidad leve.</p> <p>Existe variabilidad en la gravedad de los síntomas de AEH incluso entre los miembros de una misma familia con idéntica mutación.</p> |
| Kemp JG, 2009 [37].<br><b>P:</b> pacientes con AEH.<br><b>D:</b> Revisión sistemática.                                           | <p>Búsqueda realizada en Medline desde 1950 hasta julio de 2007, para estudiar los síntomas prodrómicos y síntomas que se producen antes de los ataques de AEH. Se incluyen 19 artículos.</p> <p><i>Manifestaciones cutáneas:</i> se han informado en 13/19 de los artículos identificados y son los más frecuentemente descritos en la literatura. Se incluyen diversas formas de erupciones, eritema marginado, o erupciones tipo eritema marginado, eritema y manchas.</p> <p><i>Parestesias:</i> como picor, hormigueo, calor, quemazón, dolor, adormecimiento y tirantez. Se describe en 10/19 de las referencias revisadas.</p> <p><i>Sensación general de cansancio o malestar.</i></p> <p><i>Cambios en la energía percibida o niveles de comodidad:</i> como irritabilidad general, sensación de mayor energía o un "período hiperactivo", depresión y nervios, sensación de malestar y ansiedad.</p> <p><i>Cambios en el tracto gastrointestinal y cambio de líquidos:</i> hay pocos informes. Sin embargo, se han descrito pródromos como anorexia y náuseas, náuseas, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, "sensación de indigestión" o "nervios en el estómago", hambre, sed y polidipsia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aygören-Pürsün E, 2009 [16].<br>P: pacientes con AEA (N=18) en el hospital Universitario J.W. Goethe (Frankfurt). Alemania.<br>D: Serie de casos.                                                                                                                                  | De un total de 380 pacientes con deficiencia de INH-C1, el AEA supone un 4,7% (18 pacientes).<br>En 10 de los pacientes se detectó una patología concomitante (5 linfomas B, 3 MGUS, 1 cáncer de próstata y 1 quiste hepático). En 3 de estos pacientes el diagnóstico del AEA precedió, hasta 6 años, al de la patología.<br>La mediana de edad de la primera manifestación fue 60,5 años (rango, 28 - 70 años).<br>Se detectaron niveles bajos de actividad INH-C1, de C4, la mediana de antígeno INH-C1 estaba bajo los límites detectables. En 7/15 pacientes C1q estaba por debajo de los límites normales. Se detectaron anticuerpos frente a INH-C1 en 5/11 pacientes. No se encontró mutación en el gen de INH-C1 en 15/15 pacientes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bork K, 2009 [27].<br>P: Pacientes con AEH-III (N=35 mujeres de 11 familias), con actividad normal o ligeramente disminuida del INH-C1 y mutación del factor XII (p.Thr309Lys en 11 familias y p.Thr309Arg en 2 familias).<br>D: Cohorte parcialmente prospectiva y retrospectiva. | El período de observación fue de 8,4 años en promedio (rango, 2 - 26 años). Las pacientes tuvieron un promedio $12,7 \pm 7,9$ episodios de AE/año.<br><b>Manifestaciones clínicas:</b><br>- <i>Afectación de la piel</i> : hubo afectación de la piel en el 100% de las mujeres y 62,2% de los ataques (A): todas las mujeres tuvieron en alguna ocasión afectación de la cara (62,2% de A), un 54,3% tuvo afectación de extremidades (23% de A), en un 14,2% se afectaron los genitales (0,4% de A) y en un 8,6% se afectó la piel del cuello (0,1% de A).<br>- <i>Ataques abdominales</i> : en el 57,1% de las pacientes (34,6% de A).<br>- <i>Edema de lengua</i> : en el 40% de mujeres (1,3% de A).<br>- <i>Edema laríngeo</i> : en 34,3% de mujeres (1,1% de A).<br>- <i>Edema de úvula</i> : en 31,4% de pacientes (0,8% de A).<br><b>Factores desencadenantes:</b><br>Como factores desencadenantes se describieron: traumatismos físicos, presión, intervenciones dentales, estrés, estrógenos, ciclo menstrual, infecciones, incluso algunos alimentos (cebolla, ajo, puerros o pimentón).<br>Los síntomas se exacerbaban tras la administración oral de anticonceptivos (8 mujeres), embarazo (7 mujeres), terapia hormonal de sustitución (3 mujeres), IECAs (2 mujeres), y ARA II (1 mujer).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Bygum A, 2009 [55].<br>P: Pacientes con AEH en Dinamarca.<br>D: Encuesta en casos identificados.                                                                                                                                                                                   | Se han identificado 82 pacientes con AEH (5 con AEH-II), siendo la prevalencia mínima en Dinamarca 1,41 por 100.000 habitantes. De los 77 pacientes sintomáticos, el 60% había experimentado inflamación de la cara, y el 55% síntomas de edema laríngeo, con cambios en la voz, disnea, bulto u opresión en la garganta, o disfagia. El 18% informaron de ataques de dolor de cabeza intenso, trastornos visuales y una sensación de opresión en la cabeza, como si el cráneo fuera demasiado pequeño. Dos pacientes (madre e hija) tuvieron que ser hospitalizadas varias veces por convulsiones asociadas con edema periférico o dolor abdominal, por lo que es plausible que pudieran estar relacionadas con AEH. Uno de los pacientes con AEH había sido hospitalizado en el departamento de neurocirugía por sospecha de hemorragia subaracnoidea debido a un fuerte dolor de cabeza frontal, detrás de sus ojos, seguido por coma. La mayoría de los pacientes con ataques abdominales habían sido hospitalizados al menos una vez debido a dolor abdominal intenso. Once pacientes habían pasado por una cirugía innecesaria y a 2 se les había realizado laparoscopia con drenaje de ascitis. Con ecografía se puede visualizar líquido libre en el abdomen y la pelvis, que puede ser una pista para el diagnóstico. Varios pacientes describen la pérdida de la conciencia en relación con los ataques abdominales, probablemente a causa del desplazamiento de fluidos e hipotensión. El 27% de los pacientes tienen los mismos síntomas genitourinarios que con infecciones. Tres pacientes tuvieron inflamaciones frecuentes que implican articulaciones. El 90% tenían una combinación de ataques de dolor abdominal y síntomas cutáneos, que podría ser un indicio clínico importante y separar los AEH de la mayoría de otros subtipos de AE.<br>El 58% tuvieron eritema marginado como un hallazgo aislado o como un pródromo o simultáneamente con un ataque de AE, siendo muy característico y una buena pista para el diagnóstico. La urticaria no es un hallazgo en el AEH, sin embargo, para los |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                         | <p>pacientes y médicos sin experiencia en eritema, puede ser mal diagnosticado como urticaria.</p> <p>Los factores desencadenantes del primer ataque fueron tratamientos dentales, el primer embarazo, puerperio, anticonceptivos que contienen estrógeno, traumatismos y situaciones estresantes o emocionantes.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Fernández DS, 2009 [46].<br/> <b>P:</b> Pacientes con AEH (53 tipo I, 5 tipo II) asistidos en Buenos Aires desde junio de 2005 a octubre de 2008.<br/> <b>D:</b> Serie de casos.</p> | <p>Cuarenta y dos eran mujeres (72%) y 16 varones (28%). La edad promedio en el momento de la primera consulta fue de <math>35 \pm 15</math> años (rango, 10 - 79 años). La edad media de comienzo de los síntomas fue de <math>10,8 \pm 9,5</math> años (0,1 – 59 años). Un paciente presentó el primer ataque en su segundo día de vida. La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de <math>25,8 \pm 16,2</math> años, (2 – 77 años). El retraso al diagnóstico de la totalidad de los pacientes fue de <math>15,3 \pm 14,3</math> años. El promedio de ataques de los 58 pacientes en los 6 meses previos a la consulta fue de <math>7,4 \pm 7,6</math> (0 – 40); sólo 4 (7%) pacientes no presentaron ataques. Cincuenta y cuatro (93%) presentaron ataques cutáneos, 50 (86%) abdominales, 24 (41%) laríngeos y 24 (41%) cutáneos y abdominales combinados. Algunos pacientes presentaron un único tipo de ataque desde el inicio de los síntomas de su enfermedad, mientras que otros presentaron diferentes combinaciones, a pesar de pertenecer al mismo tronco familiar y por ende tener la misma mutación del gen.</p> <p>A 50 pacientes se les preguntó sobre las causas que desencadenaban sus ataques, 9 (18%) no los pudieron relacionar claramente con ningún desencadenante, 34(68%) identificaron como desencadenantes ansiedad o situaciones de stress y 22 (44%) traumatismos. De las 31 mujeres a las que se les preguntó sobre desencadenantes de sus ataques, 7 (22.5%) reconocieron el período menstrual como desencadenante. Dos pacientes identificaron como desencadenantes de AE facial o laríngeo a cuadros infecciosos de vías superiores. Se identifican a 6 (10%) pacientes como primera mutación y a 52 (90%) con historia familiar previa.</p> |
| <p>Pedrosa M, 2009 [43].<br/> <b>P:</b> Pacientes con AEH.<br/> <b>D:</b> Serie de casos.</p>                                                                                           | <p>Los datos fueron obtenidos mediante revisión retrospectiva de historias clínicas y ecografías abdominales realizadas.</p> <p>De 59 pacientes, 55 (93%) habían tenido alguna vez síntomas de AEH, mientras que 4 (7%) fueron asintomáticos y habían sido diagnosticados debido a la presencia de una historia familiar de AEH. De los 55 sintomáticos, 54 pacientes (98%) se quejaron de síntomas cutáneos, 43(78%) de síntomas abdominales, y 13 (24%) de síntomas en el tracto respiratorio.</p> <p>En 9 pacientes, se realizaron 11 ecográficas durante un ataque abdominal agudo. En 7 casos se encontraron ascitis y/o inflamación de la pared intestinal., o ambos se encontraron. En 3 casos no hubo hallazgos significativos. En un caso se encontró una cantidad mínima de líquido en el fondo del saco de Douglas, pero no presentaba edema en la pared.</p> <p>Los autores concluyen que la ecografía abdominal es una herramienta útil para el diagnóstico de un ataque agudo abdominal en pacientes con AEH.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Prematta MJ, 2009 [44].<br/> <b>P:</b> Pacientes con AEH.<br/> <b>D:</b> Transversal.</p>                                                                                            | <p>El cuestionario se envió a 158 pacientes con AEH, y lo devolvieron cumplimentado 46 pacientes. Cuarenta pacientes (87,0%) declararon haber tenido un síntoma prodromico antes de su última crisis y 44 (95,7%) haber tenido algún prodromo en el pasado.</p> <p>-<i>Fatiga inusual</i>: fue el prodromo más común, 63,0% antes del último ataque y 56,5% antes de la mayoría o todos sus ataques anteriores. Sólo 5 (10,9%) pacientes declaró no haber tenido fatiga antes de ningún ataque.</p> <p>-<i>Rash</i>: 47,8% en brazos o piernas y 32,6% en la espalda, los costados, o en el estómago antes de la última crisis. Además, 32,6% en brazos o piernas y 32,6% en la espalda, los costados, y en el estómago antes de la mayoría o todos sus ataques.</p> <p>-<i>Dolor muscular</i>: 43,5% antes de último ataque, y en 26,1% antes de la mayoría o todos sus ataques.</p> <p>-<i>Otros prodromos comunes</i>: malestar estomacal o náuseas (41,3%), dolor articular (41,3%), calambres abdominales (39,1%), misma zona del ataque con sensación de hormigueo o dormida (30,4%), dedos o manos dormidos o con hormigueo (28,3%).</p> <p>Tiempo de aparición del prodromo antes del último ataque: 8,7% no tienen un prodromo y 4,3% no recuerda el tiempo. Entre los pacientes que recuerdan el tiempo, en el 50% el prodromo comienza en las 12 h previas, y en el otro 50% más de 12 h antes.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                              | <p>Tiempo promedio de aparición de pródromos antes de los ataques: sólo un paciente no tiene pródromo y otro no recuerda el tiempo. Entre los pacientes que recordaban el momento de los pródromos, en el 45,5% el tiempo medio es &lt;24 h, y en el 54,5% &gt;24 h.</p> <p>A partir de los pródromos, el 6,5% de los pacientes podía predecir el ataque el 100% de las veces, el 50,0% el 75% de las veces, el 8,7% el 50% de las veces, y el 26,1% el 25% de las veces. Sólo 4 (8,7%) pacientes declararon no ser capaces de predecir la aparición de ataques de AEH.</p> <p>Este estudio presenta un elevado riesgo de sesgo de selección y de sesgo de recuerdo. Los resultados sugieren que la aparición de pródromos es una medida sensible para predecir la aparición de ataques y, por lo tanto, puede ser indicación de tratamiento. Sin embargo, con este estudio no se conoce la especificidad.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Sharma K, 2009 [15].<br/> <b>P:</b> Pacientes con AEH incluidos en un estudio de fase abierta de INH-C1 pasteurizado (N=27).<br/> <b>D:</b> Encuesta.</p> | <p>Se han tratado un total de 273 ataques de AEH con INH-C1. En el 48,3% se ha informado la presencia de síntomas prodrómicos. Los más frecuentes en todos los tipos de ataques fueron: fatiga (27,8%), náuseas (19,4%), y síntomas similares a la gripe (13,2%). Otros síntomas prodrómicos fueron: cambios en el movimiento intestinal (7,3%), ruido abdominal (5,9%), erupciones cutáneas tipo urticaria (6,5%), rash sin picor con centros pálidos (5,4%) y sensación de hormigueo (3,3%).</p> <p><b>Conclusión:</b> Los profesionales deben ser conscientes de que síntomas no específicos y variables podrían representar el pródromo de una exacerbación de AEH. Deberían educar a sus pacientes a buscar atención médica de forma rápida para disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada con exacerbaciones de AEH.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Weis M, 2009 [50].<br/> <b>P:</b> Pacientes con AEH.<br/> <b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                                                          | <p><b>Síntomas prodrómicos</b></p> <p>Los síntomas prodrómicos pueden preceder a un ataque de AEH y puede incluir sensación de hormigueo en la zona que será afectada. Un tercio de los pacientes tendrán una erupción tipo eritema marginado: una erupción serpiginosa, no pruriginosa, que es diferente de urticaria. Antes o durante un ataque suelen aparecer en el tronco y en las extremidades característicos anillos rosas o rojos de una erupción tipo eritema marginado.</p> <p><b>Ataque agudo</b></p> <p>Una vez que comienza la inflamación, por lo general empeora durante 24 a 36 h, con lenta resolución durante las siguientes 36 a 48 h. Los episodios graves pueden durar de 3 a 5 días. La inflamación puede ocurrir en cualquier parte del el cuerpo y, a menudo afecta a varios sitios durante un ataque. Los ataques más comunes son en las extremidades, y a menudo dejan a los pacientes incapacitados funcionalmente y puede impedir el uso de las manos y los pies para las actividades cotidianas, incluso para andar. Además, la inflamación de las articulaciones puede provocar incomodidad e inmovilidad. Son comunes ataques urogenitales que pueden ser ocasionados por relaciones sexuales, el parto, u otro tipo de actividades que producen presión sobre el área genitourinaria, como montar a caballo. Estos ataques suelen dar lugar a inflamación en los genitales y malestar y, aunque no ponen en peligro la vida, pueden requerir tratamiento para aliviar el malestar.</p> <p>Los ataques abdominales varían de leve a grave. Pueden acompañarse de vómitos, estreñimiento, diarrea, obstrucción intestinal, y shock hipovolémico debido a la pérdida de fluido al abdomen. El dolor abdominal que acompaña un ataque suele ser espasmódico con intensidad en aumento. Los ruidos intestinales pueden variar desde disminuidos a hiperactivos. El abdomen suele ser prominente con sensibilidad significativa. Desafortunadamente, la combinación de los síntomas y hallazgos físicos durante un ataque abdominal de AEH pueden ser similares a los de un abdomen quirúrgico. Los pacientes a menudo presentan obstrucción intestinal que produce retortijones severos, náuseas y vómitos. En ausencia de un diagnóstico de AEH o de su sospecha clínica, un diagnóstico erróneo a menudo resulta en cirugías innecesarias para eliminar el apéndice y la vesícula biliar normales. Los pacientes con hipotensión significativa por el cambio de fluidos al intersticio o a la cavidad peritoneal requieren cuidados de emergencia. La mejor manera de tratar estos pacientes es agresivamente con reposición de líquidos para prevenir el shock hipovolémico, y a menudo requieren analgésicos narcóticos hasta que sus síntomas disminuyan. En los pacientes con AEH que presentan con dolor</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ebo DG, 2010 [31].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática. | <p>abdominal pueden ser necesarios estudios de imagen para diferenciar entre abdomen quirúrgico y no quirúrgico. Por lo tanto, es importante tratar cada ataque abdominal de AEH asociado con hipotensión como una potencial emergencia.</p> <p>Los ataques faciales se caracterizan por extrema inflamación que causa desfiguración temporal. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de que el ataque se extienda hasta la laringe, siendo potencialmente mortal. Los pacientes con afectación laríngea tienen que acudir a urgencias y requieren observación. Con frecuencia se requiere intubación o traqueotomía para evitar la asfixia.</p> <p><b>Diagnóstico diferencial</b></p> <p>Los síntomas de AEH se superponen con los de AE de otras etiologías. Por lo tanto, encontrar la causa del edema es crucial para determinar la estrategia de manejo adecuada. Los eventos precipitantes conocidos incluyen traumatismos físicos, procedimientos quirúrgicos/médicos /dentales, presión mecánica durante las actividades diarias (mecanografiar, martillear), estar de pie un tiempo prolongado, las infecciones, el estrés emocional, y algunos medicamentos como los IECAs, o anticonceptivos orales que contienen estrógeno.</p> <p>La presentación clínica de AEH se caracteriza por edema subcutáneo o submucoso sin picor no pruriginoso, posible erupción eritematosa pruriginosa, y la posible migración de la inflamación a otras zonas. La historia clínica del paciente puede revelar las características del AEH, que son inflamación recurrente sin urticaria, historia familiar de AEH, primer ataque a edad temprana, y el empeoramiento de los síntomas en la pubertad.</p> <p>El AE idiopático se refiere a <math>\geq 3</math> episodios recurrentes de AE en un período de 1 año sin causa aparente después de una evaluación médica integral. La presencia de urticaria en la mitad de estos pacientes ayuda a distinguir AE idiopático de los de otras etiologías.</p> <p>El lugar más común de AE inducido por IECAs son los labios, la lengua, y la cara, pero en casos raros puede afectar a la pared intestinal. Generalmente se presenta en el primer mes de tratamiento. Sin embargo, puede no emerger durante meses o años, y puede remitir y repetirse de forma espontánea si no se suspende el IECA. Este patrón de los síntomas se asemeja al AEH. Por esta razón, los pacientes con AE por IECA deben ser evaluados para descartar AEH o AEA. El tratamiento mejor conocido es la suspensión del IECA.</p> <p>El AEA es típicamente el resultado de un trastorno linfoproliferativo o autoinmune, neoplasia, o enfermedades infecciosas. Sus síntomas se asemejan mucho a los del AEH. Se puede diferenciar de AEH por 2 factores clínicos: 1) AEA aparece a mediana edad, mientras que el AEH se manifiesta en la infancia o la adolescencia, y 2) en AEA hay ausencia de antecedentes familiares.</p> <p>Revisión enfocada al manejo de AEH en la infancia.</p> <p>El AEH se caracteriza por ataques de AE dolorosos de inicio repentino, sin picor y sin prurito. Se pueden desarrollar completamente en una hora y resolverse en 48-72 h, pero puede persistir hasta una semana. Los ataques son a menudo anunciados por un pródromo que habitualmente consiste en una sensación de hormigueo sobre una hora antes o más en el área donde se desarrollará el edema. Las lesiones pueden ser aisladas o múltiples, y principalmente implica a las extremidades, laringe, cara y pared intestinal.</p> <p>El edema de la pared intestinal produce síntomas abdominales como dolor cólico, náuseas, vómitos, diarrea acuosa, distensión abdominal y ascitis. A veces es grave y puede ser la única manifestación clínica de la enfermedad. La diarrea se produce por pérdida de líquido intraluminal en el intestino edematoso. La reducción del volumen intravascular puede producir hipotensión, taquicardia, hemoconcentración e insuficiencia renal. Los síntomas abdominales se pueden confundir con cólicos del lactante, apendicitis, u otras formas de abdomen agudo.</p> <p>Manifestaciones clínicas de edema laríngeo son ronquera, estridor, sensación de globo, disnea, disfagia y distorsión de la voz.</p> <p>Síntomas del sistema nervioso central (como dolor de cabeza, convulsiones o hemiparesia) sugieren un foco cerebral y representa una urgencia médica. Otros órganos como la vejiga, riñón, esófago, músculos, articulaciones y el pecho pueden ser afectados.</p> <p>Eventos precipitantes bien conocidos que provocan ataques de AEH son estrés mental o físico, traumatismos menores, picaduras de insectos,</p> |



| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           | <p>alimentos (e.g., alcohol), procedimientos dentales o quirúrgicos, e infecciones intercurrentes (e.g., <i>helicobacter pylori</i>). Sin embargo, aproximadamente en la mitad de los pacientes no se identifican eventos precipitantes.</p> <p><b>Diagnóstico diferencial</b></p> <p>La urticaria no es característica de AEH y su presencia puede sugerir otro diagnóstico. Sin embargo, los ataques de AEH pueden estar asociados con eritema, o rash anular o serpentiginoso, que pueden anticipar estos ataques.</p> <p>La ausencia de fiebre y mejoría de los síntomas después de infusión de concentrado de INH-C1 puede ayudar en el diagnóstico diferencial de AEH. El AEA se diferencia del AEH en la ausencia de historia familiar, generalmente el inicio de síntomas es más tardío, habitualmente se asocia con niveles reducidos de complemento C1q y responde de forma diferente al tratamiento. Los pacientes con AEA son refractarios a sustitución de INH-C1.</p> <p>El diagnóstico de AEH es sugerido por una historia familiar positiva, la ausencia de prurito o urticaria, la presencia de ataques gastrointestinales recurrentes, y episodios de edema laríngeo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Katellaris C, 2010 [52].<br/>P: Pacientes con AEH.<br/>D: Revisión no sistemática.</p>                 | <p>Documento elaborado por la Sociedad Australiana de Inmunología Clínica y Alergia (ASCIA).</p> <p>El AEH se caracteriza por inflamación episódica de los tejidos subcutáneos, intestino y tracto respiratorio superior. Puede haber un pródromo de hormigueo y, a veces, un eritema macular serpentiginoso no pruriginoso sin urticaria (eritema marginado) que precede a la aparición de la inflamación. Esto se observa más frecuentemente en el pecho y puede no ser adyacente a la zona de inflamación. La inflamación generalmente empeora gradualmente a lo largo de 24 h y puede durar de tres a cuatro días o más y puede extenderse a otros sitios, lo que prolonga el episodio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Dolor abdominal</i>: con frecuencia se acompaña de náuseas, vómitos, deshidratación, diarrea o estreñimiento. Los ataques agudos pueden simular urgencias quirúrgicas y dar lugar a apendicetomía o laparotomía exploratoria innecesarias.</li> <li>- <i>AE cutáneo</i>: inflamación sin picor, no pruriginosa, por lo general afecta a la cara, las extremidades o los genitales.</li> <li>- <i>Inflamación orofaríngea</i>: la inflamación de la laringe puede causar la muerte por asfixia. A pesar de que representa menos de 1% de los episodios, más del 50% de los pacientes informa tener al menos un AE laríngeo en su vida.</li> </ul> <p>La urticaria no es una característica del AEH. A pesar de que es habitual tener antecedentes familiares, el 25% de los pacientes diagnosticados declaran no conocer miembros de la familia afectados. En estos pacientes, se supone una mutación de <i>novus</i>. Hay un aumento de la frecuencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con AEH, como la glomerulonefritis, el lupus eritematoso sistémico, la tiroiditis y la enfermedad inflamatoria intestinal.</p> <p>Son factores desencadenantes conocidos el estrés, lesiones, cirugía dental y otras cirugías, los estrógenos (anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo y el embarazo) y los IECAs.</p> <p>Más del 50% de los pacientes con AEH tienen su primer ataque antes de los 10 años, siendo la edad media de 8 a 12 años. De vez en cuando los episodios se producen en el primer año de vida (7%) y en otro 35% en la segunda década. El diagnóstico, sin embargo, habitualmente no se realiza hasta la segunda o tercera década de la vida. Los estudios han documentado un promedio de demora en el diagnóstico de 13 a 21 años a pesar de las mejoras en la detección y el conocimiento general de AEH.</p> |
| <p>Nzeako, 2010 [11].<br/>P: Pacientes de AE con ataques abdominales.<br/>D: Revisión no sistemática.</p> | <p>Revisión no sistemática de diagnóstico y manejo de AE con afectación intestinal, desde una perspectiva de gastroenterología.</p> <p><b>Diagnóstico de las crisis abdominales de AE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Inspección</i>: se pueden observar características de AE cutáneo.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | <p>- <i>Palpación abdominal</i>: dolor abdominal difuso, con o sin rebote, los ruidos intestinales pueden ser hipo o hiperactivos y puede haber matidez cambiante.</p> <p>- <i>TC</i>: se puede observar engrosamiento de la pared intestinal y la mucosa consistente con edema, acumulación de líquido en las asas dilatadas de intestino delgado y grueso, y ascitis.</p> <p>- <i>R-x simple abdominal</i>: puede aparecer diversos grados de obstrucción, con o sin niveles hidroaéreos, impresión del pulgar, y asas intestinales dilatadas.</p> <p>- <i>Ecografía abdominal</i>: puede detectarse ascitis y edema visceral.</p> <p>- <i>Endoscopia</i>: no se recomienda realizar endoscopia del tracto gastrointestinal o de la orofaringe a los pacientes con diagnóstico de AE, debido al riesgo de inducirles ataques de edema laríngeo. En los casos en que por razones clínicas deba realizarse endoscopia en estos pacientes, se deben realizar con las debidas garantías de disponibilidad de medios para tratar urgentemente un posible edema laríngeo. Los hallazgos endoscópicos en los ataques de AEH con participación abdominal: edema difuso la mucosa con eritema y abombamiento, que le asemeja a un tumor submucoso.</p> <p>Los anteriores hallazgos son únicamente visibles durante los ataques agudos de AE.</p> <p><b>Test de laboratorio de utilidad en diagnóstico diferencial de AE:</b></p> <p>- <i>AE mediados por IgE</i>: se detecta triptasa sérica elevada y niveles de histamina elevados en orina.</p> <p>- <i>Marcadores del complemento</i>: C1q, C4, C3, INH-C1 (niveles y función) proporcionan información útil para ayudar a delimitar entre AEH y AEA. En la tabla 2 del artículo, presentan características diferenciales de los diferentes tipos de AE, según los resultados de estos parámetros.</p> <p><b>Otros datos de utilidad diagnóstica:</b></p> <p>- <i>Características de los pacientes</i>: historia familiar (presente en AEH) y edad de inicio (infancia o juventud en AEH y edad media de la vida en AEA).</p> <p>Varios tipos de AE presentan síntomas que pueden confundirse con otras condiciones clínicas, especialmente si la crisis de AE no se acompaña de otra manifestación (piel, facial, laríngea,...). Un estudio encontró 35% de laparotomías innecesarias en un 35% de los pacientes. Deben evitarse realizar exploraciones quirúrgicas abdominales en ausencia de signos de abdomen agudo (fiebre, leucocitosis o signos peritoneales).</p> |
| Reshef A, 2010 [12].<br>P: 40 pacientes con AEH.<br>D: Cohorte.         | <p>Datos obtenidos mediante cuestionario cumplimentado en una entrevista personal o telefónica.</p> <p>El objetivo es determinar la prevalencia de signos y síntomas prodrómicos.</p> <p>Treinta y tres pacientes (82,5%) declararon tener al menos un signo o síntoma antes de los ataques. 21 pacientes (63,6%) tienen al menos un signo o síntoma en más de la mitad de sus ataques, y 7 (21,2%) en todos los ataques. El 63,3 % responde que puede predecir que se aproxima un ataque por tener un pródromo. Los síntomas predominantes fueron los cutáneos (78,8%), seguidos de gastrointestinales (60,6%), cardiovasculares (30,3%), emocionales (30,3%), respiratorios (18,2%), neurológicos (12,1%), y síntomas urinarios (9,1%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Spinola A, 2010 [13].<br>P: 64 pacientes con AEH.<br>D: Serie de casos. | <p>Datos obtenidos mediante entrevista y análisis de historias clínicas.</p> <p>Edad de inicio de síntomas (media <math>\pm</math> DE): 13 <math>\pm</math> 8 años. Edad en el diagnóstico: 30 <math>\pm</math> 16 años. Los factores desencadenantes más frecuentes fueron traumatismos (41%), estrés (27%) e infecciones (23%).</p> <p>El retraso en el diagnóstico fue de 17 años.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| <b>Autor, año.</b><br><b>Población (P)</b><br><b>Diseño (D)</b>               | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caballero T, 2011 [6].<br><b>P:</b> Pacientes con AEB.<br><b>D:</b> Consenso. | <p data-bbox="481 263 2089 335">Consenso en el diagnóstico, manejo y tratamiento del AE mediado por bradicinina (Parte I) del “Grupo español de estudio del AE mediado por bradicinina” basado en opinión de expertos y en búsqueda sistemática de literatura científica.</p> <p data-bbox="481 363 2089 395"><b>AE con deficiencia de INH-C1(AEH y AEA)</b></p> <p data-bbox="481 395 2089 670"><b>AEH tipos I y II:</b> se caracteriza por episodios recurrentes de edema submucoso o subcutáneo en diversas localizaciones (cara, extremidades, nalgas, genitales, tracto gastrointestinal, laringe, otros), que por lo general revierten en 48 a 72 h, aunque en raras ocasiones pueden persistir hasta 5 días. Los ataques que afectan a las extremidades son los más comunes. Aunque los síntomas pueden comenzar en cualquier etapa de la vida, aparecen más comúnmente en la edad escolar. La mitad de los pacientes presentan síntomas en la primera década de la vida y un tercio durante la segunda. La condición tiende a empeorar después de la pubertad. Algunos pacientes experimentan síntomas que ayudan a predecir el ataque (pródromos). Estos síntomas incluyen cambios repentinos de humor, ansiedad, astenia, picor, o parestesia, sensación de engrosamiento de la piel y eritema marginado, como exantema. En el 50% de los ataques se puede identificar un factor desencadenante: traumatismos (especialmente importantes en los que afectan a la cavidad oral), hormonas (menstruación, embarazo y pubertad), fármacos (que contienen estrógenos [anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal] e IECAs), e infecciones (del tracto respiratorio superior y por <i>Helicobacter pylori</i>).</p> <p data-bbox="481 670 2089 702"><u>Dependiendo de la localización del edema:</u></p> <ul data-bbox="481 702 2089 1197" style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cutáneos o de afectación periférica:</i> es la manifestación más común y puede afectar a la cara, extremidades, genitales, las nalgas y el tronco. Es episódica y recurrente, circunscrita con bordes mal definidos y sin eritema, prurito o aumento de temperatura. No se asocia con urticaria.</li> <li>- <i>Gastrointestinales:</i> entre el 70% y el 80% de los pacientes presentan dolor abdominal recurrente causado por edema en la pared del estómago o intestino, y líquido libre en la cavidad peritoneal. Es la única manifestación de la enfermedad en hasta el 21% de los casos, lo que retrasa el diagnóstico. Los episodios pueden variar desde una ligera molestia a un dolor abdominal intenso y calambres, que es refractario al tratamiento analgésico y avanza a distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento (debido a la obstrucción del tracto gastrointestinal). A veces, después de que el ataque se haya resuelto, el paso del líquido del edema de la pared al lumen intestinal puede provocar diarrea. En algunos casos puede ocurrir hipovolemia, resultante de la pérdida de líquido, expulsión de plasma, y vasodilatación, que puede producir hipotensión ortostática, deshidratación y shock hipovolémico.</li> </ul> <p data-bbox="481 973 2089 1069">El diagnóstico diferencial con abdomen agudo quirúrgico a menudo se hace en la sala de urgencias, ya que puede haber defensa abdominal, así como una elevación del hematocrito al 65% y leucocitosis debido a la hemoconcentración. Aproximadamente un tercio de los pacientes con AEH diagnosticado son operados innecesariamente durante un ataque abdominal.</p> <ul data-bbox="481 1069 2089 1197" style="list-style-type: none"> <li>- <i>Laríngeos:</i> es la manifestación clínica más grave, ya que puede progresar al colapso de las vías respiratorias y producir la muerte por asfixia. Algunas series describen que en el 50% de los casos se producen episodios laríngeos al menos una vez en la vida.</li> <li>- <i>En otras localizaciones:</i> en casos aislados se ha informado de síntomas pleuríticos transitorios debido a derrame pleural, pancreatitis, hepatitis no vírica, hemiparesia, convulsiones debido a edema local cerebral transitorio y síntomas urinarios.</li> </ul> <p data-bbox="481 1197 2089 1228"><u>Peculiaridades clínicas en niños y adolescentes:</u></p> <p data-bbox="481 1228 2089 1316">Los ataques más comunes son los que afectan a las extremidades. Episodios abdominales son más frecuentes que episodios de laringe, apareciendo como síntoma inicial en el 40% - 80% de los niños. Entre los factores precipitantes destacados en este grupo de edad están la dentición, trauma mecánico mínimo, infecciones de las vías respiratorias superiores, la menstruación y anticoncepción hormonal con estrógeno.</p> <p data-bbox="481 1316 2089 1418"><b>AEA:</b> las características clínicas son indistinguibles de AEH tipo I y II. Las características distintivas son: 1) la edad de inicio (cuarta y quinta década de la vida o más tarde); 2) no hay antecedentes familiares de AE (aunque en AEH con deficiencia de INH-C1 aproximadamente el 25% pueden tener una mutación <i>de novo</i>; 3) respuesta más pobre a terapia de reemplazo de INH-C1-dph en los ataques agudos, 4) mejor respuesta a</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | <p>terapia de mantenimiento con antifibrinolíticos; y 5) manifestaciones clínicas de una enfermedad asociada que pueden aparecer incluso años después de la aparición de AE.</p> <p><b>AE sin deficiencia de INH-C1 (AEH Tipo III e inducido por IECAs)</b><br/> <b>AEH Tipo III:</b> relacionado con estrógenos. Los episodios de AE en las mujeres son clínicamente idénticos a AEH con deficiencia de INH-C1, aunque las localizaciones faciales parecen ser más frecuente en algunas series. Los síntomas clínicos generalmente se inician o se exacerban en presencia de niveles altos de estrógenos endógenos (embarazo) o exógenos (anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal), IECAs o ARA II.</p> <p><b>AE inducido por IECAs:</b> se puede desarrollar AE en una minoría de los pacientes durante el tratamiento con IECAs. No es dosis-dependiente, por lo general ocurre después de años de tratamiento, y pueden ocurrir con cualquier IECA. Clínicamente son similares a los descritas anteriormente, afecta principalmente a la región orofacial (lengua, labios), y podría ser potencialmente peligroso para la vida, debido al desarrollo de edema laríngeo. Los episodios pueden persistir durante meses una vez la medicación ha sido retirada.</p> <p>Se debe sospechar en todos los pacientes con AE (especialmente si están en cabeza y cuello) que están recibiendo IECAs y no responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoesteroides o adrenalina.</p> <p><b>Diagnóstico de sospecha clínica en urgencias</b><br/> <u>Debemos considerar el diagnóstico de AEB en los siguientes casos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AE periférico sin urticaria y/o edemas faringolaríngeos que no responden al tratamiento con dosis óptimas de adrenalina, antihistamínicos, y/o corticoesteroides.</li> <li>- Calambres abdominales recurrentes en el diagnóstico diferencial de abdomen agudo. La ecografía ha demostrado ser excepcionalmente útil en el diagnóstico. Los hallazgos pueden ser variables e incluyen ascitis, engrosamiento de la pared abdominal, e hipermotilidad o hipomotilidad intestinal. Estos hallazgos también se han obtenido con TAC, sin embargo, es preferible la ecografía por motivos de seguridad.</li> <li>- En pacientes tratados con IECAs que no responden al tratamiento convencional. En los casos que son refractarios al tratamiento convencional, se puede considerar el uso de INH-C1-dph o de acetato de icatibant. La respuesta terapéutica será útil para el diagnóstico. En estos casos, aunque la determinación de los niveles de los factores del complemento no se considera urgente, es aconsejable tomar muestras de plasma en EDTA o citrato antes de administrar INH-C1-dph o PFC para un posterior diagnóstico.</li> </ul> |
| Kado RK, 2011 [9].<br><b>P:</b> Pacientes con AE recurrente sin urticaria.<br><b>D:</b> Transversal. | <p>Los facultativos del servicio de alergia fueron a cuatro salas de urgencias locales y hablaron con el personal de urgencias y los residentes del departamento de medicina y pediatría de la Universidad de Tulane y la Fundación Clínica Ochsner, para que hicieran <i>screening</i> de los niveles de C4 a todos los pacientes con una historia de AE recurrente sin urticaria. En dos meses se identificaron 15 pacientes y se derivaron a alergia para su posterior evaluación.</p> <p>Se descubrió que un paciente tenía un nivel indetectable de C4 durante un episodio de AE. Un mes más tarde se repitió el análisis de los niveles, con bajos niveles de C4 y INH-C1.</p> <p>Los autores concluyen que se debe recomendar a todos los médicos de atención primaria y de urgencias realizar <i>screening</i> del nivel de C4 en pacientes que presentan un episodio agudo de AE sin urticaria.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kesim B, 2011 [7].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH.                                                   | <p>Las características clínicas de los síntomas se obtienen mediante cuestionarios, y se les preguntó por todos los episodios que habían tenido hasta ese momento.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>D:</b> Transversal.                                                                             | <p>Se han incluido en el estudio 70 pacientes con AEH diagnosticado de cuatro centros de Turquía. La edad media es <math>37,6 \pm 14,1</math> años. El 60% son mujeres. La edad media de inicio de la enfermedad fue de <math>12,5 \pm 9,2</math> años (1-45 años). La aparición de síntomas clínicos se produjo en la primera década de vida en 33 pacientes, en la segunda década en 18, y más tarde en 19. Tres pacientes fueron diagnosticados de AEH-II, y el resto de AEH-I. La frecuencia de los ataques era diferente para cada paciente, desde 1 a la semana a 1-2 al año. El 87,1% de los pacientes ha tenido AE en las extremidades, el 74,3% ataques abdominales, el 65% faciales, el 55,7% laríngeos, el 27% en la lengua, el 60% en los genitales y el 40% en el tronco. En sólo 4 pacientes se produjo cambios eritematosos en la piel. Dieciséis pacientes (22,9%) no tenían antecedentes familiares conocidos de AE (incluyendo 3 pacientes con AEH-II). En la mayoría de los pacientes pasa mucho tiempo desde la primera aparición de los síntomas hasta el diagnóstico (media de <math>26,0 \pm 14,4</math> años). Seis pacientes habían sido diagnosticados de fiebre mediterránea familiar por sus ataques de dolor abdominal mientras que 3 pacientes se habían sometido a una laparotomía por las mismas quejas. Los factores precipitantes más frecuentemente descritos fueron traumatismos (28%) y estrés (14,3%). Seis de las pacientes femeninas indicaron que los síntomas recurren durante su período premenstrual o en el primer día de su menstruación, mientras que 5 mujeres informaron de un aumento en la frecuencia de los ataques durante los embarazos.</p> <p>Elevado riesgo de sesgo de recuerdo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Khan DA, 2011 [10].<br/><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br/><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p> | <p>El AEH tiene dos manifestaciones clínicas comunes, AE y síntomas abdominales. Los síntomas son episódicos y típicamente involucran un único sitio, pero puede tener propagación contigua. El AE y los síntomas abdominales pueden ocurrir independientemente o en asociación con el otro. El AE suele afectar a cara, extremidades, genitales, y laringe. El AE por deficiencia de INH-C1 es idéntico en apariencia a las otras formas de AE. El edema cutáneo es sin fovea, no eritematoso, no pruriginoso, y tiene márgenes mal definidos. Por lo general es indoloro, pero muchos pacientes se quejan de "tirantez" debido al estiramiento de la piel. Suelen durar 2-3 días, pero pueden ser tan breves como 4 h o persistir hasta 7 días. A diferencia de la mayoría de otras formas de AE, el AEH no está asociado con urticaria. Esta es una característica importante para el diagnóstico, y la presencia de urticaria virtualmente excluye el diagnóstico de deficiencia de INH-C1. No obstante, hay otras erupciones cutáneas que pueden acompañar el AEH, que se pueden confundir con urticaria, como manchas eritematosas, eritema marginado, o eritema multiforme. Estas erupciones son leves y transitorias y por lo general preceden o acompañan los ataques de AE, pero en algunos casos se producen independiente de los ataques. El edema laríngeo es una complicación potencialmente mortal. La mitad de los pacientes tienen al menos un episodio de edema laríngeo en su vida. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque los adultos jóvenes parecen tener un mayor riesgo. En contraste con AE alérgico, que culmina en minutos, en adultos con HAE, el intervalo entre el inicio de los síntomas y el riesgo de asfixia es por lo general suficiente para permitir el uso de procedimientos de emergencia apropiados. Dolor abdominal recurrente debido al edema de la pared intestinal es una manifestación clínica frecuente de AEH que ocurre en el 70-80% de pacientes. Esta es otra característica para distinguirlo de otras formas de AE, que rara vez se asocian con dolor abdominal. Los síntomas gastrointestinales incluyen dolor abdominal, que puede ir desde dolor leve a muy intenso y puede estar asociado con náuseas, vómitos y diarrea. En algunos pacientes, estos síntomas junto con la extravasación de plasma y vasodilatación pueden conducir a un shock hipovolémico. También pueden presentar ascitis. Debido a las semejanzas clínicas entre el AE abdominal y abdomen agudo, muchos pacientes se someten innecesariamente a laparotomías exploratorias. Los pacientes con ataques agudos de AEH pueden tener hallazgos físicos tales como dolor moderado, ruidos intestinales agudos, y, en algunos casos, sensibilidad de rebote. Con AEH puede haber leucocitosis (hasta <math>31.000 / \text{mm}^3</math>), haciendo más confuso el cuadro. Aunque la ecografía y el TAC pueden mostrar mucosa intestinal edematosa y presencia de líquido libre peritoneal, estos signos no son específicos</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                  | <p>para el AE. Una historia actual o reciente de AE sería mucho más sugerente de un ataque de AEH. Los tratamientos que son específicamente eficaces para el AEH agudo pueden ser útiles en la diferenciación de AE de otras urgencias abdominales.</p> <p>Además de edema cutáneo, abdominal y laríngeo, se ha informado de casos raros de pacientes con AEH que presentan edema en otras zonas, como AE pulmonar, cerebral (no confirmado), y en la vejiga.</p> <p>Los dos desencadenantes más comunes para los ataques de AEH son los traumatismos locales y el estrés emocional. Una causa muy frecuente de traumatismo es la manipulación dental, que puede desencadenar edema laríngeo u orofaríngeo. Otras actividades que pueden precipitar edema en las extremidades incluyen: mecanografía, la escritura prolongada, empujando una cortadora de césped, usando un martillo, y estar mucho tiempo de pie. Montar a caballo y las relaciones sexuales pueden precipitar la inflamación de las nalgas y los genitales. El AE también puede ser espontáneo.</p> <p>Muchos pacientes pueden tener diversos síntomas prodrómicos que preceden a un ataque: fatiga inusual (63%), erupción en brazos o piernas (48%), mialgias (43%), malestar estomacal / náuseas (41%), artralgias (41%), dolor abdominal (39%), erupción cutánea en el tronco (33%), y entumecimiento/hormigueo en la zona del ataque (30%).</p> <p>La deficiencia de INH-C1 está presente al nacer, pero sólo en raras ocasiones se manifiesta en los primeros años de vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes se vuelven sintomáticos antes de los 10 años, y otro tercio a los 20 años. El inicio temprano de AE puede ayudar en el diagnóstico porque la mayoría de AE idiopáticos típicamente se manifiestan en la edad adulta. Aunque por lo general el AEH se manifiesta en la infancia, hay casos de pacientes que presentan los primeros síntomas a los 50 años.</p> <p><b>Diagnóstico diferencial</b></p> <p>El diagnóstico de AEH es bastante sencillo cuando los pacientes presentan síntomas episódicos de AE y dolor abdominal, así como antecedentes familiares de AE. A pesar de que puede no haber antecedentes familiares en aproximadamente un tercio de los pacientes, la gran mayoría tienen episodios de AE y síntomas abdominales. Aunque otras formas de AE son más comunes que el AEH, rara vez están asociados con síntomas abdominales. Por lo tanto, en cualquier paciente con episodios de AE y que tiene episodios de dolor abdominal se debe evaluar la deficiencia de INH-C1.</p> <p>Otra condición relativamente poco común que puede confundirse con AEH es la urticaria vasculitis. Los pacientes con urticaria vasculitis pueden tener tanto AE como dolor abdominal. Además, un grupo de estos pacientes también tiene bajos niveles del complemento. Las características distintivas de urticaria vasculitis incluyen la presencia de lesiones de urticaria, aunque difieren de la urticaria típica en que puede ser no pruriginosa, ocasiona hematomas y las lesiones pueden persistir durante días.</p> <p>Los pacientes con AEH pueden tener sólo AE sin dolor abdominal. En ausencia de antecedentes familiares, todavía hay características de AEH que son algo diferentes a otras formas de AE. El AE idiopático o alérgico a menudo responden a los antihistamínicos, mientras que los antihistamínicos no tienen ningún efecto sobre el AEH. El tiempo desde el inicio hasta el pico de AE suele ser de horas en AEH frente a minutos en la mayoría de otras formas de AE. La mayoría de los pacientes con AE mediado por histamina también presentan urticaria.</p> <p>El diagnóstico de AE por IECAs se basa en el uso actual de IECAs, ausencia de un diagnóstico alternativo incluido otras causa de AE, y la rápida resolución de síntomas una vez se suspende el tratamiento.</p> <p>Entre el 47 y el 72% de los pacientes que padecen AE por IECAs lo presentan durante la primera semana desde el inicio del tratamiento, pero puede aparecer hasta 7 años después.</p> <p>Hay alguna evidencia de que la predisposición a AE por IECAs tiene un componente genético. Individuos afectados a menudo tienen también familiares afectados. Otro factor de predisposición es una historia previa de AE.</p> |
| Kloth N, 2011 [38].<br><b>P:</b> Pacientes con AE por IECAs.<br><b>D:</b> Caso aislado. Revisión no sistemática. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Richman MJ, 2011 [8].<br><b>P:</b> Pacientes con AE.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                                                                                                                                       | <p>La historia de los pacientes debe incluir preguntas sobre antecedentes familiares de AE, episodios de dolor abdominal sin explicación y edema laríngeo. La historia puede sugerir los síntomas de AEH: AE recurrente sin urticaria, antecedentes familiares de episodios inflamatorios, el primer ataque se produce a edad temprana, y empeoramiento en la pubertad. Los síntomas de AEH suelen aparecer en la segunda década de la vida. Muchos pacientes con AEH presentan síntomas prodrómicos (e.g., cansancio, cambios de humor, sensación de hormigueo) antes de que comience la inflamación.</p> <p>El AE que afecta al intestino puede ser confundido con endometriosis, gastroenteritis aguda, peritonitis, obstrucción intestinal, apendicitis y otras causas de dolor abdominal agudo. Los médicos deben considerar AE en pacientes con múltiples visitas por dolor abdominal agudo, sobre todo si hay antecedentes familiares de dolor abdominal sin explicación o AE.</p> <p>Los síntomas de AEH se solapan con los síntomas de otras causas de AE, y la ubicación y severidad de los ataques son variables y no relacionados con el grado disfunción de INH-C1.</p> <p>Sólo el 39% de los pacientes pueden identificar el factor desencadenante de su primer ataque de AEH. Factores desencadenantes conocidos incluyen traumatismo físico (incluyendo procedimientos quirúrgicos y odontológicos), presión mecánica, infección, estrés emocional, y medicamentos tales como los IECAs y los estrógenos.</p> <p>Sin antecedentes familiares conocidos de AEH, los casos espontáneos y las primeras presentaciones serán indistinguibles de casos de AEA, idiopático o inducidos por medicamentos. En esta situación, el AEH puede distinguirse de otros tipos de AE con estudios de laboratorio.</p> <p>El AEA asociado a deficiencia de INH-C1 se presenta generalmente más tarde en la vida, no es familiar, y por lo general está asociado con un bajo nivel de C1q o anticuerpos anti-INH-C1.</p> <p>El AE idiopático se produce por lo menos tres veces al año sin causa aparente y se acompaña de urticaria en la mitad de los pacientes. El AE idiopático mediado por histamina responde al tratamiento con antihistamínicos, corticoides, o adrenalina.</p> <p>El AE inducido por IECAs se produce en el 0,1% al 2,2% de los pacientes tratados con IECAs. Los sitios más comúnmente afectados son los labios, la lengua y la cara. Esta condición por lo general surge en el primer mes de tratamiento, pero puede ocurrir después de años de tratamiento. El patrón de síntoma se asemeja mucho al de AEH cuando afecta a la cara, labios o lengua. Los pacientes con sospecha de AE inducido por IECAs deben someterse a exámenes para descartar AEH o AEA.</p> |
| Sondhi D, 2011 [21].<br><b>P:</b> Pacientes ingresados en Albert Einstein Medical Center con AE inducido por IECA (N=45), desde julio de 1995 a junio de 2001.<br><b>D:</b> Serie de casos con datos obtenidos de las historias clínicas de forma retrospectiva. | <p>Se revisaron 70 historias clínicas en las que había un diagnóstico de AE, 45 (64%) se pensaba que estaban relacionados con IECAs. De los 45 pacientes, 29 eran mujeres. La edad media fue de 62 años, y 41 (91%) eran afro-americanos. La duración del tratamiento con IECA antes de la presentación de AE varió de 1 día a 5 años. La duración media entre la aparición de los síntomas y la presentación en el hospital fue de 9 h. Todos los pacientes tenían inflamación de labios y lengua. Síntomas: manifestaciones pulmonares en 17 pacientes (38%) disnea (17 pacientes), estridor/insuficiencia respiratoria (5), tos (2)], disfagia en 9 (20%), pérdida de saliva en 8 (18%), y prurito en 6 (13%). Diez (22%) pacientes tenían antecedentes de AE. En cinco de esos pacientes (50%), el uso de IECA fue la presunta causa del AE.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Verdi M, 2011 [49].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                                                                                                                                        | <p>AEH no está asociado con urticaria. Los pacientes desarrollan episodios subagudos de inflamación durante varias h que pueden implicar a la cara o las extremidades, al tracto gastrointestinal (que se presenta con dolor abdominal, cólicos, náuseas, vómitos y/o diarrea), o menos comúnmente a la laringe (que pueden, en raras ocasiones, llevar rápidamente a la asfixia).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Autor, año.**  
**Población (P)**  
**Diseño (D)**

**Resultados**

Los episodios de inflamación por lo general se resuelven espontáneamente en de 2-4 días.  
 Los antecedentes familiares de AE ayudan en el diagnóstico de AEH.  
 Los episodios de AE generalmente comienzan al inicio de la adolescencia pero pueden presentar una historia más larga de calambres o dolor abdominal inespecíficos. Durante la infancia pueden presentar edemas o síntomas abdominales. Los ataques laríngeos son poco frecuentes antes de los 3 años de edad y en general tienden a presentarse más adelante en el curso de la enfermedad (típicamente en la segunda o tercera década). Los desencadenantes de las exacerbaciones de AE son los traumatismos, infecciones, procedimientos dentales, la menstruación, uso de anticonceptivos orales, o IECAs. Aunque los episodios de AE pueden incluir inflamación de extremidades, cabeza, cuello, orofaringe y las vías respiratorias, la complicación más temida es el edema laríngeo que conduce a la asfixia.  
 Los ataques abdominales pueden simular otras causas de dolor abdominal agudo, como apendicitis. En los pacientes con sospecha de AEH que presentan dolor abdominal agudo, la ecografía o el TAC pueden ser valiosas herramientas para demostrar edema intestinal (o ascitis durante etapas posteriores) y aclarar el diagnóstico. La respuesta al tratamiento con INH-C1 también caracteriza el AE relacionado con la deficiencia de esta enzima.  
 Mientras que el tiempo para obtener los resultados del nivel y la función de la esterasa C1 es demasiado largo como para proporcionar orientación inmediata para la atención en urgencias, la obtención de estos niveles durante un ataque sospechoso de AEH puede ser muy útil en el establecimiento de un diagnóstico posterior.  
 El AEA puede confundirse con AEH, sin embargo el AEA se presentan normalmente durante la edad adulta (después de 40 años de edad).

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AE: angioedema; AEA: angioedema adquirido; AEB: angioedema mediado por bradicinina; AEH: angioedema hereditario; EA: efecto adverso; ECG: electrocardiograma; EDTA: ácido etilendiaminetetraacético; h: horas; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina;; i.v.: administrado por vía intravenosa; MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto; min: minutos; NFL: nasofaringoscopia laríngea; PFC: plasma fresco congelado; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.



## Anexo 2.- Tratamiento de AEB (referencias ordenadas cronológicamente)

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                         | Intervención                                                                                                                                                                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                     | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>FIRAZYR®</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
| Bork K, 2007 [118].<br><b>P:</b> 15 pacientes (20-61 años) con AEH (14 tipo I y 1 tipo II). 2003-2004.<br><b>D:</b> Estudio piloto no controlado. | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr®).<br>Grupo I: 0,4 mg/kg i.v. durante 2 h.<br>Grupo 2: 0,4 mg/kg i.v. durante 0,5h.<br>Grupo 3: 0,8 mg/kg i.v. durante 0,5h.<br>Grupo 4: 30 mg sc.<br>Grupo 5: 40 mg sc. | Los 15 pacientes fueron tratados de un total de 20 ataques.<br>La media del tiempo de inicio de alivio de los síntomas fue 1,16 h. La mediana de los grupos fue (1,50), (1,42), (1,13), (0,58) y (0,45) h, respectivamente.<br>La mediana de la diferencia en los valores de EVA (10 cm) fue 4,11 cm (I.C. 95%, 1,72-6,07), siendo la mejoría similar en todos los grupos.<br>Comparado con ataques sin tratar, el tratamiento con Firazyr® redujo la media del tiempo de inicio de alivio de los síntomas en un 97%, de 42,01 ± 14,1 a 1,16 ± 0,95 h (todos los grupos combinados).<br>Aunque todos los ataques respondieron inicialmente a Firazyr® y mostraron alivio de los síntomas, en 5 el ataque fue recurrente y fue necesaria medicación de rescate (Berinert®, 1.000 U en 3 ataques, y 500 U en 2 ataques).<br>Se observaron reacciones locales en todos los pacientes después de inyección sc, como picor, habón, eritema, y dolor y quemazón leves. El dolor se prolongó durante algunos min, el picor y habón por algunas h, y el eritema residual se resolvió antes de 24 h. Todos los síntomas se resolvieron espontáneamente sin intervención médica. En ningún paciente la respuesta fue lo suficientemente grave como para que el paciente considerara rechazar la terapia. | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                                                                   | 1-  |
| Bas M, 2009 [104].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH del FAST-2 [121] del Hospital Universitario de Essen (Alemania).<br><b>D:</b> EEA.              | Tratamiento de ataques agudos de AEH en el tracto aerodigestivo superior con (Firazyr®) 30 mg.                                                                                                                                       | Se trataron 47 ataques agudos en 6 pacientes (3 hombres, 3 mujeres). Los ataques afectaron a la región laringofaríngea (16), lengua (6), labios (12), cara (4) y cuello (9).<br>Según los pacientes, el alivio de los síntomas se produjo después de 43 ± 8 min en pacientes con edema lingual, 69 ± 8 min en los pacientes con manifestaciones laringofaríngeas y 80 ± 6 min cuando se vieron afectados otras zonas de la cabeza y el cuello. Cuatro horas después de la administración de Firazyr®, se observó el alivio total de los síntomas en 8/16 casos laríngeos, una reducción del 75% en 4/16, una reducción del 66% en 2/16 y un alivio del 50% en 2/16 casos. No fue necesario volver a tratar a ninguno de los pacientes con Firazyr® o con medicación de rescate, por ejemplo, concentrado de INH-C1 debido a síntomas continuos o recurrentes. Excepto una irritación local de la piel en el lugar de inyección, que se resolvió completamente después de dos horas, no se observaron efectos secundarios.<br>Conclusiones: El Firazyr® mostró un inicio rápido y estable alivio de los síntomas en pacientes con AEH, ofreciendo una nueva terapia de urgencias, segura y efectiva, en ataques potencialmente mortales en el tracto aerodigestivo superior.                    | Es un abstract.<br>Es el mejor diseño posible, ya que se trata de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer un ECA.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 2-  |
| Bork K, 2009 [103].<br><b>P:</b> Pacientes con                                                                                                    | Tratamiento de ataques agudos cutáneos,                                                                                                                                                                                              | Hasta septiembre de 2007, 308 ataques (148 cutáneos, 139 abdominales y 21 laríngeos) en 50 pacientes fueron tratados con Firazyr® durante el EEA del FAST-2. El tiempo de reducción ≥ 30% (TOR30+) de los síntomas para todos los ataques registrados (abdominales y cutáneos)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sustentan la</b>                                                                                                                                                                                                                      | 2-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                 | Intervención                                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                  | NEC |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| AEH del FAST-2 [121].<br>D: EEA.                                                          | abdominales y laringeos de AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg. Los pacientes podían recibir hasta 3 dosis por ataque. | osciló entre 0,8 y 29,5 h (29,5 h representa un único ataque en un paciente). Para los ataques número 2-5, la mediana del tiempo al inicio del alivio de los síntomas según los pacientes varió de 0,7 a 2,6 h, la mediana de TOR90 <sup>+</sup> varió de 6 a 22 h, la tasa de respuesta a las 4 h varió de 70 a 81,6%. El tiempo al inicio del alivio de los síntomas en los pacientes tratados por ataques de laringe osciló entre 0,3 y 3,5 h. El 90,6% de los ataques fueron tratados con 1 inyección, el 9,1% con 2 inyecciones y el 0,3% con 3 inyecciones.<br>No hubo efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Sin embargo, casi todos los pacientes presentaron síntomas leves a moderados en el lugar de la inyección.                                                                                                                                                                                                                     | <b>efectividad y seguridad de Firazyr® tras la administración repetida para el manejo de ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                         |     |
| Bouillet L, 2009 [109].<br>P: 2 pacientes con AEH-I (18 y 27 años).<br>D: Serie de casos. | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                                                  | Los pacientes habían recibido previamente tratamiento con concentrado INH-C1. Debido al desarrollo de anticuerpos anti-INH-C1, era necesario un aumento de la dosis a 30-40 U/kg para mantener su eficacia (la dosis recomendada es de 20 U/kg). Cada paciente fue tratado dos veces con Firazyr® para ataques abdominales.<br>En un paciente, la <i>mejoría de los síntomas</i> comenzó a los 20-30 min, con una <i>resolución completa</i> a las 2,5 h después de la administración de Firazyr®.<br>En el otro paciente, la <i>mejoría de los síntomas</i> comenzó a los 15 min, con una <i>resolución completa</i> a las 3 h después de la administración de Firazyr®.<br>Ambos pacientes experimentaron eritema moderado en el lugar de la inyección, que fue transitorio y tolerable.                                                                                                                                                                          | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-I resistentes a concentrado de INH-C1, debido a la presencia de anticuerpos anti-INH-C1.</b> | 3   |
| Bouillet L, 2009 [120].<br>P: 3 mujeres con AEH-III.<br>D: Serie de casos.                | Tratamiento de ataques agudos de AEH-III con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                                              | <b>La paciente 1</b> (32 años) recibió una inyección para un ataque abdominal. La mejoría de los síntomas comenzó a los 30 min, con una resolución completa de los síntomas 1 h después de la administración.<br><b>La paciente 2</b> (37 años) presentó un ataque abdominal combinado con edema facial. Un aumento en su dosis de ácido tranexámico no mejoró los síntomas. Recibió una inyección de Firazyr® y los síntomas mejoraron al cabo de 2 h.<br><b>La paciente 3</b> (43 años) fue tratada de un ataque abdominal. Treinta minutos después de una inyección de Firazyr® se produjo el alivio de los síntomas. Después de 6 h, una recurrencia de los síntomas hizo necesaria una segunda inyección. El resultado fue un alivio rápido de los síntomas.<br>En todas las pacientes, la administración de Firazyr® fue seguida de una reacción local eritematosa transitoria en el lugar de la inyección, no habiendo otras reacciones adversas a Firazyr®. | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-III.</b>                                                                                                            | 3   |
| Greve J, 2009 [107].<br>P: 1 paciente (61 años) con AEH                                   | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                                                  | Paciente tratado de 141 ataques durante el EEA del FAST-2. Se trataron satisfactoriamente 138 ataques con una inyección, y 3 ataques con 2 inyecciones. Principalmente afectan a cuello y cabeza, pero también son cutáneos y abdominales.<br>La administración de Firazyr® resultó en una mejoría de los síntomas después de 56 min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sustentan la efectividad y seguridad de</b>                                                                                                                                        | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                | Intervención                                                                                                                                                               | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                     | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| tipo I.<br>D: Serie de casos.                                                                            |                                                                                                                                                                            | (mediana), mientras que el tiempo para el alivio completo de los síntomas fue de 15,7 h (mediana). En la evaluación global de alivio de los síntomas 4 h después de la administración de Firazyr <sup>®</sup> , en 40 (28,4%) ataques la recuperación completa, en 79 (56%) una reducción de los síntomas de más del 50%. La eficacia de Firazyr <sup>®</sup> se mantuvo durante el período de observación y no se ve alterada por la administración repetida. No se observaron efectos secundarios sistémicos. En el lugar de inyección se produjo reacción adversa limitada, con eritema y picor que se resolvió espontáneamente después de 1-2 h.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Firazyr<sup>®</sup> tras la administración repetida para el manejo de ataques agudos de AEH.</b>                                                                            |     |
| Karanam S, 2009 [98].<br>P: 5 pacientes de AEH.<br>D: Serie de casos.                                    | Tratamiento de ataques agudos de AEH con (Firazyr <sup>®</sup> ) 30 mg.                                                                                                    | Tres pacientes con ataques abdominales, 1 inflamación periorbital y 1 inflamación del cuello. Todos los pacientes mostraron buena respuesta a Firazyr <sup>®</sup> , permitiendo el alta hospitalaria a las 2 h. Un paciente pudo salir del hospital una hora después de la administración de Firazyr <sup>®</sup> . En un paciente, 24 h después reapareció una inflamación menor en el mismo lugar, y fue tratado con concentrado de INH-C1. Los otros 4 pacientes no experimentaron más síntomas de AE. En todos los casos se produjo dolor y eritema transitorios..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr<sup>®</sup> es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                 | 3   |
| Riedl M, 2009 [100].<br>P: Pacientes con AEH del FAST-1 [121].<br>D: EEA.                                | Tratamiento de ataques agudos cutáneos, abdominales y laringeos de AEH con icatibant (Firazyr <sup>®</sup> ) 30 mg. Los pacientes podían recibir hasta 3 dosis por ataque. | Se trataron 340 ataques en 72 pacientes (118 cutáneos en 42, 184 abdominales en 46, y 37 laringeos en 19 pacientes). A 31 pacientes se le administró Firazyr <sup>®</sup> para el tratamiento de > 3 ataques. Para el número de ataque 1-10, con datos de ≥ 10 sujetos, <i>la mediana del tiempo al inicio de alivio de los síntomas</i> osciló desde 1,0 hasta 2,0 h, <i>la mediana del tiempo para la mejora de los síntomas según el paciente</i> osciló entre 0,4 y 0,8 h, y la tasa de respuesta en 4 h fue de 72,7% a 90,9%. <i>La mediana del tiempo al inicio del alivio</i> de los síntomas según los pacientes tratados por síntomas laringeos osciló desde 0,3 hasta 1,2 h. En 300 ataques (88,2%) se administró una inyección de Firazyr <sup>®</sup> , en 36 (10,6%) dos inyecciones, y en 4 (1,2%) 3 inyecciones. Se administró medicación de rescate a 14 pacientes para 18 ataques (5,3%). El efecto adverso relacionado con el fármaco más frecuente fue reacción en el lugar de la inyección, que consiste principalmente en eritema e inflamación transitorios. | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sustentan la eficacia y seguridad de Firazyr<sup>®</sup> tras la administración repetida para el manejo de ataques agudos de AEH.</b> | 2-  |
| Staubach P, 2009 [110].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: EC (un EC fase II y dos ECA fase III, y sus EEA). | Tratamiento de ataques agudos de AE con icatibant (Firazyr <sup>®</sup> ).                                                                                                 | En el estudio de fase II, 11 de los 15 sujetos presentaron 40 eventos adversos. Un total de 130 sujetos participaron en la fase controlada de los dos estudios de fase III. Un total de 118 pacientes con 602 ataques de AEH fueron tratados durante la fase abierta. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Durante la fase controlada el 49,2%, 65,5% y 42,1% de los pacientes presentaron ≥ 1 evento adverso en el grupo Firazyr <sup>®</sup> , placebo y ácido tranexámico, respectivamente. Durante la fase abierta 79 (66,9%) pacientes tratados con Firazyr <sup>®</sup> presentaron ≥ 1 evento adverso. No hubo eventos adversos graves relacionados con Firazyr <sup>®</sup> o placebo. La mayoría de los pacientes tratados con Firazyr <sup>®</sup> experimentaron                                                                                                                                                                                                                                                                    | Es un abstract.<br><br><b>La utilización de Firazyr<sup>®</sup> para el manejo de ataques agudos de AEH es segura.</b>                                                         | 1-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                               | Intervención                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Estudio de seguridad.                                                                                                                   |                                                                    | reacciones locales en el lugar de la inyección que se resolvieron espontáneamente. No hubo cambios clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio o constantes vitales, y no hubo efectos adversos sobre la función renal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| Weller K, 2009 [105], 2011 [142].<br>P: Mujer de 62 años con AEA.<br>D: Un caso aislado.                                                | Tratamiento de AEA con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                 | La paciente acude a consulta con AE masivo de los labios que había comenzado cuatro h antes. Alrededor de dos horas y media antes había recibido 500 U de concentrado de INH-C1 en urgencias. Una vez en la consulta no se logró estabilización o mejora. Por el contrario, la paciente manifestó un empeoramiento leve. Se decidió administrar Firazyr®, después de la inyección la progresión del AE cesó y la inflamación comenzó a disminuir 1-2 h después. Una notable mejoría fue visible después de 3 h y la resolución completa del ataque se logró 36 h después de la inyección. El tratamiento fue bien tolerado y los efectos adversos se limitan a un habón y una reacción cutánea tipo eritema asociados con quemazón leve en el lugar de la inyección.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Son abstracts.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEA.</b>                                                                                                                                                                                           | 3   |
| Aberer W, 2010 [77].<br>P: Pacientes con AEH tipo I y II. N=10 (7 no <i>naive</i> a icatibant y 3 <i>naive</i> ).<br>D: Serie de casos. | Tratamiento de ataque agudo de AEH con icatibant autoadministrado. | Tras el inicio del estudio se utilizó icatibant autoadministrado en el primer ataque agudo de los pacientes no <i>naive</i> y en el segundo episodio de los <i>naive</i> (el tratamiento de su primer episodio no fue autoadministrado). Entre 2 y 6 h de la inyección, 9/10 pacientes experimentaron alivio del 50% en escala EVA. El tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio presentó una mediana de 2 h. En los sujetos <i>naive</i> el alivio fue semejante al producido en su primer tratamiento no autoadministrado. Uno de los sujetos <i>naive</i> necesitó dosis de rescate a las 29 h, administrada por profesional de salud. Dos de los sujetos no <i>naive</i> precisaron dosis de rescate a las 17 y 27,5 h, respectivamente, uno de los cuales no respondió a la medicación de rescate. No se presentaron efectos adversos severos. En 9 casos se presentaron reacciones leves en el sitio de la inyección que, en la mayoría, se resolvieron en menos de 6 h.<br>los datos preliminares muestran que la inyección autoadministrada de Icatibant es un tratamiento bien tolerado y con respuesta clínica en la mayoría de los pacientes. | Abstract<br><br><b>Los resultados sugieren que icatibant es efectivo y seguro en el tratamiento de los ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                                                                                            | 3   |
| Almero R, 2010 [91].<br>P: 6 pacientes con AEH-I.<br>D: Serie de casos.                                                                 | Tratamiento de ataques agudos de AE con icatibant (Firazyr®).      | Tratamiento de 7 ataques con 8 dosis. En un caso se administró Firazyr® como profilaxis antes de cirugía odontológica. Los ataques fueron abdominales en dos pacientes y cutáneos en tres pacientes, con edema periférico y facial (labio). Los pacientes mostraron una clara mejoría de los síntomas en menos de media hora después de la administración del tratamiento en todos los ataques, sin reaparición de los síntomas en las horas siguientes. Todos los pacientes indicaron una resolución más rápida de los síntomas con Firazyr® en comparación con la administración habitual de concentrado de INH-C1. Sólo se produjeron reacciones locales leves en el lugar de la inyección, con eritema, induración y una ligera sensación de quemazón.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Es un abstract.<br>Después de cada ataque se recoge la impresión subjetiva del paciente. Aunque en la metodología se indica que los médicos que atienden los ataques cumplimentan un cuestionario en el que se describe el ataque y la respuesta a la medicación, no existe una definición de efectividad o “clara mejoría”. | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                        | Intervención                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Comentarios / Limitaciones                                                                                                          | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                  |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-I.</b>                      |     |
| Bas M, 2010 [115].<br><b>P:</b> 8 pacientes (58-91 años) con AE inducido por IECAs.<br><b>D:</b> Serie de casos. | Tratamiento de ataques agudos de AE inducido por IECAs con icatibant (Firazyr®) 30 mg. | Los 8 ataques afectan a la región laringofaríngea (n=4) y la lengua (n = 4). En promedio, los síntomas mejoran $50,6 \pm 21$ min después de la inyección de Firazyr®, y el alivio completo de los síntomas fue a las $4,4 \pm 0,8$ h. Ningún paciente requirió intubación traqueal, tratamiento con otros fármacos, traqueotomía, o una segunda inyección de Firazyr®. Excepto eritemas en el lugar de inyección, no hubo ningún efecto adverso. En 47 ataques tratados con metilprednisolona y clemastina, el tiempo medio para alivio completo de los síntomas fue de $33 \pm 19,4$ h. Algunos de estos pacientes recibieron traqueotomía (3/47), fueron intubados (2/47), o recibieron una segunda dosis de metilprednisolona (12/47).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de AE inducidos por IECAs.</b>                       | 3   |
| Bork K, 2010 [90].<br><b>P:</b> 12 pacientes (8 mujeres, 4 hombres) con AEH.<br><b>D:</b> Serie de casos.        | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                   | Se trataron con Firazyr® 14 ataques agudos (7 dolores abdominales, 4 inflamaciones faciales y 3 inflamaciones en el brazo) y se comparan con 10 ataques no tratados en el mismo lugar por paciente. El tiempo entre el inicio del ataque y la inyección de Firazyr® fue de $4,5 \pm 2,9$ h. <i>El tiempo medio entre la inyección y el inicio del alivio de los síntomas</i> fue $40,7 \pm 18,8$ min en los abdominales y $40 \pm 20$ min en los inflamatorios. En los ataques no tratados fue $28,2 \pm 9,6$ h en los abdominales y $45,6 \pm 15,3$ h en los inflamatorios. La duración total de los ataques tratados fue de $24,7 \pm 27,7$ h en los abdominales y $21,2 \pm 23,2$ h en los inflamatorios. La duración de los ataques no tratados fue de $76,2 \pm 42,3$ h en los abdominales y $80,7 \pm 17,3$ h en los inflamatorios. Dos pacientes tuvieron una reaparición de los síntomas a las 7 y 14 h después de la inyección de Firazyr®, respectivamente. El primer paciente, con inflamación en el brazo, no necesitó un tratamiento adicional. El ataque abdominal del segundo paciente se resolvió después de una segunda inyección. Los efectos secundarios incluyen reacciones leves en el lugar de inyección, como eritema e inflamación que se resolvieron sin intervención médica. No se observaron eventos adversos sistémicos. | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 3   |
| Bork K, 2010 [97].<br><b>P:</b> 10 pacientes (5 mujeres, 5                                                       | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                   | Se trataron con Firazyr® 10 ataques agudos (6 dolores abdominales, 3 inflamaciones en el brazo y 1 inflamación facial) y se comparan con 10 ataques no tratados en el mismo lugar por paciente. El tiempo entre el inicio del ataque y la inyección de Firazyr® fue de $3,1 \pm 1,2$ h. <i>El tiempo</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en</b>                                          | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                    | Intervención                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                        | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| hombres) con<br>AEH.<br>D: Serie de<br>casos.                                |                                                                          | <p><i>medio entre la inyección y el inicio del alivio de los síntomas</i> fue <math>30 \pm 16,4</math> min en los abdominales y <math>41,3 \pm 14,4</math> min en los inflamatorios. En los ataques no tratados fue <math>26,2 \pm 9,2</math> h en los abdominales y <math>46,6 \pm 14,7</math> h en los inflamatorios. La duración total de los ataques tratados fue de <math>18,8 \pm 21,4</math> h en los abdominales y <math>16,1 \pm 14,2</math> h en los inflamatorios. La duración de los ataques no tratados fue de <math>79 \pm 44,3</math> h en los abdominales y <math>81 \pm 16,9</math> h en los inflamatorios.</p> <p>Un paciente tuvo una reaparición de los síntomas abdominales 6 h después de la inyección de Firazyr®.</p> <p>Los efectos secundarios incluyen reacciones en el lugar de inyección que se resolvieron sin intervención médica.</p>                                                                                                                                                                                                                                                 | el tratamiento de ataques agudos de AEH.                                                                                                                                                                                          |     |
| Bouillet L, 2010 [88].<br>P: 4 mujeres con AEH-III.<br>D: Serie de casos.    | Tratamiento de ataques agudos de AEH-III con icatibant (Firazyr®) 30 mg. | <p><b>La paciente 1:</b> recibió una inyección para un ataque abdominal. La mejoría de los síntomas comenzó a los 30 min, con una resolución completa de los síntomas 1 h después de la administración.</p> <p><b>La paciente 2</b> presentó un ataque abdominal combinado con edema facial. Un aumento en su dosis de ácido tranexámico no mejoró los síntomas. Recibió una inyección de Firazyr®, y los síntomas mejoraron al cabo de 2 h.</p> <p><b>La paciente 3</b> fue tratada de un ataque abdominal 30 min después de una inyección de icatibant se produjo el alivio de los síntomas. Después de 6 h, una recurrencia de los síntomas hizo necesaria una segunda inyección. El resultado fue un alivio rápido de los síntomas.</p> <p><b>La paciente 4</b> fue tratada de un ataque laríngeo, produciéndose mejora a los 15 min, y desapareciendo todos los síntomas 6 h después de la inyección.</p> <p>En todas las pacientes, la administración de icatibant fue seguida de una reacción local eritematosa transitoria en el lugar de la inyección, no habiendo otras reacciones adversas a Firazyr®.</p> | <p>Es un abstract.</p> <p>En un documento anterior se han descrito las tres primeras pacientes [120].</p> <p><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-III.</b></p> | 3   |
| Bright P, 2010 [152].<br>P: Paciente de 49 años con AEA.<br>D: Caso aislado. | Tratamiento de ataque agudo de AEA con icatibant (Firazyr®).             | <p>El paciente tiene deficiencia adquirida de INH-C1 relacionada con MGUS, que no requieren tratamiento específico. Tiene ataques de AE aproximadamente una vez al mes, que si no son tratados duran 3-5 días. Los ataques leves responden a ácido tranexámico y los más graves responden a infusión de 1000 U de Berinert®, comenzando la respuesta a 30-120 min.</p> <p>El paciente fue sometido a un procedimiento odontológico bajo anestesia local y recibió 1.000 U de Berinert® profiláctico a las 15:00 h (2 h antes del procedimiento). A pesar de ello, desarrolló inflamación facial el día siguiente a las 07:00 h, y fue tratado a las 14:00 h con 1.000 U más de Berinert®. La inflamación empeoró y recibió 1.000 U más a las 07:00 h de la mañana siguiente sin respuesta. Se le suministró icatibant a las 11:30 h, después de 30 min el paciente comenzó a sentirse mejor, con una mejoría visible en 2 h.</p> <p>En el lugar de la inyección apareció eritema e inflamación, con una sensación de quemazón dolorosa. Esto fu descrito como “no insoportable” y 2 h más tarde se había resuelto</p> | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEA refractarios a tratamiento con concentrados de INH-C1.</b>                                                                         | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                    | Intervención                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    | completamente. La inflamación de la cara se resolvió completamente en 5 h.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
| Cicardi M, 2010<br>[121,147].<br><b>P:</b> Pacientes > 18 años con diagnóstico confirmado de AEH tipo I o II. FAST-1: N=27, Nc=29. FAST-2: N=36, Nc=38.<br><b>D:</b> ECA fase III, doble ciego, controlado, multicéntrico (FAST-1 y FAST-2). | Tratamiento de ataque agudo con Icatibant (Firazyr®) 30 mg.<br>Comparador: placebo (FAST-1) y ácido tranexámico (FAST-2, 3 gr/día durante 2 días). | Se aleatorizan pacientes con AE cutáneo o abdominal con intensidad moderada a muy grave (puntuación $\geq 30$ mm en una EVA de 0-100 mm en inflamación cutánea o dolor cutáneo o abdominal). Todos los pacientes con síntomas de AE laríngeo recibieron tratamiento con Firazyr®.<br>La variable de resultado principal (VRP) en los 2 ECA fue la mediana del tiempo (horas) hasta un alivio clínicamente significativo (disminución en EVA de 20 a 30 mm) del síntoma principal (SP, el más grave, mayor puntuación inicial en EVA).<br><b>FAST-1 (vs placebo):</b><br>- VRP: 2,5 vs 4,6 (p=0,14).<br>- Mediana del tiempo (horas) hasta el inicio de la mejoría del SP: 0,8 vs 16,9 (p<0,001) según el paciente; 1,0 vs 5,7 (p<0,001) según el médico.<br>- Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas: 8,5 vs 19,4 (p<0,08).<br>- Alivio clínicamente significativo del SP a las 4 h (%): 67 vs 46 (p=0,18).<br>- Análisis post hoc: La mediana del tiempo para reducir al 50% un índice compuesto (calculado como la media de los tres valores de las EVA de los síntomas) fue 2,5 h con Firazyr® vs 7,0 con placebo (p=0,02).<br>- Medicación de rescate (concentrado INH-CI, antieméticos u opiáceos): se administró antes de las 12 h a 3 pacientes (11%) tratados con Firazyr® y a 13 (45%) con placebo, y antes de las 48 h a 6 (22%) y 15 (52%), respectivamente.<br>- Ataques laríngeos: 8 pacientes recibieron Firazyr®, la mediana del tiempo hasta el inicio de la remisión de los síntomas fue de 0,6 h, 7 pacientes no tenían síntomas a las 4 h, 3 de los 8 pacientes recibieron medicación de rescate en las siguientes 24 h por síntomas nuevos o recurrentes.<br>- No se produjeron efectos adversos graves.<br><b>FAST-2 (vs ácido tranexámico):</b><br>- VRP: 2,0 vs 12,0 (p<0,001).<br>- Mediana del tiempo (h) hasta el inicio de la mejoría del SP: 0,8 vs 7,9 (p<0,001) según el paciente; 1,5 vs 6,9 (p<0,001) según el médico.<br>- Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas: 10,0 vs 51,0 (p<0,001).<br>- Alivio clínicamente significativo del SP a las 4 h (%): 80 vs 31 (p<0,001).<br>- Análisis post hoc: La mediana del tiempo para reducir al 50% el índice compuesto fue 2,0 h con Firazyr® vs 15,0 con placebo (p=0,02).<br>- Medicación de rescate: se administró antes de las 12 h a 0 pacientes (0%) tratados con Firazyr® y a 5 (13%) con ácido tranexámico, y antes de las 48 h a 6 (17%) y 11 (29%), respectivamente. | Que en el FAST-1 no haya diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo en la VRP se puede deber a la estricta definición utilizada y su análisis, en particular, a que sólo se evalúa el alivio del SP (y no otros síntomas), a la inclusión de datos de los pacientes del grupo placebo que recibieron medicación de rescate temprano, y al pequeño tamaño muestral. Sin embargo, sí hay diferencias estadísticamente significativas en otras variables secundarias y en un análisis post hoc que censura los datos de los pacientes que recibieron medicación de rescate, que respaldan la eficacia de Firazyr® en el tratamiento de los ataques agudos de AEH.<br><br>Dado que algunos pacientes presentan como efecto adverso un empeoramiento o AE recurrente, los autores sugieren que en la práctica clínica podría ser necesaria medicación adicional (bien otra dosis de Firazyr® o de otro fármaco) en algunos pacientes para conseguir un control total de los síntomas.<br><br><b>Los resultados demuestran que Firazyr® es eficaz y seguro en el</b> | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                     | Intervención                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                               |                                                                             | <p><i>Ataques laríngeos:</i> 3 pacientes recibieron Firazyr<sup>®</sup>, la mediana del tiempo hasta el inicio de la remisión de los síntomas fue de 1,0 h, 2 pacientes no tenían síntomas a las 4 h, 1 paciente necesitó intubación 5 min después. Ningún paciente recibió medicación de rescate en las siguientes 24 h.</p> <p>- En 5 pacientes se presentaron un total de 8 efectos adversos graves, pero ninguno se consideró relacionado con el fármaco.</p> <p>La mayoría de los pacientes tratados con Firazyr<sup>®</sup> (61/63) presentaron reacciones en el lugar de la inyección. Un total de 14 pacientes (22%) presentaron como efecto adverso un empeoramiento o AE recurrente.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>tratamiento de ataques agudos de AEH.</b></p>                                                                                                                                                       |     |
| Dempster J, 2010 [93].<br>P: 10 pacientes de AEH (tipo I o II) y 1 AEA.<br>D: Serie de casos. | Tratamiento de ataques agudos de AE con icatibant (Firazyr <sup>®</sup> ).  | <p>En los casos con síntomas de AEH inusualmente frecuentes que requieren infusiones profilácticas de INH-C1 (3 pacientes), Firazyr<sup>®</sup> fue efectivo pero los síntomas volvieron a aparecer. En los casos con ataques menos frecuentes de AEH (7 pacientes) o AEA (1 paciente), Firazyr<sup>®</sup> fue efectivo con reaparición de los síntomas en un único paciente. La reacción en el sitio de la inyección de Firazyr<sup>®</sup> fue bien tolerada por todos excepto por un paciente, y todos los pacientes consideraron volver a utilizar icatibant.</p> <p>Los autores consideran que es más conveniente administrar Firazyr<sup>®</sup> que concentrado de INH-C1, pero tiene una vida media más corta, y para aquellos pacientes con ataques frecuentes los síntomas pueden reaparecer después de 24 h aproximadamente.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Es un abstract. No se menciona como se evalúa la efectividad.</p> <p><b>Los resultados sugieren que Firazyr<sup>®</sup> es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH y AEA.</b></p> | 3   |
| Krause K, 2010 [130].<br>P: 6 pacientes con AEH (23 a 53 años).<br>D: Serie de casos.         | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr <sup>®</sup> ). | <p><b>Caso 1:</b> mujer de 53 años diagnosticada de AEH-II. Se presenta en la consulta con dolor abdominal agudo, de intensidad 9 (intervalo de 0 a 10) y náuseas durante 3 h. Aparte de inflamación apenas visible de su abdomen y presión arterial baja (90/60 mmHg), el examen clínico era normal. Suponiendo que se trataba de un ataque agudo de AEH, se administró Firazyr<sup>®</sup> (30 mg). Una hora y media después el dolor había desaparecido por completo y la paciente sólo informó mareo leve, náuseas y fatiga. Después de 4 h fue dada de alta. Al día siguiente fue vista para su control y no tenía signos residuales del ataque. Según ella, el ataque abdominal había desaparecido por completo 12 h después de la inyección de Firazyr<sup>®</sup>. El fármaco fue bien tolerado, a pesar de un ligero eritema en el lugar de la inyección sin ningún tipo de molestia. Un mes después, la paciente presentó una inflamación aguda de los labios, barbilla y cuello. Se administró 30 mg de Firazyr<sup>®</sup> para evitar la obstrucción de las vías respiratorias. El edema prácticamente había desaparecido aproximadamente 2 h después.</p> <p><b>Otros 5 pacientes</b> fueron tratados con una dosis única de Firazyr<sup>®</sup> durante un ataque agudo (2 ataques abdominales, 3 AE en las extremidades y/o cara). Los primeros signos de mejoría se observaron entre 10 y 120 min (mediana 30 min) con una mejora significativa documentada entre 30 min y 18 h (mediana de 1 h). Se observaron efectos secundarios (eritema local o</p> | <p>No está definida “mejora significativa”.</p> <p><b>Los resultados sugieren que Firazyr<sup>®</sup> es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b></p>                            | 3   |



| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                | Intervención                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                     | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | quemazón) en todos los pacientes, que se consideraron como despreciables o leves. Sólo un paciente se quejó del dolor asociado con la inyección, la inflamación local y un vahído durante un tiempo corto. Estos efectos secundarios se consideraron inicialmente graves, pero se convirtieron en insignificantes una hora después de la inyección.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
| Malbran A, 2010 [74].<br>Bas M, 2010 [84].<br>P: Pacientes con AEH del FAST-1 y FAST-2 (121).<br>D: EEA. | Tratamiento de ataques laríngeos con icatibant (Firazyr®) 30 mg. Los pacientes podían recibir hasta 3 dosis (separadas como mínimo 6 h) si los síntomas empeoraban en las siguientes 48 h. Si los síntomas aparecían después de 48 h de iniciar el tratamiento se consideraba un ataque nuevo. | En total, fueron tratados 78 ataques laríngeos en 38 pacientes (45 ataques/26 pacientes en FAST-1, 33 ataques/12 pacientes en FAST-2). <i>La mediana del tiempo al inicio del alivio de los síntomas</i> en las fases controladas de FAST-1 y FAST-2 fueron 0,6 y 1,0 h, respectivamente. En la fase EEA, estos tiempos oscilaron entre 0,3 y 1,2 h en el FAST-1 y entre 0,3 y 4,0 h en el FAST-2. Se observó una mejora global en el 88% de los pacientes en el FAST-1 y en el 100% en el FAST-2 (mediana del tiempo de 0,7 y 0,8 h, respectivamente). En total, durante la fase EEA sólo 7 ataques (≈10%) requirieron más de una inyección de Firazyr® (6 ataques 2 inyecciones, y 1 ataque 3 inyecciones). No hubo muertes, efectos adversos graves relacionados con el fármaco, ni interrupciones debidas a efectos adversos. Casi todos los pacientes experimentaron reacción en el lugar de la inyección (eritema, inflamación, picor, quemazón y dolor), que generalmente fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente sin intervención médica. | Es un abstract.<br>Es el mejor diseño posible, ya que se trata de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer un ECA.<br><br><b>Los resultados demuestran que Firazyr® es eficaz y seguro en el tratamiento de edema laríngeo de AEH.</b> | 2-  |
| Riedl M, 2010 [76,95].<br>P: Pacientes con AEH del FAST-1 [121].<br>D: EEA.                              | Tratamiento de ataques laríngeos con icatibant (Firazyr®) 30 mg. Los pacientes podían recibir hasta 3 dosis (separadas como mínimo 6 h) si los síntomas empeoraban en las siguientes 48 h.                                                                                                     | En 26 pacientes se produjeron un total de 45 ataques laríngeos (8 en fase controlada; 37 en EEA). El 69% (31/45) de los ataques fueron evaluados con intensidad de moderada a muy grave. Se observó una rápida mejoría de los síntomas, consiguiéndose ausencia o síntomas leves para la mayoría de los ataques a las 4 h de la administración (100% en fase controlada; 84% en EEA), independientemente de la gravedad de los ataques. Todos los síntomas se resolvieron en 24 h.<br><b>Según los pacientes</b><br><i>La mediana del tiempo al inicio del alivio de los síntomas</i> fue de 0,6 h durante la fase controlada y entre 0,3 y 1,2 h durante el EEA.<br>Según los investigadores:<br><i>La mediana del tiempo a "retroceso observable de los síntomas" (inicio de la mejora) y la "mejora global de los pacientes"</i> fueron 1,0 y 0,8 h, respectivamente.<br>Aproximadamente el 86,5% de los ataques se resolvió tras una inyección, el 10,8% después de dos inyecciones, y el 2,7% después de 3 inyecciones.                                                    | Es un abstract.<br>Es el mejor diseño posible, ya que se trata de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer un ECA.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de edema laríngeo de AEH.</b> | 2-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                            | Intervención                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                             | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                      |                                                                                             | <p>Todos los pacientes experimentaron reacciones leves y transitorias en el lugar de inyección (eritema, inflamación, picor, quemazón y dolor) que se resolvieron espontáneamente sin intervención.</p> <p>No se observaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco o problemas de seguridad.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                        |     |
| <p>Riedl M, 2010 [80].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AEH del FAST-1 [121].</p> <p><b>D:</b> ECA y EEA.</p>          | <p>Tratamiento de ataques cutáneos o abdominales AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg.</p>    | <p>Fase controlada con placebo: el tiempo para conseguir una reducción <math>\geq 30\%</math> en EVA (<math>TOR30^+</math>) del síntoma principal (inflamación cutánea, dolor cutáneo o dolor abdominal) fue menor para Firazyr® (2,5 h) que para placebo (4,6 h, <math>p = 0,142</math>).</p> <p>Análisis <i>post-hoc</i> mostraron que <math>TOR30^+</math> de Firazyr® fue significativamente más rápido para la inflamación cutánea (<math>p = 0,039</math>) y el dolor cutáneo (<math>p = 0,007</math>), pero no para el dolor abdominal (<math>p = 0,056</math>). La reducción media de EVA fue significativamente mayor para Firazyr® a las 4 h (<math>p = 0,002</math>) y 12 h (<math>p = 0,028</math>). Según los pacientes, la mejora de los síntomas fue a las 0,8 h con Firazyr® frente a 16,9 h con placebo (<math>p &lt; 0,001</math>). El tiempo para el alivio casi total de los síntomas (<math>TOR90^+</math>) fue menor con Firazyr® (8,5 h) que con placebo (19,4 h).</p> <p>Fase EEA: el <math>TOR30^+</math> para los ataques posteriores (<math>\geq 10</math> pacientes) fue de 1-2h, la tasa de respuesta fue 72,7-90.9%, y el <math>TOR90^+</math> (ataque número 2 se produce en la mayoría de los pacientes, <math>n = 55</math>) fue de 10,0 h. No se produjeron efectos adversos serios relacionados con el fármaco. En la mayoría de los pacientes que recibieron Firazyr® se produjo reacción local transitoria en el lugar de inyección (eritema, inflamación, picor, quemazón y dolor).</p> | <p>Es un abstract.</p> <p><b>Los resultados sustentan la eficacia y seguridad de Firazyr® para el manejo de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b></p> | 1-  |
| <p>Schmidt PW, 2010 [154].</p> <p><b>P:</b> Paciente de 42 años con AE por IECAs.</p> <p><b>D:</b> Caso aislado.</p> | <p>Tratamiento de ataque agudo de AE inducido por IECAs con icatibant (Firazyr®) 30 mg.</p> | <p>El paciente fue admitido en la unidad de urgencias con AE agudo de cuello que implicaba la lengua y la laringe. El paciente había recibido un trasplante de riñón 6 años antes y su medicación consistía en sirolimus, micofenolato mofetilo, prednisona, torasemida, amlodipino, moxonidina, metoprolol y fosinopril (IECA). El AE empeoró a pesar del tratamiento inicial con metilprednisolona i.v., difenhidramina i.v. y adrenalina inhalada. Tampoco tuvo éxito una infusión de concentrado de INH-C1.</p> <p>Se consideró realizar traqueotomía, y se dio una dosis de 30 mg de icatibant por vía subcutánea. La situación empezó a mejorar 10 a 15 min después de la inyección, se resolvió la obstrucción de las vías, y se evitó la traqueotomía.</p> <p>Estudios posteriores mostraron niveles normales de C4, excluyendo AEH y no se encontró ningún otro motivo que el IECA. Se suspendió el IECA y no volvió a aparecer AE.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AE por IECAs.</b></p>                                    | 3   |
| <p>Stelter K, 2010 [82].</p> <p><b>P:</b> 102 pacientes tratados entre</p>                                           | <p>Tratamiento de ataque agudo de AE laringeo con icatibant</p>                             | <p>Causas de AE laringeo: 26 por reacción alérgica, 33 por radioterapia para cáncer, 32 inducidos por IECAs, uno por AEH y 10 desconocidos.</p> <p>En 2 pacientes con AE laringeo inducido por IECAs se trató satisfactoriamente con Firazyr®.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Es un abstract.</p> <p><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo en el</b></p>                                                            | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                     | Intervención                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2004 y 2008 de inflamación de la laringe en el Servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Universitario de Munich.<br>D: Serie de casos. | (Firazyr®).                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>tratamiento de ataques agudos de AE inducidos por IECAs.</b>                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| Bork K, 2011 [68].<br>P: 4 pacientes con AEA (2 mujeres, 2 hombres).<br>D: Serie de casos.                                                    | Tratamiento de ataque agudo de AEA con Icatibant (Firazyr®) 30 mg. | Se trataron 23 ataques agudos (19 faciales, 2 linguales y 2 abdominales) con Firazyr® y se compararon con 10 ataques no tratados en el mismo lugar por paciente.<br>El tiempo entre el inicio del ataque y la inyección de Firazyr® fue de $1,2 \pm 0,5$ h.<br><i>El inicio del alivio de los síntomas</i> fue de $1,9 \pm 0,3$ h en los faciales y $0,5 \pm 0,1$ h en linguales y abdominales. En los ataques no tratados fue $36,3 \pm 9,0$ h en los faciales, $26,8 \pm 5,2$ h en linguales, y $47,4 \pm 8,1$ h en los abdominales.<br><i>La duración total de los ataques</i> tratados fue de $12,8 \pm 0,9$ h los faciales, 8 y 36 h los linguales, y 60 h los abdominales. La duración de los ataques no tratados fue de $61,4 \pm 9,7$ h en faciales, $49,6 \pm 6,7$ h en linguales y $93,8 \pm 16,9$ en abdominales.<br>Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección que se resolvieron sin intervención. | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEA.</b>                                                                                                                                                                                      | 2-  |
| Drake D, 2011 [60].<br>P: Pacientes adultos con AEH.<br>D: Revisión sistemática.                                                              | Tratamiento de ataques agudos de AEH con icatibant (Firazyr®).     | La búsqueda se realizó en Medline, desde 1948 hasta febrero de 2011, y en la base de datos de la Cochrane.<br>Se identificaron 168 artículos pero sólo uno se consideró relevante (121).<br>Conclusión: El ECA en fase III, doble ciego, multicéntrico mostró resultados prometedores para Firazyr®. El uso temprano de medicación de rescate puede haber oscurecido el beneficio de Firazyr® con respecto a placebo en el ensayo FAST-1, debido a un error de tipo II.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | No se incluyeron artículos de casos aislados o series de casos en el análisis de la “mejor evidencia”, al considerarse que tienen un nivel de evidencia más débil con riesgo de sesgo de publicación.<br><br><b>Los resultados demuestran la eficacia y seguridad de Firazyr® en el manejo de ataques agudos de AEH.</b> | 1++ |
| Farkas H, 2011 [64].<br>P: 6 pacientes                                                                                                        | Tratamiento domiciliario de ataques agudos de                      | Se trataron 7 ataques agudos. Los pacientes 1 y 5 experimentaron ataques subcutáneos, los pacientes 2 y 6 abdominales, el paciente 3 laríngeo mientras que el paciente 4 sufría de ataques combinados. Los síntomas clínicos de todos los ataques mejoraron rápidamente. El tiempo al                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos</b>                                                                                                                                                                                                                     | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                       | Intervención                                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| con AEH.<br>D: Serie de casos.                                                                                                                                  | AEH con icatibant (Firazyr®) 30 mg.                                                                                                                              | inicio de mejora de los síntomas osciló entre 15 y 100 min. En promedio, la resolución total de los síntomas fue de 291 min en 3 ataques abdominales, 495 min en subcutáneos y 24 h en el caso de ataque combinado. La resolución completa del edema de las vías respiratorias superiores fue a los 240 min. En un caso de ataque subcutáneo, tras una mejoría inicial, el ataque se repitió con múltiples localizaciones 24 h después de la administración del fármaco. No se informaron efectos adversos sistémicos relacionados con el fármaco. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron tolerables y se resolvieron en menos de 4 h.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | de AEH.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| Lumry WR, 2011 [66].<br>P: 88 pacientes con AEH tipo I o II (43 tratados con icatibant y 45 con placebo).<br>D: ECA fase III, doble ciego, controlado (FAST-3). | Tratamiento con icatibant (Firazyr®) de ataques agudos de AEH tipo I y II, cutáneos y/o abdominales con intensidad moderada a muy grave.<br>Comparador: placebo. | La variable de resultado principal fue el tiempo al inicio del alivio de los síntomas para el primer ataque según el paciente, que se define como la reducción al 50% de un índice compuesto de los tres valores de las EVA de los síntomas. El Firazyr® redujo significativamente la mediana del tiempo en comparación con placebo (2,0 frente a 19,8 h, p <0,001). El Firazyr® redujo significativamente la mediana del tiempo de inicio de alivio del síntoma principal en comparación con placebo (1,5 vs 18,5 h, p <0,001) y la mediana del tiempo para conseguir el alivio casi total de los síntomas (8,0 vs 36,0 h, p = 0,012). Además, los pacientes tratados con Firazyr® informaron que la mejoría de los síntomas se iniciaba significativamente más rápido en comparación con placebo (0,8 frente a 3,5 h, p <0,001). Experimentaron efectos adversos menos pacientes tratados con Firazyr® que con placebo (41% vs 51%). Cinco pacientes tratados con Firazyr® frente a tres pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas: en el grupo de Firazyr®, fueron diarrea, náuseas, dispepsia, dolor de cabeza y eritema en el lugar de inyección; y en el grupo placebo, fueron dolor de cabeza (2) y prurito. No hubo cambios en los parámetros de laboratorio y ECG, o los signos vitales, y ningún paciente tratado con Firazyr® experimentó un efecto adverso grave. | Es un abstract.<br>No se define adecuadamente la variable de resultado principal, porque no se indica qué síntomas son los del índice compuesto, que posiblemente serán los mismos que en FAST-1 y FAST-2 (inflamación cutánea, dolor cutáneo y dolor abdominal).<br><br><b>Los resultados demuestran la eficacia y seguridad de Firazyr® en el manejo de ataques agudos de AEH.</b> | 1   |
| Pérez D, 2011 [92].<br>P: 1 mujer (69 años) con AE inducido por IECAs.<br>D: Un caso aislado.                                                                   | Tratamiento de ataques agudos de AE inducido por IECAs con icatibant (Firazyr®).                                                                                 | Mujer con HTA tratada durante un año con lisinopril. Ocho horas después de su toma diaria de lisinopril (5 mg) la paciente presentaba prurito extenso y eritema, que evolucionó a AE en el labio inferior, lengua y úvula, dificultades para tragar y disfonía. La paciente no tenía antecedentes de alergias o intolerancias a alimentos, animales domésticos o medicamentos. No había tomado AINEs y no tenía factores temporales, animales o físico-químicos responsables de los signos y síntomas alérgicos. La paciente fue ingresada en urgencias y tratada con metilprednisolona y dexclorfeniramina pero no hubo una respuesta clínica en 2 h, y apareció dolor de garganta y disnea. El AE en el labio inferior, la úvula y la lengua desaparecieron sin molestias para la paciente 30 min después de una inyección de Firazyr®. Se cuantificaron los niveles de C3 y C4 para descartar AEH, y los resultados fueron normales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AE inducidos por IECAs.</b>                                                                                                                                                                                                                                        | 3   |
| Pérez DV, 2011 [70].<br>P: 2 pacientes                                                                                                                          | Tratamiento de ataques agudos de AE inducido por                                                                                                                 | <b>Caso 1:</b> mujer de 65 años de edad con cardiopatía isquémica y HTA tratada con lisinopril durante 9 años. Desarrolló eritema que evolucionó a AE en el labio inferior, lengua y úvula, produciendo dificultades para tragar y disfonía. Fue tratada en urgencias con metilprednisolona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                         | Intervención                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Comentarios / Limitaciones                                                                                                            | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| con AE inducido por IECAs.<br><b>D:</b> Serie de casos.                                           | IECAs con icatibant (Firazyr®).                                        | y dexclorfeniramina sin respuesta en 2 h, evolucionando con dolor de garganta y disnea. Se administró Firazyr® lentamente, desapareciendo en 30 min.<br><b>Caso 2:</b> varón de 81 años, con diagnóstico previo de AE inducido por IECAs, recibió por error una pastilla de lisinopril. Desarrolló AE importante en labios y lengua. Una laringoscopia realizada en urgencias mostró AE uvular y compromiso de la vía respiratoria superior. El AE desapareció 2 h después del tratamiento con Firazyr®.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Firazyr® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AE inducidos por IECAs.</b>                                            |     |
| Prior N, 2011 [69].<br><b>P:</b> 9 pacientes con AEH-I.<br><b>D:</b> Serie de casos.              | Tratamiento de ataques agudos de AEH-I con icatibant (Firazyr®) 30 mg. | Nueve pacientes adultos (4 hombres, 5 mujeres) fueron tratados de 15 ataques (53,3% en extremidades, 46,6% abdominales, 26,6% faciales, y 6,6% laringofaríngeos). La gravedad (utilizando una escala 0-10) fue de 4-6 en el 46,6%, 7-8 en el 26,6% y 9-10 en el 20,0%. El intervalo entre la administración del fármaco y el inicio del alivio fue ≤ 30 min en el 33,3% de los casos, entre 31-60 min en el 33,3% y 4 h en un caso. En 11 ataques no fue necesaria medicación de rescate. En un caso, fue necesaria otra dosis de Firazyr® debido a una recaída en el mismo lugar, y en 3 casos sin una mejora significativa se administró concentrado de INH-C1. Con respecto a los efectos adversos, sólo se reportaron efectos locales en el lugar de la inyección: dolor (86,6%), prurito (66,6%), eritema (66,6%) y edema local (40%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-I.</b> | 3   |
| Zanichelli A, 2011 [148].<br><b>P:</b> Paciente de 83 años con AEA.<br><b>D:</b> Un caso aislado. | Tratamiento de ataques agudos de AEA con icatibant (Firazyr®) 30 mg.   | En agosto de 2009, el paciente acude urgencias con edema cutáneo facial progresivo. Fue tratado con concentrado de INH-C1 (2.000 U) y ácido tranexámico (500 mg cada 4 h). Fue dado de alta después de 12 h de observación, y se le pautó 1 g de ácido tranexámico cada 4 h. Regresó al hospital siete h más tarde con el edema facial y aumento de disnea y disfagia. El examen físico reveló edema difuso de orofaringe y úvula. Se administró Firazyr® y el edema se estabilizó y empezó a resolverse a las 2 h. El paciente refiere alivio significativo de los síntomas, recuperó la capacidad de tragar, y 4 h después del tratamiento, había disminuido el edema del paladar blando y la úvula. El edema se resolvió completamente, y el paciente fue dado de alta 12 h después.<br>En octubre de 2009, el paciente presentó otro ataque agudo AE facial que fue tratado con Firazyr®. El paciente refirió regresión de los síntomas a los 30 min, y el edema se resolvió completamente 17 h después de la administración.<br>El paciente experimentó otros 4 episodios de AE (3 faciales y 1 laríngeo), que fueron tratados con prontitud y éxito en su casa con Firazyr®.<br>Aunque el paciente presentó eritema cutáneo transitorio en el lugar de la inyección, el Firazyr® fue bien tolerado. | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® es efectivo y seguro en el manejo de ataques agudos de AEA.</b>                               | 3   |
| Cicardi M, 2010 [149].<br><b>P:</b> Pacientes con                                                 | Tratamiento de AEA con icatibant (Firazyr®) y                          | Los pacientes no habían respondido satisfactoriamente a derivados plasmáticos de INH-C1. Se trató con ecalantida 2 ataques faciales en dos pacientes y con icatibant 1 ataque laríngeo y 3 faciales en otro paciente. Todos los ataques tratados tanto con ecalantida como con icatibant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® y Kalbitor® son efectivos en el tratamiento del</b>                                           | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                          | Intervención                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| AEA (N=3).<br>D: Serie de casos.                                                                                                                                                                   | ecalantida<br>(Kalbitor®).                                                                            | respondieron muy rápidamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | AEA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| <b>BERINERT®</b>                                                                                                                                                                                   |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
| Bork K, 2001<br>[116].<br>P: Pacientes del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) entre 1970 y 1999.<br>N=95 (92 AEH-I, 3 AEH-II).<br>D: Cohorte.                          | Tratamiento de edema laríngeo con concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                  | En este estudio 42 pacientes sufren un total de 517 episodios de edema laríngeo. Fueron tratados con concentrado de INH-C1 (Berinert®) 193/345 episodios de 18 pacientes (48 con 500 U y 145 con 1.000 U).<br>Los primeros síntomas que se resolvieron en todos los pacientes, fueron la dificultad para respirar y el miedo a la asfixia. Ningún paciente tratado requirió procedimientos urgentes adicionales como traqueotomía o cricotirotomía.<br>El tiempo medio que transcurre desde la inyección hasta el inicio de alivio de los síntomas fue de $42,2 \pm 19,9$ min.<br>Tiempo desde inicio de síntomas hasta resolución del último síntoma: $15,3 \pm 9,3$ h en tratados (n=193) y $100,8 \pm 26,2$ h en no tratados (n=324).<br>En 8 pacientes con episodios tratados y no tratados: $14,5 \pm 9,7$ h en tratados (n=144) y $95,4 \pm 32,1$ h en no tratados (n=152).<br>No hubo reacciones adversas en ningún paciente tratado. | La información clínica se obtuvo de los médicos de urgencias, los hospitales involucrados, informes de los médicos generales, y los pacientes y sus familiares.<br>Es el mejor diseño posible, ya que se trata de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer un ECA.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de edema laríngeo de AEH.</b> | 2++ |
| Farkas H, 2002<br>[56].<br>P: Pacientes pediátricos (2,5-15 años, 11 niños, 15 niñas) del Centro de AEH Húngaro registrados entre 1987 y 2000.<br>N=26 (21 AEH-I, 5 AEH-II).<br>D: Serie de casos. | Tratamiento de ataque agudo de AE (edema laríngeo o abdominal) con concentrado de INH-C1 (Berinert®). | En 9 pacientes hubo un total de 25 ataques (23 tratados con 500 U y 2 con 1.000 U).<br>La inyección produjo un alivio sustancial de los síntomas a los 30-60 min, acompañado con la regresión de la inflamación edematosa. La resolución completa de los signos y síntomas clínicos se produjo en 24-48 h.<br>No hubo efectos adversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | El documento repasa la experiencia de los autores en el tratamiento y seguimiento de pacientes pediátricos.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH en niños.</b>                                                                                                                                                                                       | 3   |
| Bork K, 2003<br>[23].                                                                                                                                                                              | Tratamiento de edema laríngeo                                                                         | En 61 pacientes se produjeron un total de 596 episodios de edema laríngeo. Fueron tratados con concentrado de INH-C1 (Berinert®) 208 episodios de 25 pacientes. Ningún paciente tratado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | En un documento anterior se han descrito 18 de los 25 pacientes que                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                    | Intervención                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NEC |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>P:</b> Pacientes del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) entre 1973 y 2001. N=123 (117 AEH-I, 6 AEH-II).<br><b>D:</b> Cohorte. | con concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                      | requirió intubación o traqueotomía.<br>En 207 episodios se produjo el alivio de los síntomas en 30 a 60 min después de la inyección, en un episodio 4 h más tarde. La duración media de edema laríngeo fue considerablemente más corta entre los episodios que recibieron Berinert® (15,0 h) que entre los que no recibieron tratamiento (103 h).<br>Un niño de 9 años con deficiencia de INH-C1 conocida murió de asfixia 20 min después de la aparición de un edema laríngeo. El niño no había presentado síntomas clínicos de AEH antes del evento fatal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | han sufrido edema laríngeo tratado con Berinert® [116]. La información clínica se obtuvo de los médicos de urgencias, los hospitales involucrados, informes de los médicos generales, y los pacientes y sus familiares.<br>Es el mejor diseño posible, ya que se trata de eventos que comprometen la vida del paciente y en consecuencia no es ético hacer un ECA.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo en el tratamiento de edema laríngeo de AEH.</b> |     |
| De Serres J, 2003 [126].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br><b>D:</b> Revisión sistemática.                                                                  | Tratamiento de ataques agudos de AEH con concentrado de INH-C1 (Berinert®). | Se presentan los resultados de las referencias 116, 56 y 23.<br>Bork también describió el caso de un paciente con AEH y 11 episodios de edema en el paladar blando, que disminuyeron a las 5 h con la infusión de 1000 U de Berinert®.<br>Kreuz et al. describen en un estudio retrospectivo el tratamiento de ataques agudos de 11 de 13 pacientes con AEH con Berinert® 500-1000 U para los niños y 1000-2000 U para los adultos. Los edemas desaparecieron por completo en 2-3 h.<br>El tratamiento es seguro. De 14 notificaciones de sospecha de reacciones adversas recibidas por Aventis Behring entre enero de 1985 y mayo de 2003, en 9 se excluyó la relación causal, en 2 no podría ser excluida (uno relacionado con falta de eficacia y una referente a la formación de anticuerpos), y en 3 hay relación causal (reacciones anafilácticas no graves). No hubo casos de transmisión de hepatitis B, hepatitis C o VIH. | Revisión sobre eficacia y seguridad de concentrado de INH-C1 (Berinert®) en Canadá. La búsqueda se realiza en Pubmed. Se añaden datos post-comercialización no publicados sobre seguridad.<br><br><b>No existen ECAs sobre el tratamiento de crisis agudas de AEH con Berinert®, pero los estudios observacionales y los datos post-comercialización demuestran buena eficacia y seguridad.</b>                                                                                | 2++ |
| Pastó L, 2003 [135].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH (N=8) y                                                                                                  | Tratamiento de ataques agudos de AEH y AEA con concentrado de               | De un total de 9 pacientes, 4 han sufrido un total de 6 ataques agudos que han sido tratados con Berinert®:<br><b>Paciente 1</b> (AEH tipo I): edema laríngeo con 500 U.<br><b>Paciente 2</b> (AEH tipo I): edema en glotis con 1.500 U.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | No se menciona la variable de resultado considerada para evaluar la efectividad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                              | Intervención                                                                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                          | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| AEA (N=1).<br>D: Serie de casos.                                                                                                                                       | INH-C1<br>(Berinert®).                                                                                                       | <b>Paciente 5</b> (AEA): edema orofaríngeo y de úvula con 500 U cada uno.<br><b>Paciente 7</b> (AEH tipo II): 2 edemas en glotis con 500 U cada uno.<br>El tratamiento fue efectivo en los 6 ataques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH y AEA.</b>                                                          |     |
| Bork K, 2005 [117].<br>P: Pacientes del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) entre 1976 y 2003.<br>N=75 (67 AEH-I, 8 AEH-II).<br>D: Cohorte. | Tratamiento de ataque abdominal con concentrado de INH-C1 (no pasteurizado antes de 1985, y si después de 1985, (Berinert®). | En la primera visita se recogen datos mediante encuesta de todos los ataques recibidos previamente, y se les proporciona un cuestionario para que recojan los datos de los ataques que sufran a partir de ese momento, y que entregan dos veces al año.<br>Se registraron 17.444 ataques no tratados (NT) y 4.834 tratados (T, 3.315 con 500 U, 1.428 con 1000 U y 91 con más de 1000 U). Únicamente 6 ataques no respondieron al tratamiento.<br>- <i>Duración media del ataque</i> : 92 ± 40,8 h en NT y 39,9 ± 30 h en T. En NT los pacientes reportan una puntuación media de dolor máximo de 8,6 ± 1,7 (puntuación de 1 a 10, 1 = dolor muy leve, 10 = dolor extremadamente intenso, insoportable) y 4,5 ± 2,9 en T. Vómitos: 83,3% en NT y 6,0% en T. Diarrea: 41,8% en NT y 11,0% en T. Vértigo: 91,8% en NT y 14,6% en T. Un subgrupo de 11 pacientes con experiencia en autoadministrarse el INH-C1 que sufrieron 2.741 ataques informaron de que sus ataques eran leves si la inyección se realizaba 1 ó 2 h después de la aparición de los primeros síntomas abdominales (“ataques tratados pronto”). Si la inyección se retrasaba más de 2 h (“ataques tratados tarde”), los ataques continuaban de forma más moderada o grave.<br>- <i>El tiempo medio hasta el inicio de alivio</i> fue de 53,5 min en los “ataques tratados pronto” y 114 en los “ataques tratados tarde”.<br>No se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento o eventos adversos graves en las inyecciones que se realizaron correctamente. | Existe un elevado riesgo de sesgo de recuerdo.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 2-  |
| Nielsen EW, 2006 [134].<br>P: Paciente consumidora de ramipril con un cuadro agudo de edema de lengua y laríngeo.<br>D: Un caso aislado.                               | Tratamiento de ataque agudo lingual inducido por IECAs con 1.500 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®).                     | Mujer de 61 años de edad, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedentes de infarto agudo de miocardio, consume 7,5 mg/día de ramipril (últimos 7 años), ácido acetilsalicílico, simvastatina, teofilina y salmeterol. Una noche se despertó con edema de la lengua. Se le administró 250 mg de hidrocortisona y 5 mg de dexclorfeniramina i.v. y 0,3 mg de adrenalina sc. El cuadro progresó durante las 8 h siguientes llegando a observarse estridor laríngeo e incapacidad para hablar. Tras 8 h de evolución se le administró 1.500 U de Berinert®. En los siguientes 20 min el cuadro comenzó a remitir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AE inducidos por IECAs.</b>                                             | 3   |
| Farkas H, 2007 [127].<br>P: Pacientes de la                                                                                                                            | Tratamiento ataques agudos de AEH con 500 U de                                                                               | En 61 pacientes (22 niños y 39 adultos) se registraron un total de 468 episodios de AE (de los que un 20% fueron en niños). Entre los pacientes hubo 4 mujeres embarazadas que recibieron Berinert® en 6 ataques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Presenta los datos de efectividad en gráficas barras apiladas y no es posible calcular el tiempo medio                                                              | 2+  |



| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                  | Intervención                                                                                                                               | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                   | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| consulta de AEH del <i>Hungaria HAE Center</i> (Budapest) desde 1996 a 2006.<br>N=112 pacientes con edad media 33 años (rango, 20-47 años) (101 AEH-I, 11 AEH-II).<br><b>D:</b> Cohorte.                   | concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                                                                                         | El 49,2% de los ataques fueron abdominales, 28,4% laríngeos, 20% cutáneos exclusivamente y 2,1% desconocidos. La media de tiempo transcurrido desde la inyección de Berinert® hasta el comienzo del alivio de los síntomas fue menor de 15 min en edema laríngeo, entre 15 y 30 min en las crisis abdominales y más de 30 en edema cutáneo. El tiempo transcurrido hasta la total resolución de los síntomas tuvo una tendencia similar.<br>Durante el periodo de observación no se registró ningún efecto adverso, tampoco infección viral o anticuerpos anti-INH-C1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | hasta el alivio de los síntomas o su completa resolución.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH incluyendo los de mujeres embarazadas y niños.</b> |     |
| Hermans C, 2007 [128].<br><b>P:</b> Mujer embarazada con AEH.<br><b>D:</b> Un caso aislado.                                                                                                                | Tratamiento de ataques agudos de AEH en el 1er embarazo con 500 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®) y en el 2º embarazo con 500-1000 U. | En el primer embarazo se administraron hasta 16 veces en ataques agudos. En el segundo embarazo se administró 36 veces en ataques agudos y 23 veces de forma profiláctica.<br>En opinión del autor, Berinert® resultó efectivo y bien tolerado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | No se especifica el tiempo de respuesta ni otras medidas de efectividad.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH en mujeres embarazadas.</b>         | 3   |
| Bork K, 2008 [150].<br><b>P:</b> Pacientes de la consulta de AEH del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) entre 1976 y 2007.<br>N=47 (41 AEH-I, 6 AEH-II).<br><b>D:</b> Cohorte. | Tratamiento de de ataques agudos de AEH con 500 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                                    | Los datos se obtuvieron en la rutina clínica habitual del Servicio. Los pacientes acudían a revisión 2 veces al año, en ellas además de la entrevista clínica se analizaba un diario en donde el paciente anotaba la fecha, duración, síntomas, severidad y curso de las crisis.<br>En 47 pacientes se registraron un total de 11.150 episodios de AE severo. No se trataron 9.046 episodios y sí se trataron 2.104 (1.704 con 500 U, 400 con 1.000 U).<br>El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la inyección fue de $3,4 \pm 4,9$ h. El tiempo medio desde la inyección hasta el inicio de alivio de los síntomas fue de $1,1 \pm 1,4$ h (en el 87,6% de los casos el alivio comenzó antes de 2 h). En los no tratados la media de tiempo hasta el inicio del alivio fue $50,4 \pm 3$ h.<br>Tiempo desde inicio de síntomas hasta resolución del último síntoma: $1,7 \pm 1,3$ días en tratados y $3,2 \pm 1,7$ días en no tratados.<br>Todos los pacientes consideraron que el tratamiento con INH-C1 fue útil.<br>No se produjo edema de laringe en ninguno de las 483 edemas faciales tratados, mientras que sí apareció en 51/628 (8%) edemas faciales no tratados. Ninguno de los edemas de extremidades tratados se complicó aumentando de tamaño o con edema en otra extremidad, lo | Elevado riesgo de sesgo de recuerdo.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                                                             | 2-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervención                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 | que sí ocurrió en el 29% de los no tratados. Tras la resolución de la crisis, no hubo fenómeno de rebote en ningún caso tratado dentro de las 48 h después de la administración de Berinert®. No hubo reacciones adversas importantes en ningún paciente tratado con Berinert®, tampoco tras múltiples tratamientos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |     |
| Obtulowicz K, 2008 [111].<br><b>P:</b> Mujeres entre 18 y 37 años con historia de embarazos y que pertenecían al registro de la consulta de AE del departamento de Alergología Clínica CMUJ en Cracovia.<br>N=44 mujeres (42 AEH-I, 2 AEH-II) y 84 embarazos a término.<br><b>D:</b> Serie de casos. | Tratamiento de ataques agudos de AE abdominal con 1.000 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®). | En 5 embarazos (5 mujeres) fue preciso administrar Berinert® en 6 episodios de AE abdominal antes del parto. En todos los casos se obtuvo mejoría antes de 1 h. En uno de los embarazos, 2 crisis de AE abdominal produjeron amenaza de parto prematuro, que desapareció al mejorar el cuadro tras la inyección de Berinert®. La tolerancia en todas las pacientes fue buena y los niños no presentaron ninguna anormalidad.<br>La presentación de crisis de AE abdominal durante el embarazo requiere diagnóstico diferencial con aborto inminente o parto prematuro. La inyección de Berinert® (500-1000 U) mejora los síntomas rápidamente por lo que es de utilidad, según los autores para establecer el diagnóstico diferencial.                                                                                                                                                                                                  | <b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques abdominales de AEH en mujeres embarazadas.</b> | 3   |
| Papadopoulou-Alataki E, 2008 [42].<br><b>P:</b> 3 pacientes con AEH de una misma familia.<br><b>D:</b> Serie de casos.                                                                                                                                                                               | Tratamiento de ataques agudos de AEH con concentrado de INH-C1 (Berinert®).                     | <b>Paciente 1:</b> niño de 8 años. Sufre ataques abdominales graves con dolor, náuseas y vómitos o abundante diarrea (1-2 episodios/mes). Son tratados con Berinert®, produciéndose la remisión de los síntomas una hora después de la administración. También presenta edemas laríngeos, acompañados de inflamación facial o aislados (1 episodio/3 meses) que requieren hospitalización, y que son también tratados con Berinert® (500 U i.v.).<br><b>Paciente 2:</b> madre del niño, 38 años. Es hospitalizada 7-10 veces al año por edemas laríngeos que ponen en peligro su vida. Requiere tratamiento con Berinert® casi dos veces al mes.<br><b>Paciente 3:</b> prima de 21 años que presenta edemas en cara y extremidades desde la edad escolar (1-2/mes). Se utiliza Berinert® para tratar los ataques agudos abdominales y faciales, produciendo una mejora significativa.<br><br>Ningún paciente presenta efectos adversos. | <b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH en niños y adultos.</b>          | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                             | Intervención                                                                                                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                          | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Bork K, 2009 [108].<br>P: Pacientes con AEH tipo I y II.<br>D: Revisión sistemática.                                                                                                                                                                                  | Tratamiento de ataques agudos con concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                                                                                                              | Búsqueda electrónica en 5 bases (Medline, EMBASE, Biosis Previews, CINAHL y Cochrane Library) sin restricción de idioma, que se suplementó con búsqueda de literatura gris y contacto con expertos y entidades.<br>Un total de 63 artículos incluidos (1 ECA, 10 estudios observacionales y 52 estudios descriptivos). El tratamiento con Berinert® fue consistentemente asociado a una reducción significativa en el tiempo de inicio del alivio de los síntomas y de la duración de las crisis. Estas diferencias fueron también significativas en el ECA. No se registraron efectos adversos severos en ningún paciente, tampoco se asoció con transmisión viral o desarrollo de autoanticuerpos.<br>Conclusión: Berinert® es una opción efectiva en el tratamiento del ataque agudo de AEH, y es bien tolerado en adultos, niños, embarazadas y pacientes con comorbilidad. | Se trata de un abstract y no se especifica la fecha de la búsqueda.<br><br><b>Los resultados demuestran que Berinert® es eficaz y seguro en el tratamiento de los ataques agudos de AEH tipo I y II incluso en niños, embarazadas y pacientes con comorbilidad.</b> | 1-  |
| Bork K, 2009 [119].<br>P: Pacientes de la consulta de AEH del Servicio de Dermatología de la Universidad de Mainz (Alemania) N=3 casos (mujeres de 50, 69 y 72 años) y 24 controles (17 mujeres y 7 hombres con edad media 68,5 ± 6,5 años).<br>D: Casos y controles. | En los 3 casos: tratamiento durante años (27, 18 y 22 años, respectivamente) de los ataques agudos de AEH (laríngeo, cutáneo o abdominal) con 500 ó 1.000 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®). | En los controles no habían sido tratados con andrógenos, ácido tranexámico, ácido ε-aminocaproico o concentrado INH-C1.<br>El tratamiento en los 3 casos siempre fue efectivo. El tiempo medio desde la inyección hasta el inicio de alivio de los síntomas osciló entre 20 min y 2 h. Durante el período de observación, el número de ataques aumentó lenta y gradualmente en las tres mujeres (aumentando en 4, 12, y 5 veces, respectivamente, al final del periodo). No hubo factores conocidos que justificaran el aumento de frecuencia de los ataques de AE. En el grupo de control no hubo una variación sustancial en la frecuencia de los ataques durante el período de seguimiento (9 ± 7,1 años). Una posible explicación para el aumento de la frecuencia de los ataques podría residir en el gran número de inyecciones de INH-C1.                                | Los autores postulan que la frecuencia de inyecciones con INH-C1 podría bajar el umbral de activación del sistema de contacto y por tanto aumentar la frecuencia de los ataques de AE en pacientes con AEH.                                                         | 2+  |
| Bork K, 2009 [27].<br>P: Pacientes con AEH tipo III (N=35 mujeres de 11 familias),                                                                                                                                                                                    | Tratamiento de AEH-III con concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                                                                                                                     | El período de observación fue de 8,4 años en promedio (rango, 2-26 años). Las pacientes tuvieron un promedio 12,7 ± 7,9 episodios/año.<br>En 27 pacientes se utilizó corticosteroides para 186 ataques y en 15 pacientes se trataron 67 ataques con antihistamínicos. Ninguno de esos tratamientos fue efectivo.<br>Siete pacientes recibieron concentrado de INH-C1 (Berinert®) para 63 ataques. En 6 de las pacientes el tratamiento fue muy o moderadamente efectivo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo en el tratamiento del AEH-III.</b>                                                                                                                                                                             | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                          | Intervención                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                      | NEC |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| con actividad normal o ligeramente disminuida del INH-C1 y mutación del factor XII (p.Thr309Lys en 11 familias y p.Thr309Arg en 2 familias).<br>D: Serie de casos. |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |     |
| Craig TJ, 2009 [123].<br>P: 124 pacientes con AEH (108 tipo I, 15 tipo II, 1 desconocido) ≥ 6 años.<br>D: ECA fase II/III, doble ciego, controlado con placebo.    | I.M.P.A.C.T.1<br>Tratamiento de ataques abdominales o faciales con 20 U/kg de concentrado de INH-C1 (Berinert®) (n = 43), con 10 U/kg (n = 39) o placebo (n = 42). | <p>La variable principal fue la mediana del tiempo de inicio de alivio de los síntomas, que fue significativamente menor con 20 U/kg que con placebo (0,5 vs 1,5 h, p = 0,0025). Con 10 U/kg fue sólo ligeramente menor que con placebo (1,2 vs 1,5 h, p = 0,2731). Con 20 U/kg fue menor que con 10 U/kg (p = 0,0048).</p> <p>Una hora después del tratamiento, más del 75% de los pacientes tratados con 20 U/kg había informado del inicio del alivio de los síntomas, en comparación con el 40% de los pacientes tratados con placebo.</p> <p>La mediana del tiempo para completar la resolución de los síntomas de AE fue significativamente inferior con 20 U/kg (4,9 h) que con placebo (7,8 h, p = 0,0237). Para 10 U/kg fue mayor que para placebo (20 h), que puede atribuirse al efecto de confusión de la medicación de rescate.</p> <p>La proporción de pacientes en los que empeoró la intensidad de los síntomas entre 2 y 4 h después del inicio del tratamiento fue significativamente menor con 20 U/kg (4,7%) que con placebo (31,0%, p = 0,0014). Para 10 U/kg fue 20,5 %.</p> <p>La media de episodios de vómitos en las primeras 4 h después del tratamiento fue significativamente menor con 20U/kg (0,1) que con placebo (0,8, p = 0,0329). Para 10 U/kg fue 0,2%.</p> <p>En los pacientes tratados con 20 U/kg, no se produjeron nuevos ataques antes de la completa resolución del ataque tratado, lo que indica ausencia de rebote de AE.</p> <p>El porcentaje de pacientes que experimentaron un evento adverso dentro de las 4 h después del inicio del tratamiento fue considerablemente menor con 20 U/kg (19,6%) que con placebo (43,9%). Los posiblemente relacionados con el tratamiento fueron también menos frecuentes con 20 U/kg (10,9%) que con placebo (19,5%). Los efectos adversos más frecuentes fueron</p> | <b>Los resultados demuestran que Berinert® a dosis de 20 U/Kg es efectivo y seguro para el tratamiento de los ataques agudos abdominales y faciales de AEH.</b> | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                              | Intervención                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                     | <p>náuseas, diarrea, dolor abdominal y espasmos musculares, y las frecuencias de todos fueron menores con 20 U/kg que con placebo. La mayoría de estos síntomas están relacionados con la enfermedad subyacente y el tipo de ataque. Con 10 U/kg, el porcentaje de pacientes con un evento adverso (25,6%) fue considerablemente menor que con placebo (43,9%).</p> <p>No hubo efectos adversos graves o que llevaran a la interrupción del tratamiento dentro de las 4 h después del tratamiento. Posteriormente, 4 pacientes tuvieron 9 eventos adversos graves de exacerbación de AEH. Uno de estos eventos se consideró posiblemente relacionado con el tratamiento, y tuvo lugar en un paciente cuyo diagnóstico de AEH fue cuestionado después de pruebas genéticas. La medición de constantes vitales reveló que no había motivos de preocupación.</p> <p>No se observaron seroconversiones de VIH, hepatitis o virus humano B19.</p>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
| <p>Bork K, 2010 [73].</p> <p><b>P:</b> Pacientes tratados con concentrado de INH-C1 (Berinert®).</p> <p><b>D:</b> Registro.</p>                                                        |                                                                                                                     | <p>Registro de efectos adversos de INH-C1 (Berinert®) recibidos por <i>CSL Berhing's Global Pharmacovigilance</i> desde 1985 hasta 2010.</p> <p>En los más de 500.000 tratamientos administrados en todo el mundo, se declararon 70 casos sospechosos de efectos adversos (EA), de los que 47 se encuentran dentro de las descritas en el perfil de seguridad del fármaco: alergia o reacción anafiláctica (7), escalofríos y fiebre (3), ausencia de efecto (17), sospecha de transmisión viral (5) y trombosis (15). Ninguna de las transmisiones virales pudo ser atribuida a Berinert®. Únicamente una de las trombosis ocurrió utilizando Berinert® de acuerdo a indicaciones de ficha técnica, pero la posterior autopsia descartó causalidad (paciente con cerebromalacia); En los otros 14 casos de trombosis se había utilizado en cirugía cardíaca y con dosis superiores a las indicadas en ficha técnica. En ninguno de los 23 casos con EA fuera de las descritas en el perfil de seguridad del fármaco, se pudo establecer causalidad.</p> | <b>Berinert® es seguro y bien tolerado cuando se usa en la dosis recomendada para el tratamiento del AEH.</b>                                                                                                                                                                                                                  | 2++ |
| <p>Czaller, 2010 [124].</p> <p><b>P:</b> Mujeres embarazadas del Registro Nacional de AEH de Hungría entre 1979 y 2009. N=41 mujeres y 118 embarazos: 82 a término y 36 abortos (9</p> | <p>Tratamiento de ataques agudos de AEH en embarazo y postparto con 500 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®).</p> | <p>En 12 embarazos (9 mujeres) fue preciso administrar Berinert® en 36 episodios de AE antes del parto. En 3 mujeres se administró en 12 episodios después del parto.</p> <p>Las crisis durante el embarazo: 6 de edema laríngeo, 11 de AE abdominal, 2 episodios severos en las extremidades y 14 episodios combinados. Tras el parto, 12 episodios de AE abdominal.</p> <p>En todos los casos se produjo mejoría sintomática a los 15-60 min de la administración. En los episodios abdominales se confirmó la mejoría clínica mediante ecografía. No hubo casos de empeoramiento o recurrencia en las siguientes 72 h. No se observaron efectos secundarios. En ninguno de los casos tratados hubo parto prematuro. Ninguno de los abortos espontáneos guardó relación con la administración de INH-C1.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>La información se obtuvo retrospectivamente del Registro Nacional de AEH de Hungría, de las historias clínicas y de los diarios de las pacientes sobre los episodios de AE.</p> <p><b>Los resultados sugieren que Berinert® es eficaz y seguro en el tratamiento de episodios agudos de AEH en mujeres embarazadas.</b></p> | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                      | Intervención                                                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| espontáneos y 24 inducidos).<br><b>D:</b> Serie de casos.                                                                                                                                                      |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
| Martínez-Saguer I, 2010 [133].<br><b>P:</b> 22 mujeres embarazadas con AEH-I del Hospital Universitario Johann Wolfgang Goethe de Frankfurt desde marzo de 1995 a agosto de 2007.<br><b>D:</b> Serie de casos. | Tratamiento de AEH con concentrado de INH-C1 (Berinert®, 500 ó 1000 U).                                                     | En 35 embarazos de las 22 mujeres, sufren en promedio 44 ataques por cada 9 meses, en comparación con 9,4 ataques antes del embarazo (n=34), 25,4 durante la lactancia (n=26) y 18,6 después de la lactancia (n=32). Principalmente fueron ataques abdominales y en las extremidades.<br>En todos los casos, incluyendo 5 ataques laríngeos, las pacientes informaron de que sus ataques fueron tratados con éxito con Berinert®, produciendo la regresión del ataque. La eficacia de Berinert® fue consistente antes, durante y después del embarazo.<br>No se produjeron efectos adversos relacionados con el tratamiento. En ningún parto el niño nació muerto ni hubo abortos espontáneos. No se confirmó seroconversión de hepatitis A, B, C o G, o VIH en ninguna de las madres ni de los recién nacidos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Las pacientes informaron de la eficacia de Berinert® por producir la regresión del ataque, pero no se ofrecen datos numéricos del tiempo necesario para producirse la regresión.<br><br><b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-I en mujeres embarazadas.</b> | 3   |
| Craig TJ, 2011 [58].<br><b>P:</b> 57 pacientes con AEH del I.M.P.A.C.T.1 [123].<br><b>D:</b> EEA (I.M.P.A.C.T.2).                                                                                              | Tratamiento de ataque agudo abdominal, periférico, facial y laríngeo de AEH con concentrado de INH-C1 (Berinert®, 20 U/kg). | La mediana del periodo de seguimiento fue 24 m (rango, 0-51 m). Se trataron 1.085 ataques (747 abdominales, 235 periféricos, 51 faciales, 48 laríngeos, 4 en otros lugares).<br>Para el total de los ataques, la mediana del tiempo al inicio del alivio de los síntomas fue 0,37 h (0,32 en abdominales; 0,50 en periféricos; 0,40 en faciales y 0,25 en laríngeos).<br>El alivio comenzó en menos de una hora en 1.011 (93,2%) ataques (95,9% en abdominales; 86,8% en periféricos; 82,4% en faciales y 93,8% en laríngeos).<br>El alivio comenzó en menos de cuatro hora en 1.076 (90,2%) ataques (99,9% en abdominales; 97,0% en periféricos; 98,0% en faciales y 100% en laríngeos).<br>La mediana del tiempo hasta la completa resolución de los síntomas fue 14,28 h (10,45 en abdominales; 23,48 en periféricos; 28,33 en faciales y 8,38 en laríngeos).<br>Una única dosis fue suficiente para tratar satisfactoriamente 1.073 ataques (99%). En 12 ataques abdominales de 6 pacientes se tuvo que administrar hasta 3 dosis por empeoramiento del ataque (4) o porque el paciente sintió que el ataque no se resolvía lo suficientemente rápido (8).<br>En 25 pacientes (43,9%) se observó al menos una reacción adversa. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Uno de los pacientes abandonó el estudio debido a una reacción relacionada con la perfusión. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (5 pacientes) y nasofaringitis (3 pacientes). No fueron necesarios | <b>Los resultados demuestran la efectividad y seguridad de Berinert® tras la administración repetida para el manejo de ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                                                                              | 2+  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                           | Intervención                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | NEC |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | procedimientos de emergencia para los pacientes con ataques laríngeos. En 19 pacientes (33,3%) se encontraron anticuerpos anti-INH-C1, no habiendo asociación clínicamente relevante entre la presencia de anticuerpos y la efectividad, ni con el riesgo de efectos adversos. No hubo cambios clínicamente relevantes en las constantes vitales después de la administración y no hubo casos probados de seroconversiones de VIH, hepatitis o virus humano B19.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Czaller I, 2011 [125].<br>P: Mujer de 29 años con AEH.<br>D: Un caso aislado.                                                                                                                                                       | Tratamiento de ataque agudo de AEH con 500 U de concentrado de INH-C1 (Berinert®).                                                                                                                                                                                                            | Mujer de 29 años con AEH diagnosticado a los 14 años, acude a urgencias con crisis abdominal y elevación de enzimas pancreáticas y glucemia.<br>Tras la primera dosis la mejoría fue insuficiente por lo que se administró la segunda dosis. Tras 4 h la mejoría de los síntomas fue relevante resolviéndose el episodio a las 24 h. Durante los 3 días siguientes persistió una leve sensación de náuseas. En el 5º día los enzimas pancreáticos se habían reducido al 20% de los iniciales y la glucosa era normal. En el día 25 todos los parámetros analíticos fueron normales.<br>La crisis abdominal puede producir pancreatitis aguda por obstrucción completa o incompleta del conducto pancreático.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Los resultados sugieren que Berinert® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH con afectación pancreática.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3   |
| Kreuz W, 2011 [61].<br>P: Pacientes pediátricos (mediana 14,0 años; rango, 7-17,7 años) con AEH (16 de AEH-I y 4 de AEH-II). Los pacientes pertenecían al hospital universitario JWG de Frankfurt (Alemania).<br>D: Serie de casos. | Tratamiento de ataques agudos de AEH con concentrado de INH-C1 (Berinert®) autoadministrado, al inicio de edema o síntomas típicos en los 15 pacientes asignados a tratamiento a demanda (TD), o al inicio de los pródromos, antes del edema, en 5 pacientes en tratamiento sustitutivo (TS). | La mediana de la duración de la terapia domiciliaria fue 3.0 años (rango, 1,1 a 6,7 años). Durante ese tiempo se administraron 2.400 tratamientos:<br><b>Medidas de eficacia:</b><br>-La mediana del número de tratamientos administrados en la etapa domiciliaria fue mayor que en la etapa previa (0,83/mes vs 0,37/mes, respectivamente; p=0,003). Separadamente en TD y TS, esta diferencia no es significativa.<br>-La ocurrencia de ataques laríngeos descendió de 12/año en etapa previa a 4/año en etapa domiciliaria, en TD y de 2/año a 1/año en TS (p= no significativa).<br>-La mediana de días/año de hospitalización fue menor en la etapa domiciliaria que en la previa (0,11 vs 3,8; p=0,008). Separadamente en TD y TS, esta diferencia no es significativa.<br>-Nueve pacientes faltaron a la escuela durante la etapa domiciliaria mientras que faltaron 18 durante la etapa previa.<br>-La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas (en TD) o de los pródromos (en TS) hasta el tratamiento fue de 15 min en la etapa domiciliaria y de 67,5 min en la etapa previa. Esta tendencia se observa en TD y en TS separadamente, el escaso número de pacientes, no permite alcanzar la significación estadística.<br>-La mediana del tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta el inicio del alivio fue de 40 minutos en etapa domiciliaria y de 60 minutos en etapa previa. Esta tendencia se observa en TD y en TS separadamente, el escaso número de pacientes, no permite alcanzar la significación estadística.<br>-Salvo un caso en el que la paciente aumentó considerablemente de peso, en el resto de | El tiempo desde el tratamiento hasta el inicio del alivio es algo superior a otros estudios, según los autores esto puede deberse a la diferente forma de recogida de datos, que en otros estudios se realiza mediante preguntas frecuentes y no de forma retrospectiva como en el presente estudio.<br>Otra limitación del estudio reside en el escaso número de pacientes, especialmente del grupo TS.<br>El aumento de la frecuencia de tratamientos en la etapa domiciliaria, en opinión de los autores podría deberse a la edad de los pacientes, en torno a la pubertad (etapa que se asocia con cambios en el curso de la enfermedad). | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                        | Intervención                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                        | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                | <p>pacientes se mantuvo la misma dosis en terapia domiciliaria que en la etapa previa.</p> <p>-Todos los ataques tratados domiciliariamente, incluyendo los laríngeos, tuvieron una evolución satisfactoria.</p> <p><b>Medida de seguridad:</b></p> <p>-En todos los pacientes tratados domiciliariamente Berinert<sup>®</sup> fue seguro y bien tolerado, no se informó retrospectivamente de efectos adversos. No hubo casos de seroconversión para VIH o hepatitis (A, B, C ó G).</p>                                                                                                                                                 | <p><b>La terapia domiciliaria con Berinert<sup>®</sup> para ataques agudos de AEH es una opción segura y eficaz para pacientes pediátricos con condiciones para ser entrenados (ellos o sus padres) y con disponibilidad permanente de consultar a profesionales médicos.</b></p> |     |
| <b>CINRYZE<sup>®</sup></b>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
| <p>Kalfus I, 2009 [102].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AEH que habían participado en 2 ECA (tratamiento y profilaxis, respectivamente) con Cinryze<sup>®</sup>. N=88 (32,9% varones).</p> <p><b>D:</b> EEA.</p> | <p>Tratamiento de ataques agudos con concentrado nanofiltrado de INH-C1 Cinryze<sup>®</sup> (1000 U i.v.).</p> | <p>Se trataron 447 ataques en 82 pacientes (media <math>\pm</math> DE= 5,45 <math>\pm</math> 8,28). En 287 ataques se administró 1 sola inyección y en 160 ataques se administraron 2. En 28 pacientes se trataron 50 ataques laríngeos (ninguno precisó hospitalización o intubación), la mediana de tiempo de mejoría de los ataques laríngeos fue 50 min, la mejoría fue independiente del número de ataques tratados previamente. En 5 sujetos fue precisa la utilización de opiáceos de rescate por dolor persistente gastrointestinal o génito-urinario. No hubo efectos adversos.</p>                                             | <p>Es un abstract. Los datos de eficacia y seguridad que presenta se centran exclusivamente en los casos con afectación laríngea.</p> <p><b>Los resultados sugieren que Cinryze<sup>®</sup> es efectivo y seguro en el tratamiento de los ataques laríngeos de AEH.</b></p>       | 2-  |
| <p>Lumry W, 2010 [72].</p> <p><b>P:</b> Pacientes &gt;1 y &lt; 18 años con diagnóstico de AEH que habían participado en 2 ECA (tratamiento de ataque agudo y profilaxis,</p>                                     | <p>Tratamiento de ataques agudos con concentrado nanofiltrado de INH-C1 Cinryze<sup>®</sup> (1000 U i.v.).</p> | <p>Se trataron 121 ataques. El 89% mejoró en las 4 h siguientes a la administración de Cinryze<sup>®</sup>. Los ataques gastrointestinales fueron los más frecuentes (64 ataques) mejorando en las 4 h siguientes a la administración de Cinryze<sup>®</sup>, el 97% de los menores (de 6 a 11 años) y el 89% de los niños mayores (de 12 a 17 años). Ninguno de los ataques laríngeos precisó hospitalización o intubación, tampoco se registraron casos graves de efectos adversos relacionados con Cinryze<sup>®</sup>. Tampoco hubo abandonos del estudio por efectos adversos, anticuerpos frente a INH-C1 o transmisión viral.</p> | <p>Es un abstract. Los datos corresponden a un subgrupo de pacientes de un estudio más amplio [78].</p> <p><b>Los resultados sugieren que Cinryze<sup>®</sup> es efectivo y seguro en el tratamiento de los ataques agudos de AEH en niños.</b></p>                               | 2-  |



| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                            | Intervención                                                                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NEC |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| respectivamente)<br>con Cinryze®.<br>N=22.<br>D: EEA.                                                                                                                |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| Zuraw B, 2010 [78].<br>Pacientes >2 a 80 años con diagnóstico confirmado de AEH. N=101.<br>D: estudio multicéntrico (29 centros) abierto de eficacia de tratamiento. | Tratamiento de ataques agudos con concentrado nanofiltrado de INH-C1 Cinryze® (1000 U i.v.).                             | Fueron tratados 609 ataques de AEH en los 101 pacientes. Cada 15 min tras la inyección el paciente valoró su situación clínica, se consideró mejoría cuando hubo 3 valoraciones sucesivas de mejoría.<br>La mediana de tiempo desde la inyección hasta el comienzo del alivio fue de 45 min. Ninguno de los 84 ataques laríngeos precisó intubación tras Cinryze®. No se encontraron diferencias en la respuesta de niños y adultos. No se redujo la eficacia de Cinryze® en los pacientes tratados por más de un ataque (en 15 sujetos con más de 10 ataques, la mediana de tiempo hasta el alivio en el ataque 10 fue de 30 min). Se informó de efectos adversos en el 41% de los pacientes, siendo la mayoría (87%) leves o moderados (sinusitis, nasofaringitis, faringitis estreptocócica, constipación, tos, urticaria y bronquitis). No se produjeron reacciones de hipersensibilidad a Cinryze®. No hubo evidencia de desarrollo relevante de anticuerpos frente a INH-C1 ni de transmisión viral.<br>Conclusión: INH-C1 nanofiltrado es eficaz y seguro para el tratamiento de ataques agudos de AEH. | Se trata de un abstract que coincide 2- en la metodología y en el nombre de algunos autores con la referencia [165] (subgrupo de ataques laríngeos) y [72] (subgrupo de niños). Parece el mismo estudio aunque no coinciden los números de pacientes. Es posible que en alguno de estos abstracts se hayan presentado resultados parciales antes de terminar el estudio, o a falta de centros participantes, pero no se especifica las fechas de inicio y fin de los estudios, ni los centros participantes, no se puede saber.<br><br><b>Los resultados sugieren que Cinryze® es efectivo y seguro en el tratamiento de los ataques agudos de AEH incluso en niños.</b> |     |
| Zuraw BL, 2010 [146].<br>P: Pacientes con diagnóstico confirmado de AEH (N=35, Nc=33).<br>D: ECA fase III, doble ciego, controlado,                                  | Tratamiento de ataques agudos con concentrado nanofiltrado de INH-C1 Cinryze® (1000 U i.v.).<br>Comparador: placebo i.v. | El lugar donde los síntomas eran más severos fue considerado sitio principal (SP). Si a las 4 h de la inyección no se había producido una mejoría inequívoca de los síntomas, se le ofrecía un tratamiento abierto de rescate con Cinryze®. Los pacientes con síntomas de AE laríngeo recibieron tratamiento abierto con Cinryze®.<br>Los pacientes tenían > 6 años de diagnóstico confirmado de AEH, incluyendo pacientes con bajo nivel de C4, nivel normal de C1q o déficit/mal funcionamiento del inhibidor C1<br><b>Eficacia:</b><br><u>La variable de resultado principal (VRP):</u><br><i>Mediana del tiempo (h) desde la inyección hasta el alivio</i> inequívoco de los síntomas en el SP: 2 vs 4 (la razón de tasa de éxito: 2,41; 95% intervalo de confianza, 1,17-4,95; p=0,02).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Los resultados demuestran que Cinryze® es eficaz y seguro en el tratamiento de los ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                             | Intervención                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Comentarios / Limitaciones                                                                                                            | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| multicéntrico.                                                                                                        |                                                                                                | <p><u>Variables secundarias de eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alivio clínicamente significativo del SP a las 4 h (%): 60 vs 42 (p=0,06).</li> <li>- Administración de una segunda dosis del mismo tratamiento de su grupo: 65,7% vs 84,8%.</li> <li>- Mediana del tiempo hasta la completa resolución del ataque: 12,3 vs 25,0 (p&lt;0,004).</li> <li>- Análisis laboratorio: Los niveles antigénicos y funcionales del inhibidor de C1 aumentaron significativamente en el grupo de Cinryze® pero no en el de placebo (p&lt;0,001). Los niveles de C4 no cambiaron en ninguno de los grupos.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos: 17% en grupo de estudio vs 20% en placebo. Únicamente 3 de esos efectos (ninguno severo), fueron considerados asociados al tratamiento (2 en placebo y 1 en Cinryze®).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |     |
| Richman MJ, 2011 [8].<br>P: Niña de 10 años con AEH.<br>D: Caso aislado.                                              | Tratamiento de ataque agudo de AEH con concentrado de INH-C1 nanofiltrado (Cinryze®).          | La niña presenta inflamación laríngea que no responde a difenhidramina, metilprednisolona y adrenalina. Posteriormente se conoce que la niña presenta deficiencia de INH-C1 consistente con diagnóstico de AEH, a pesar de que todavía no ha tenido ataques inflamatorios. La paciente fue tratada con 1.000 U de Cinryze®, desapareciendo la inflamación en 30 min.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Los resultados sugieren que Cinryze® es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH en niños.</b>                          | 3   |
| Riedl J, 2011 [67].<br>P: Pacientes con ataques laríngicos de AEH (N=85, 74 adultos, 11 niños).<br>D: Serie de casos. | Tratamiento de ataque agudo laríngeo de AEH con concentrado de INH-C1 nanofiltrado (Cinryze®). | <p>Recopilación de datos de ataques laríngicos de todos los estudios con Cinryze®, y recopilación de los efectos adversos graves (EAG, incluida hospitalización, intubación) revisados dentro de los 7 días tras el ataque. Los datos detallados de eficacia sólo están disponibles a partir de un estudio fase abierta (LEVP 2006-1), se administró 1.000U i.v. de Cinryze® para ataques de AEH y una segunda dosis si era necesaria. Se evaluó la respuesta cada 15 min, tres evaluaciones consecutivas de mejora, constituye alivio.</p> <p>Se trataron con Cinryze® 267 ataques laríngicos en 85 pacientes (74 adultos, 11 niños). Sólo 1 requirió intubación después de recibir Cinryze®. Cuatro sujetos informaron de EAG, no relacionados con Cinryze® y que no supusieron la interrupción del tratamiento.</p> <p>En el estudio de LEVP 2006-1, 37 de 84 sujetos sufrieron un ataque laríngeo. En estos pacientes el alivio comenzó a los 60 min de recibir Cinryze®, tiempo de respuesta comparable a la mediana global del resto de ataques en cualquier lugar anatómico (45 min). La eficacia de Cinryze® no se redujo en pacientes tratados en más de un ataque laríngeo.</p> | <p>Es un abstract.</p> <p><b>Los resultados sugieren que Cinryze® es efectivo en el tratamiento de ataques laríngicos de AEH.</b></p> | 3   |
| <b>RHUCIN®/RUCONEST®</b>                                                                                              |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                       |     |
| Choi G, 2007 [151].<br>P: 9 pacientes                                                                                 | Tratamiento de ataques agudos con INH-C1-hr                                                    | Se trataron 13 ataques agudos, dentro de las 8 h de inicio de los síntomas, en 9 pacientes con AEH de edad media, 39 años (rango, 24-56 años). Hubo participación abdominal en 6 ataques, periférica en 4, facial en 2 y urogenital en 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | El estudio, al ser abierto y no aleatorizado, puede estar sujeto a sesgos de selección importantes.                                   | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                      | Intervención                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                               | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| adultos con<br>AEH-I.<br><b>D:</b> Estudio en<br>Fase II,<br>multicéntrico,<br>abierto de<br>eficacia y<br>seguridad.                                                                          | (Ruconest®) 100<br>U/Kg i.v.                                                           | <b>Las medidas de resultado principal:</b><br>- <i>Tiempo hasta el inicio de alivio</i> (disminución de al menos 20 mm en EVA de 0a 100, para dolor o inflamación) tuvo una media de 1 hora y mediana 0,5 h (0,25-12 h).<br>- <i>Tiempo hasta que los síntomas sean mínimos</i> (EVA de 20 mm o menor para dolor o inflamación) mediana 8 h (0,25-48 h).<br>- El 80% de los pacientes tratados experimentaron alivio de los síntomas en las primeras 2 h. y síntomas mínimos dentro de las primeras 12 h.<br>En 4 pacientes, con 2 crisis en el periodo estudiado, no disminuyó la respuesta a Ruconest® en la segunda crisis.<br>No se presentaron efectos adversos significativos ni hubo desarrollo relevante de anticuerpos frente a INH-C1.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Los resultados sugieren que Ruconest® es efectivo y seguro en el tratamiento de los ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                                                                        |     |
| Reshef A, 2009<br>[106].<br><b>P:</b> Pacientes (16-54 años) con<br>AEH del Sheba Medical Center (Israel). N=8<br>AEH-I.<br><b>D:</b> Serie de casos.                                          | Tratamiento de<br>ataques agudos con<br>INH-C1-hr<br>(Ruconest®) 350 a<br>1.050 U i.v. | Se trataron 20 episodios de AE graves en 8 pacientes con AEH, dentro de las 4-5 h de inicio de los síntomas. Hubo participación abdominal en 11 ataques, periférica en 4, facial en 3 y mixto en 1.<br>Hubo <i>reducción de los síntomas máximos</i> en un 50% (en EVA de 0a 100, para dolor o inflamación) dentro de las primeras 2 h en 12 crisis.<br>La <i>máxima puntuación en EVA</i> fue de 78,19 ± 15,2; 86,24 ± 11,3; 22,2 ± 24,2; 17,4 ± 25,1 y 5,7 ± 11,7 en admisión, al inicio de la perfusión con Ruconest®, y a las 4h, 8h y 24 h de la perfusión, respectivamente.<br>Los niveles de INH-C1 aumentaron a los 15 min y se mantuvieron hasta 4 h.<br>Infusiones repetidas (hasta 5 veces en un único paciente) no se asociaron con reacciones de hipersensibilidad o tolerancia.<br>No se presentaron efectos adversos significativos ni hubo desarrollo relevante de anticuerpos frente a INH-C1 a los 90 días.                                                                                                           | Es un abstract.<br>El estudio es abierto y no aleatorizado, tampoco explicita criterios de inclusión, por lo que puede estar sujeto a sesgos de selección importantes.<br><br><b>Los resultados sugieren que Ruconest® efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 3   |
| Pijpstra R, 2010<br>[89].<br><b>P:</b> Pacientes con<br>AEH.<br><b>D:</b> Combina<br>pacientes de dos<br>ECAs fase III,<br>doble ciego,<br>controlado con<br>placebo<br>(1304RCT,<br>1205RCT). | Tratamiento de<br>ataque agudo de<br>AEH con INH-C1-<br>hr i.v.                        | Se evalúa la eficacia de 100 U/kg y 50U/kg de INH-C1-hr con respecto al placebo.<br>La eficacia se midió con una escala visual analógica (EVA) de 100 mm.<br>Resultados: tras la administración de INH-C1-hr 50 y 100 U / kg la mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas fue significativamente menor que con placebo (p<0,001 y p<0,013, respectivamente).<br>El tiempo medio de inicio del alivio fue de aproximadamente 2 h para 50 U/kg y 1 h para 100 U/kg, en comparación con 8 h para el placebo. El tiempo de reducción de los síntomas al mínimo resultó estadísticamente significativo en comparación con placebo, INH-C1-hr 50 (p = 0,001) y 100 U/kg (p <0,001). Mientras para 50 y 100 U/kg el tiempo medio de reducción de los síntomas al mínimo de 4 h, en el grupo placebo fue de 20 h. El 59% de los pacientes (17/29) con placebo fracasó, mientras que en el grupo de 50 U/kg no hubo ningún fracaso (0/12) y en los 100 U/kg fracasó el 10% (3/29). El tratamiento con INH-C1-hr fue seguro y | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que INH-C1-hr es eficaz en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                                                                | 1-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                                                                     | Intervención                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                        | bien tolerado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
| Reland A, 2010 [86].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH pertenecientes a ECAs cegados y a estudios abiertos.<br><b>D:</b> comparación de resultados de estudios realizados fase II y III.                                                                                                                         | Tratamiento de ataques agudos con INH-C1-hr (Rhucin <sup>®</sup> /Ruconest <sup>®</sup> ).             | En los ensayos clínicos: 100 ó 50 U/Kg de Rhucin <sup>®</sup> /Ruconest <sup>®</sup> . En estudios abiertos 50 U/kg de Rhucin <sup>®</sup> /Ruconest <sup>®</sup> o una estrategia de dosis fija (vial de 2.100 U) en ambos casos con la opción de dosis adicional si el cuadro no mejora.<br>No se especifica el número de pacientes o ataques a los que están referidos los resultados.<br>- En un 9% de los casos tratados con dosis de 50 U/kg se precisó una segunda dosis, mientras que esto ocurrió en el 34% de los tratados con dosis fija de 2.100 U.<br>- Se produjo fallo terapéutico en el 11%, 10% y 19% de los tratados con 50U/kg, 100 U/kg y dosis fija de 2.100 U, respectivamente.<br>- Datos de simulación de farmacocinética en la población muestran que casi todos los perfiles basados en dosis de 50 U/kg restablecen la funcionalidad del INH-C1 al menos hasta su límite inferior de normalidad, mientras que sólo ocurre así en el 75% de los correspondientes a la dosis fija de 2.100 U.<br>Conclusión: en base a la eficacia, seguridad y farmacocinética, 50 U/kg es la dosis recomendada para el tratamiento de ataques agudos de AEH.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Es un abstract que compara resultados de varios estudios sin especificar cuáles. Posiblemente incluya el ensayo clínico de la referencia 145.<br><br><b>Los resultados sugieren que Rhucin<sup>®</sup>/Ruconest<sup>®</sup> a dosis de 50 U/kg es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                                         | 2-  |
| Zuraw B, 2010 [145].<br><b>P:</b> Pacientes con ataque agudo de AEH (de >12 años en el estudio norte americano “C1-1205-01” (NA) y >16 años en el europeo “C1-1304-01” (EU), (N=32 en EU y 38 en NA).<br><b>D:</b> Dos ECAs (NA y EU) doble ciego con 2 ramas de tratamiento y 1 de placebo en NA y 1 rama de | Tratamiento de ataques agudos con INH-C1-hr (Rhucin <sup>®</sup> en NA y Ruconest <sup>®</sup> en EU). | Se trató con 50-100 U/kg i.v. en NA y 100 U/kg i.v. en EU.<br>Se consideraron elegibles los pacientes con funcionamiento de INH-C1 < 50%, tiempo desde el inicio de síntomas <5 h. y la severidad de los síntomas de cualquier localización >50mm en EVA (0-100mm). Los pacientes fueron seguidos durante 90 días para valorar efectos adversos incluyendo test de inmunogenicidad frente a INH-C1.<br>En el estudio NA de los 39 aleatorizados, 38 recibieron tratamiento (13, 12 y 13 a los grupos de 100 U/kg de Ruconest <sup>®</sup> , 50 U/kg de Ruconest <sup>®</sup> y salino, respectivamente), en el estudio EU de los 34 aleatorizados, 32 recibieron tratamiento (16 a cada grupo). En conjunto 70 pacientes: 29 en el grupo de 100 U/kg de Ruconest <sup>®</sup> , 12 en el de 50 U/kg de Ruconest <sup>®</sup> y 29 en el de placebo.<br><b>Las medidas de eficacia:</b><br>- <i>Tiempo hasta el inicio de alivio</i> (disminución de al menos 20 mm en EVA de 0 a 100, para dolor o inflamación) mediana de 66 (95% IC, 61-122) min y de 122 (72-136) min en 100 y 50 U/kg de Ruconest <sup>®</sup> , respectivamente, ambos significativamente menores (p<0,001 y p<0,013) que el placebo con mediana 495 (245-520) min.<br>- <i>Tiempo hasta que los síntomas sean mínimos</i> (EVA de 20 mm o menor para dolor o inflamación) mediana de 266 (242-490) min y de 247 (243-484) min en 100 y 50 U/kg de Ruconest <sup>®</sup> , respectivamente, ambos significativamente menores (p<0,001 y p=0,001) que el placebo con mediana 1210 (970-1500) min.<br>- <i>Fallo terapéutico</i> (comienzo del alivio después de 4 h del tratamiento, recrudescimiento del ataque, nueva localización o uso de medicación que interfiera con la evaluación del impacto de Ruconest <sup>®</sup> ): un 59% del grupo placebo tuvo fallo terapéutico frente al 0% y 10% en el grupo | Según los autores la aparente diferencia de eficacia en relación a la mediana del tiempo de inicio de los síntomas, se debe a un artefacto del protocolo a causa de los intervalos de recogida de datos. Los análisis estadísticos no encuentran que la diferencia sea significativa.<br><br><b>Los resultados sustentan la eficacia y seguridad de Rhucin<sup>®</sup>/Ruconest<sup>®</sup> en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                         | Intervención                                                                                                                                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                                                                 | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| tratamiento y 1<br>de placebo en<br>EU.                                                                                                           |                                                                                                                                                                | <p>de 50 y 100 U/kg de Ruconest<sup>®</sup>, respectivamente.</p> <p>Los 3 fallos de tratamiento del grupo de 100U/kg de Ruconest<sup>®</sup> fueron debidos a: utilización de otras medicaciones que interfieren en la evaluación de la eficacia en 1 caso, y en los otros 2 casos a que el inicio del alivio de los síntomas tuvo lugar después de las 4 h de la administración de Ruconest<sup>®</sup>.</p> <p>La principal diferencia de Ruconest<sup>®</sup> con INH-C1 derivados del plasma, estriba en la menor vida media de Ruconest<sup>®</sup> (3 h. vs &gt;20 h.), sin embargo, en ninguno de los casos tratados en este estudio hubo una recaída del ataque de AE. Por tanto no parece que este hecho disminuya su eficacia.</p> <p><b>Las medidas de seguridad:</b></p> <p>- Ningún paciente abandonó el estudio a causa de efectos adversos. Únicamente un paciente en Ruconest<sup>®</sup> 100 U/kg y 3 en el grupo placebo presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (dolor de cabeza y vértigo en Ruconest<sup>®</sup> y dolor de cabeza, inflamación en el sitio de inyección, epistaxis e hipotensión en el grupo de placebo).</p> <p>No se detectaron cambios relevantes en anticuerpos anti-INH-C1, análisis sanguíneos y bioquímicos rutinarios, análisis de orina, electrocardiograma y parámetros vitales.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Zuraw B, 2011<br>[63].<br>P: Pacientes<br>norte americanos<br>con AEH.<br>(N=62).<br>D: Sin<br>especificar.                                       | Tratamiento de<br>ataques agudos con<br>INH-C1-hr<br>(Rhucin <sup>®</sup> ) 50<br>U/Kg.                                                                        | <p>Se trataron 168 ataques (rango, 1-8 ataques/paciente). En el 90% fue precisa una única dosis.</p> <p>La mediana de tiempo hasta el comienzo de los síntomas en los primeros 5 ataques fue entre 37 y 67 min.</p> <p>Más del 90% de los ataques respondieron en las primeras 4 h tras el tratamiento.</p> <p>No se precisó incrementar la dosis en los tratamientos sucesivos.</p> <p>En 39 pacientes hubo, al menos 1 efecto adverso (la mayor parte leve o moderado). Hubo 7 efectos adversos severos, ninguno de los cuales fue relacionado con el tratamiento.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Es un abstract. Es posible que parte de los pacientes correspondan al estudio [145].</p> <p><b>Los resultados sugieren que la repetida exposición a Ruconest<sup>®</sup> en ataques sucesivos no resta eficacia ni incrementa la aparición de efectos adversos.</b></p> | 3   |
| <b>KALBITOR<sup>®</sup></b>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Schneider L,<br>2007 [139].<br>P: Pacientes con<br>AEH tipo I y II<br>(n=48). >10<br>años.<br>Distribuidos en<br>26 centros de<br>EEUU, Bélgica e | Tratamiento de<br>ataques agudos de<br>AEH tipo I y II con<br>ecalantida<br>(Kalbitor <sup>®</sup> )<br>(5, 10, 20, o 40<br>mg/m <sup>2</sup><br>intravenosa). | <p>Criterios de inclusión: Diagnóstico confirmado (al menos un criterio de laboratorio y un criterio clínico). Criterio clínico: AE no inflamatorio que dura más de 12 h, recurrente, auto-limitado, sin urticaria; dolor abdominal que dura más de 6 h sin enfermedad orgánica, recurrente, autolimitado; edema laríngeo recurrente; y antecedentes familiares de AE recurrente, dolor abdominal o edema laríngeo recurrente. Criterios de laboratorio: nivel funcional de INH-C1 &lt;50% o mutación genética de INH-C1. Criterios de exclusión: enfermedad intercurrente grave, infección activa, creatinina en suero &gt; 10% por encima del límite superior de lo normal, y niveles de transaminasas hepáticas mayor o igual a dos veces el límite superior de lo normal. Haber recibido un fármaco en investigación o ecalantida en los 30</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>La diferente distribución de la localización de los ataques puede producir sesgo.</p> <p><b>Los resultados demuestran que Kalbitor<sup>®</sup> es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b></p>                                       | 1+  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                           | Intervención | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios / Limitaciones | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----|
| Israel. 4 cohortes de 12 pacientes en cada una (10 ecalantida, 2 placebo).<br><b>D:</b> ECA fase III, doble-ciego, controlado con placebo (EDEMA1). |              | <p>días anteriores a entrar en el estudio o si habían sido tratados previamente con ecalantida. Pacientes con AEA y mujeres embarazadas o en lactancia. Además de los 48 pacientes se tuvo en cuenta un paciente más en el grupo de 40 mg/m<sup>2</sup> solo para los análisis de seguridad.</p> <p>La distribución de la localización del AEH en los grupos de ecalantida y placebo difieren significativamente. Mientras que 13 de los 18 (72,2%) tratados con ecalantida son periféricos, en el grupo placebo no hay ningún paciente con localización periférica (0/4-0%) (p=0,017). Durante el estudio 8 pacientes recibieron medicación (opioides y antieméticos) que podría influir en la mejoría del AEH. Tres de placebo y 5 de ecalantida: 1 paciente con 20 mg/m<sup>2</sup> mejora, 2 con 10mg/m<sup>2</sup>.mejora significativamente y 1 con 5mg/m<sup>2</sup> no mejora sus síntomas.</p> <p><b>Eficacia:</b><br/>La variable principal de eficacia fue mejoría significativa informada por el paciente en el ataque primario (abdominal, laringe o periférica) dentro de las 4 h de la administración: el 72,5% de lo 40 pacientes de ecalantida mejoran frente al 25% de los pacientes con placebo (2/8) (p=0,0169). De los 10 pacientes a los que se les administró 40 mg/m<sup>2</sup> de ecalantida mejoró el 90% frente al 25% del total con placebo (p=0,013). Tiempo de comienzo de la mejoría fueron (mediana) 30,5 min con ecalantida y 71,5 min con placebo, mejora significativa: 75,0 min con ecalantida y 303,0 min con placebo.</p> <p><b>Seguridad:</b><br/>Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos (EA) del seguimiento, parámetros de la coagulación, y el desarrollo de anticuerpos de la no-IgE antiecalantida analizados mediante el método validado ELISA. Las muestras de suero se recogieron antes del tratamiento, 2 y 4 semanas después del tratamiento. La incidencia de EA fue similar en el grupo de ecalantida y placebo (79,6%, 39/49 del total de pacientes), sin un patrón discernible. El 78,0% de los tratados con ecalantida sufrieron EA frente al 87,5%. Cuatro pacientes <i>naive</i> tratados con ecalantida experimentaron reacciones agudas durante la administración o durante el período de observación después de la dosificación, consideradas graves por el investigador (Criterio de Toxicidad Común-CTC grado 3) o potencialmente mortales (CTC grado 4) en gravedad y relacionados con el tratamiento.</p> <p><i>Primer paciente</i> (20 mg/m<sup>2</sup>): estornudos, picor de garganta, congestión, rinorrea, y falta de aliento que comienza aproximadamente 3 min después del inicio de la infusión ecalantida. Aproximadamente 25 min después haber completado la infusión sufre edema de garganta. Durante las reacciones, a la paciente se le administró antihistamínicos, corticoides y adrenalina con éxito del tratamiento.</p> <p><i>Segundo paciente</i> (20 mg/m<sup>2</sup>) estornudos, goteo nasal, picor en los ojos, y falta de aire de aproximadamente 5 min después del inicio de la infusión de ecalantida. Se completó la</p> |                            |     |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                      | Intervención                                                               | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                          | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                |                                                                            | <p>infusión y tras 10 min, empeoran los síntomas, manteniendo normal otros signos vitales y cutáneos. Tratamiento con antihistamínicos y medicamentos para el asma, los síntomas respiratorios se resuelven en 5 min. Antecedentes: paciente con alergia severa a la ambrosía y el paciente durante las 2h previas al edema original estuvo expuesto en una zona altamente poblada de ambrosía.</p> <p><i>Tercer paciente</i> (10 mg/m<sup>2</sup>) fue hospitalizado con una reacción aguda que se produjo 21 días después de la administración de ecalantida. La relación temporal es tenue, dada la vida media del fármaco (aproximadamente 2 h); además, este paciente tenía un historial de requerir intervención de emergencia y hospitalización por ataques de AEH.</p> <p><i>Cuarto paciente</i> (40 mg/m<sup>2</sup>) experimentó 2 acontecimientos adversos graves: tiempos prolongados de protrombina y trombina el día del tratamiento. Cuatro horas después de la infusión los tiempos de trombina fueron anormalmente altos (&gt;120 segundos; rango normal: 1-18 segundos) y el aumento fue clínicamente significativo. Al igual que en este paciente, es importante destacar que en todos pacientes tratados con ecalantida se observó sangrado anormal.</p> <p>En 4 pacientes se observó tiempos de tromboplastina parcial post-tratamiento activada (TTPA) considerados anormales por el investigador. De éstos, en 3 pacientes (5 mg/m<sup>2</sup> cohorte) se observó una TTPA anormalmente baja, inmediatamente antes del tratamiento (24,0-26,3 segundos, rango normal, 28-38 segundos). En las horas posteriores al tratamiento, 3 pacientes mostraron poca variación en TTPA (aproximadamente ±1 segundo), aunque se mantuvo por debajo de lo normal. El cuarto paciente (40 mg/m<sup>2</sup>) con TTPA de 22,9 segundos inmediatamente antes del tratamiento, experimenta una subida anormal de TTPA con el tratamiento (49,1 segundos; rango normal, 25-37 segundos). Cuatro horas después del tratamiento, TTPA volvió al momento basal (23,7 segundos). Para este paciente ninguno de los tiempos se considera anormal. Ninguno de los pacientes en el grupo placebo presentó TTPA anormal.</p> <p>No hay evidencia de anticuerpos anti-ecalantida.</p> |                                                                                                                                                     |     |
| Zingale LC, 2007 [112].<br><b>P:</b> Mujer de 58 años con AEH-I.<br><b>D:</b> Un caso aislado. | Tratamiento de ataque agudo de AEH-I con ecalantida (Kalbitor®) 50 mg i.v. | <p><i>Historia clínica</i> de la paciente con AEH laringofaríngeo: en 1960 comienza con síntomas de AEH. En 1976, diagnóstico de AEH-I. En 1977, se le administra INH-C1 para ataque laríngeo y abdominal, se le pauta tratamiento profiláctico con andrógenos. En 1981 la biopsia de hígado fue normal. En 1988, primera evidencia de incremento de los niveles de transaminasas y diagnóstico de hepatitis no-A y no-B. En 1992, diagnóstico de hepatitis crónica C. En 1995, una biopsia del hígado indica hepatitis crónica por infección de hepatitis C.</p> <p><i>Descripción del ataque:</i> 14 de septiembre 2001, tratamiento con 1.000 U i.v. de concentrado INH-C1, para edema faríngeo. La paciente tuvo una reacción anafiláctica grave y se interrumpió la administración del tratamiento. Se administró 1g i.v. hidrocortisona, y</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Los resultados sugieren que Kalbitor® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH-I resistentes a concentrado de INH-C1.</b> | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                               | Intervención                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                               | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                         |                                                                              | adrenalina (0,5 mg i.v., 0,5 mg sc) y la paciente mejora en 30 min. Del 14 al 16 de septiembre la paciente ingresa un día en UCI. 18 de septiembre: alta hospitalaria, incremento de dosis de danazol a 200 mg 5 días a la semana. 12 abril 2003: un ataque de AEH laringofaríngeo fue tratada con 50 mg i.v. de ecalantida y mejoró en menos de 30 min. La progresión del edema se detuvo en 60 min, y se dio de alta a la paciente a las 3 h del ataque y no vuelve a presentar ningún ataque recaer a fecha de 2006.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |     |
| Zingale LC, 2008 [144].<br>P: Mujer de 65 años con AEH-I.<br>D: Un caso aislado.        | Tratamiento de ataque abdominal de AEH-I con ecalantida (Kalbitor®) (80 mg). | Historia clínica de la paciente con AEH laringofaríngeo: en 1940 inicia síntomas de AE: cutáneo, dolor abdominal, y laríngeo. En 1976 es diagnosticada de AEH-I [INH-C1 funcional <10% (normal, 70-130%), INH-C1 antígeno <10% (normal, 70-130%), C4 antígeno <10% (normal, 70-130%)], en 1979 comienza terapia androgénica (danazol 400 mg/día), en 1996 infusión intravenosa inicial de INH-C1 y en 2002 se incluye en el ECA EDEMA0. Descripción del ataque: 11: 00 h signos iniciales de un ataque abdominal, 11: 00-13: 45 h agravamiento de los síntomas, 13: 45 h ecografía abdominal y pélvica revelan fluido perihepático no visto anteriormente, 14: 45 h introducción de la cápsula endoscópica, 17: 05 h administración de 80 mg de DX-88 (se incorpora al ECA EDEMA0), 17: 05-17:35 h mejora, 17:35 h se observa mucosa normal 17:45 h edema de la mucosa; luz reducida; movimiento de cápsula impedido, 18:30 h no presenta dolor residual o malestar abdominal. Sin cambios en los parámetros de laboratorio. Seguimiento al día siguiente: 17:00 h ecografía abdominal: gran reducción en el fluido pélvico. No hay cambios en la presión sanguínea, ECG, o la temperatura del oído, 18:51 h cápsula endoscópica indica que el líquido pélvico se ha reabsorbido. 4 días: reabsorción completa de líquido pélvico. Sin eventos adversos. 7 días: Sin cambios clínicos. | <b>Los resultados sugieren que Kalbitor® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques abdominales de AEH-I.</b>                                     | 3   |
| Li HH, 2009 [101].<br>P: Un paciente participante en un ECA.<br>D: Un caso aislado.     | Tratamiento de ataque agudo de AEH con ecalantida (Kalbitor®).               | El paciente recibe 28 dosis para 26 ataques de AEH. Las primeras 3 dosis son i.v. y las siguientes sc. En la primera se se produce una reacción generalizada de prurito y urticaria, palpitaciones y enrojecimiento. El paciente se trata por reacción anafiláctica con adrenalina, antihistamínicos y corticoides, recuperándose totalmente. El paciente continúa el estudio y se le administraron otras 24 dosis sc sin AE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Kalbitor® es seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                | 3   |
| MacGinnitie AJ, 2009 [99].<br>P: Pacientes pediátrico con AEH (N=28).<br>D: 2 ECAs fase | Tratamiento de ataques agudos de AEH con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc.    | 28 pacientes pediátricos de 10 a 17 años.<br><b>Eficacia:</b><br>Se trataron 92 ataques de AEH en 28 pacientes. Primera dosis de ecalantida: 13 pacientes (9-14 años) y 15 pacientes (15-17 años). Diecisiete pacientes reciben 30 mg ecalantida sc en 40 ataques. La mayoría de los pacientes pediátricos responden tan bien o mejor que el grupo de referencia. La mejoría de los síntomas medidos mediante MSCS (75%) y TOS a las 4 h (78%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Es un abstract. No se especifica las características del grupo de referencia.<br><br><b>Los resultados sugieren que ecalantida es eficaz y seguro en</b> | 2-  |



| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                           | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Comentarios / Limitaciones                                                                                                | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| III, doble ciego, controlado con placebo y uno EEA (EDEMA)                                                                                                                                                                                          |                                                                                       | es igual o mayor que en el grupo de referencia.<br>El tiempo de mejora o desaparición completa de los síntomas es más corto con ecalantida que en el grupo de referencia (27 vs 82,5 min).<br><b>Seguridad:</b><br>El 3,6% de los pacientes padecieron EA. Dos de los pacientes fueron tratados con ecalantida i.v. y tuvieron reacciones de hipersensibilidad, uno de los pacientes recibió 28 dosis posteriores de ecalantida, sin reacciones. La seroconversión fue baja o nula y no se asocia con la eficacia, ni la seguridad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>el tratamiento de ataques agudos de AEH en menores de 18 años.</b>                                                     |     |
| Banta E, 2010 [81].<br><b>P:</b> pacientes con AEH tipo I y II, >10 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier localización en las primeras 8 h. (N=72 EDEMA3) (N=96 EDEMA4).<br><b>D:</b> ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo. | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Se permite dos tipos de dosis abiertas tras la administración de la dosis de su grupo correspondiente: Dosis SUAC (ecalantida 30 mg) de las 0 a las 4 h por compromiso severo de las vías alta. Dosis B de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta de las 4 a las 24 h.<br><br>Se muestran resultados de un estudio previo de farmacodinamia de ecalantida según su vía de administración: 30 mg sc y 96 mg i.v. Resulta más beneficiosa la sc porque alcanza una concentración mayor y más prolongada con menos dosis.<br><br><b>Resultados principales EDEMA3 y EDEMA4:</b><br>Las dos medidas de resultados principales son: 1) TOS mejora a medida que aumenta la puntuación 100 (mejora significativa en los síntomas) a -100 (un empeoramiento significativo de los síntomas). 2) MSCS, 0 (sin síntomas) a 3 (grave) la mejora se refleja en una disminución en la puntuación y un rango de un máximo de dos (mejora de síntomas severos a leves) a un mínimo de -3 (mejora de severos a ninguno).<br>EDEMA3: Cuatro horas después de la administración, el promedio TOS con ecalantida fue 46,8 (DE: 59,3) y con placebo 21,3 (69,0) (p=0,004). El cambio promedio respecto al momento basal de MSCS: -0,88 (1,11) con ecalantida frente a placebo -0,51(0,68) (p=0,014). La mejoría se mantiene durante las 24 h en ambos grupos de tratamiento (MSCS: p=0,041) (TOS: p=0,007).<br>EDEMA4: Cuatro horas después de la administración, el promedio TOS con ecalantida fue 53,4 (49,7) y placebo 8,1 (63,2) (p=0,003). El cambio promedio respecto al momento basal de MSC: -0,8 (0,63) con ecalantida frente a -0,4(0,82) (p=0,010). La mejoría se mantiene durante las 24 h en ambos grupos de tratamiento (MSCS: p=0,039) (TOS: p=0,029).<br><b>Seguridad:</b><br>255 pacientes (i.v.+ sc): el 3,9% experimenta anafilaxia. De los 187 de sc, 2,7% experimenta anafilaxia.<br>En el EDEMA4, un paciente tratado con ecalantida dio positivo para anticuerpos anti- | <b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b> | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                 | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                          | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                       | ecalantida y desarrollaron anticuerpos neutralizantes a los 7 días.<br>La mayoría de los EA fueron leves, no existiendo diferencias entre el grupo placebo y el grupo ecalantida. No se ha realizado ningún estudio en mujeres embarazadas.<br>(Ver más resultados en el artículo de Sheffer AL et al. [140]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                     |     |
| Bernstein JA, 2010 [71].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH que participan en los estudios EDEMA.<br><b>D:</b> Serie de casos.                                                                                                | Tratamiento de ataque agudo de AEH con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc.               | 200 pacientes que pertenecen al EDEMA 2, 3 y 4 (49 requirieron dosis B y 151 sin dosis B) (810 ataques). La dosis B se administra de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta.<br>La razón más común de administración de la dosis B es respuesta incompleta al tratamiento (81%). La media de edad entre los pacientes que reciben dosis B y los que no la reciben es similar (36 vs 35 años). Un mayor número de pacientes <i>naïve</i> necesitan dosis B, frente a los que ya han tomado anteriormente (81% vs 69%). Aproximadamente el 35% de los que reciben dosis B y 30% de los que no la reciben tiene un IMC de 30 kg/m <sup>2</sup> . El 55% de los pacientes que reciben dosis B y el 56% de los que no la reciben han sido tratados de un ataque de AEH periférico. Una mayor proporción de pacientes que recibe dosis B, está siendo tratado por un ataque abdominal, frente a los que no reciben (55% vs 37%) (p=0,03). El 24% de los pacientes a los que se les administra dosis B, están siendo tratados por ataques laríngeos, mientras que estos ataques representan el 30% de los que no necesitan dosis B 30%. El tiempo de comienzo de los síntomas hasta la administración no parece estar asociado con la necesidad de dosis B. Se muestra una mejoría de los síntomas después de la dosis B. Se produjeron EA en el 82% de los pacientes con dosis B frente al 65% de los que no la recibieron. Los AE más frecuentes en los pacientes con dosis B fueron náuseas, dolor de cabeza y diarrea. | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que algunos pacientes requieren una segunda dosis de Kalbitor® para el tratamiento de ataques agudos de AEH, que en general es bien tolerada.</b> | 3   |
| Circardi M, 2010 [122].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH tipo I y II, >10 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier localización en las primeras 8 h. (N=72).<br><b>D:</b> ECA fase III, doble ciego, controlado con | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Se permite dos tipos de dosis abiertas tras la administración de la dosis de su grupo correspondiente: Dosis SUAC (ecalantida 30 mg) de las 0 a las 4 h por compromiso severo de las vías alta. Dosis B de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta de las 4 a las 24 h.<br><br><b>Eficacia:</b><br>Las dos medidas de resultados principales son: 1) TOS mejora a medida que aumenta la puntuación 100 (mejora significativa en los síntomas) a -100 (un empeoramiento significativo de los síntomas). 2) MSCS, 0 (sin síntomas) a 3 (grave) la mejora se refleja en una disminución en la puntuación y un rango de un máximo de dos (mejora de síntomas graves a leves) a un mínimo de -3 (mejora de graves a ninguno).<br>Cuatro horas después de la administración, la mediana del TOS fue 50,0 (rango intercuartílico [RIC], 0,00 a 100,0) con ecalantida y 0,0 (RIC: 0,00 a 100,0) en placebo (p = 0,004). A las 24 h, 75,0 (RIC: 0,00 a 100,0) con ecalantida y 0,0 (RIC: -100,0 a 100,0) con placebo (p = 0,007). Cuatro horas después el cambio en la puntuación de MSCS fue de -1,00 (mediana) (RIC: -1,50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b>                                                                           | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comentarios / Limitaciones                                                                                                  | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| placebo<br>(EDEMA3).                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                       | a 0,00) con ecalantida y -0,50 (RIC: -1,00 a 0,00) con placebo (p = 0,01). A las 24 h, fue de -1,00 (RIC: -2,00 a 0,00) con ecalantida y -0,50 (RIC: -1,00 a 0,00) con placebo (p = 0,04). El tiempo de mejora es menor con ecalantida, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.<br><b>Seguridad:</b><br>El 56% de los pacientes con ecalantida presentaron EA y el 58% con placebo. Ninguno de los EA graves se relacionó con el tratamiento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |     |
| Horn P, 2010 [85].<br><b>P:</b> Pacientes de 7 estudios (incluye 2 ECAs y 2 EEA).<br><b>D:</b> Análisis de seguridad.                                                                                                                    | Tratamiento de ataque agudo de AEH con ecalantida (Kalbitor®).                        | De los 255 pacientes tratados con ecalantide i.v. o sc antes del 12 marzo de 2009, el 3,9% informó una posible reacción anafiláctica. De los 187 pacientes que recibieron ecalantida sc, 5 presentaron reacción anafiláctica (2,7%). Esta reacción se asocia con malestar en el pecho, enrojecimiento, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, hipotensión y respiración sibilante. Todas las reacciones ocurren durante la primera hora y se recuperan sin secuelas. Otras reacciones adversas indicativas de hipersensibilidad, incluyen prurito (5,1%), rash (3,1%) y urticaria (2,0%). La hipersensibilidad no está directamente relacionada con el estatus de los anticuerpos. Posteriormente a 4 pacientes con supuesta hipersensibilidad se les administró otras dosis de ecalantida y no se observaron EA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 2-  |
| Levy RJ, 2010 [132].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH tipo I y II, >10 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier localización en las primeras 8 h. (N=96).<br><b>D:</b> ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo (EDEMA4). | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Se permite dos tipos de dosis abiertas tras la administración de la dosis de su grupo correspondiente: Dosis SUAC (ecalantida 30 mg) de las 0 a las 4 h por compromiso severo de las vías alta. Dosis B de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta de las 4 a las 24 h.<br><br><b>Eficacia:</b><br>Cuatro horas después de la administración de la dosis la mejora en la escala MSCS del grupo de ecalantida es significativamente mayor (media: -0,8± Desviación Estándar: 0,6) que en el grupo placebo (-0,4±0,8) (p=0,01, test de la suma de rangos de Wilcoxon). Al igual que en TOS (53,4±49,7; 8,1±63,2) (p=0,003). La mejora en el MSCS se refleja en una disminución en la puntuación desde el momento basal, la diferencia mínima considerada importante para el cambio en la puntuación de MSCS desde el momento basal se estimó en -0,30. La diferencia mínimamente importante para TOS se estimó en +30.<br>Veinticuatro horas después de la administración la mejora en MSCS es mayor con ecalantida que con placebo (-1,5±0,6; -1,1±0,8) (p=0,04). Al igual que en la TOS (88,8±28,1; 55,1±58,3) (p=0,03). Siendo mayor la proporción de pacientes que mejoran con ecalantida (21 de 48, 44%) que con placebo (10 de 47, 21%).<br><b>Seguridad:</b><br>Se registraron los EA durante los 7 días posteriores a la administración. La mayoría son leves | <b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b>   | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                  | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                           | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                            |                                                                                       | (nauseas, dolor de cabeza, mareo...) y ninguno de los pacientes requiere tratamiento. El 17% de los pacientes con ecalantida experimentaron al menos un EA frente al 40% de los tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron dosis abierta de ecalantida (SUAC o dosis B), 4 de 29 pacientes tratados inicialmente con ecalantida padecieron al menos un AE (27%) y 9 de 42 (41%) que originalmente recibieron placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |     |
| Lumry W, 2010 [87].<br>P: Pacientes de los estudios EDEMA3 y 4 tratados con ecalantida (N=96).<br>D: EEA   | Tratamiento de ataque agudo de AEH con 30 mg de ecalantida sc (Kalbitor®).            | Episodio 1 (E1): n=96; E2:38, E3:25, E4:12, E5: 19. En 12 pacientes se trataron más de 5 ataques.<br>Las variables de eficacia se miden preguntando al paciente a las 4 h y a las 24 h tras la administración mediante 2 escalas validadas específicas de AEH: MSCS (los valores negativos indican mejora) y TOS (los valores positivos indican mejora).<br>En todos los episodios la mejora es significativa a partir de las 4 h ( $p \leq 0,001$ ); las medias ( $\pm$ DE) oscilaron entre 62,7 ( $\pm 37,3$ ) y 79,7 ( $\pm 33,0$ ), siendo mayores que la mínima diferencia importante (MDI) de 30,0. A las 4 h se observa una mejora significativa en el cambio en MSCS, oscilando entre -1,30 ( $\pm 0,80$ ) y -0,86 ( $\pm 0,74$ ), siendo mayor que la MDI, -0,30. A las 24 h, la media de MSCS oscila entre 1,56 ( $\pm 0,84$ ) y -1,16 ( $\pm 0,63$ ) ( $p < 0,001$ ).<br>Los EA derivados del tratamiento son de leves a moderados y sólo un paciente sufre reacción anafiláctica en el decimo noveno episodio, recuperándose completamente. | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sustentan la eficacia y seguridad de Kalbitor® tras la administración repetida para el manejo de ataques agudos de AEH.</b> | 2-  |
| Lumry W, 2010 [96].<br>P: Pacientes de los estudios EDEMA3 y 4 tratados con ecalantida (N=96).<br>D: EEA   | Tratamiento de ataque agudo de AEH con 30 mg de ecalantida sc (Kalbitor®).            | Episodio 1 (E1): n=96; E2:38, E3:25, E4:12, E5: 19. En 12 pacientes se trataron más de 5 ataques.<br>Las variables de eficacia se miden preguntando al paciente a las 4 h y a las 24 h tras la administración mediante 2 escalas validadas específicas de AEH: MSCS (los valores negativos indican mejora y TOS (los valores positivos indican mejora). Se utilizó el test de Wilcoxon.<br>En todos los episodios la mejora es significativa a partir de las 4 h ( $p \leq 0,001$ ); las medianas oscilaron entre 66,7 a 100,0, siendo mayores que la mínima diferencia importante (MDI) de 30,0. A las 4 h se observa una mejora significativa en el cambio en MSCS ( $p \leq 0,008$ ), la mediana fue consistentemente -1,0 y mayor que el MID de -0,30.<br>La información de los acontecimientos adversos consta en el abstract 162.                                                                                                                                                                                                                 | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sustentan la eficacia y seguridad de Kalbitor® tras la administración repetida para el manejo de ataques agudos de AEH.</b> | 2-  |
| MacGinnitie AJ, 2010 [79].<br>P: pacientes con AEH tipo I y II, >10 años. AE con dolor moderado o grave en | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Se analizaron los ataques según la gravedad de los síntomas (leve, moderada o grave) y la localización anatómica (5 localizaciones: interior de la cabeza/cuello [laríngeo], dolor estomacal/gastrointestinal [abdominal], nalgas/genitales, cutáneos o exterior cabeza/cuello. Un ataque puede tener más de una localización. Las variables de eficacia se miden preguntando al paciente mediante 2 escalas validadas específicas de AEH: MSCS y TOS.<br>En los síntomas graves ecalantida resultó significativamente más eficaz según el TOS (de 100 que el placebo (57,1 vs 22,7) ( $p < 0,01$ ). La mejora del indicador MSCS con ecalantida resultó significativa, tanto para síntomas moderados (-1,38 vs -0,65) ( $p < 0,05$ ) como graves (-0,92 vs -                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques cutáneos, laríngeos y abdominales en AEH.</b>      | 1-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                       | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                                               | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| cualquier localización en las primeras 8 h. (N=143).<br>D: ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo (EDEMA3 y EDEMA4). |                                                                                       | 0,49) (p<0,05). La seguridad es independiente a la gravedad del ataque.<br>La ecalantida presentó una mayor mejora en MSCS que el placebo en los síntomas laríngeos (-1,15 vs -0,33; p=0,04) y abdominales (-1,27 vs -0,54; p<0,01). Al igual que en el TOS: laríngeo (65,4 vs 12,5; p=0,06), abdominal (66,7 vs 29,3; p=0,01). Ecalantida es significativamente más eficaz para síntomas cutáneos según TOS (51,0 vs 14,1 para placebo) (p<0,01), pero no cambia en MSCS. Ecalantida es bien tolerada y eficaz para síntomas moderados y graves.                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| MacGinnitie AJ, 2010 [83].<br>P: Pacientes con AEH >10 años (N=138).<br>D: EEA (EDEMA)                                          | Tratamiento de ataque agudo de AEH con 30 mg de ecalantida sc (Kalbitor®).            | Eficacia:<br>Se trataron 278 ataques de AEH con ecalantida en 95 pacientes. El cambio medio desde el momento basal en la puntuación de MSCS osciló entre -0,93 a -1,15 y en el TOS osciló de 54,3 a 68,3, mostrando una mejora significativa desde el momento basal a las 4 h.<br>Seguridad:<br>Generalmente los EA fueron de leves a moderados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                                                                                       | 2   |
| Patel NS, 2010 [75].<br>P: 3 pacientes de AEA.<br>D: Serie de casos.                                                            | Tratamiento de ataques agudos de AEA con ecalantida (Kalbitor®).                      | 3 pacientes de AEA y con anticuerpos anti-INH-C1.<br>Paciente 1: mujer de 47 años con ataque agudo de AEA abdominal, se le administra ecalantida subcutáneo 30 mg y se recupera.<br>Paciente 2 y 3: hombres de 47 y 66 años con ataque agudo de AEA con inflamación de los labios. El paciente 3 con resistencia documentada al tratamiento con concentrado INH-C1.<br>Ambos casos se trataron con 80 mg de ecalantida i.v. La inflamación se resolvió antes de 4 y 2 h, respectivamente. En ambos pacientes, se produjo un nuevo AEA, pero fue leve y remitió espontáneamente después de las 8 h.<br>La ecalantida fue bien tolerada y no se observan acontecimientos adversos. | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que Kalbitor® es efectivo y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH en pacientes con anticuerpos anti-INH-C1.</b>                                                            | 3   |
| Pullman WE, 2010 [94].<br>P: Pacientes con AEH tipo I y II, >16 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier                | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Las variables de eficacia se miden preguntando al paciente a las 4 h después de la administración mediante 2 escalas validadas específicas de AEH: MSCS y TOS. Tiempo de mejora significativa también se evaluó en 4 h (resultados recogidos en Riedl M [138]).<br>Ecalantida demostró una mejoría sobre el placebo en todas las localizaciones, basada en TOS (abdominal: p = 0,026; laríngeo: p = 0,041; periférica: p=0.035). Sobre la base de cambio en la puntuación en MSCS, ecalantida mostró una mejoría sobre el placebo para los ataques abdominales (p = 0,001).                                                                                                      | Es un abstract, parte de los datos de este abstract están recogidos en Riedl M [138].<br><br><b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques periféricos, laríngeos y abdominales en AEH.</b> | 1-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                             | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Comentarios / Limitaciones                                                                                       | NEC |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| localización en las primeras 8 h. (N=143).<br><b>D:</b> ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo (EDEMA3 y EDEMA4).                                                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |     |
| Riedl M, 2010 [138].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH tipo I y II, >10 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier localización en las primeras 8 h. (N=143).<br><b>D:</b> 2 ECAs fase III, doble ciego, controlado con placebo (EDEMA3 y EDEMA4). | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Se permite dos tipos de dosis abiertas tras la administración de la dosis de su grupo correspondiente: Dosis SUAC (ecalantida 30 mg) de las 0 a las 4 h por compromiso severo de las vías alta. Dosis B de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta de las 4 a las 24 h.<br><br>143 pacientes, 70 tratados con 30 mg de ecalantida y 73 con placebo.<br><b>Todos los pacientes:</b><br>Inicio de alivio de síntomas en las 4 primeras horas (la primera vez después de la dosis que el paciente reporta que se encuentra un poco mejor, mucho mejor o curado dentro de las 4 primeras h): 51 de 70 (72,9%) con ecalantida y 42 de 73 (57,5%) con placebo (p=0,079a) (mediana: 67 min con ecalantida vs 105 min con placebo, Plog rank=0,09). Mejora sustancial (un poco mejor, mucho mejor durante al menos 45 min dentro de las 4 primeras h): 48 de 70 (68,6%) con ecalantida y 30 de 73 (41,1%) con placebo (p=0,001a) (medianan: 98 min con ecalantida, significativamente más tarde con placebo Plog rank=0,005). Mejora significativa (la primera vez que el paciente manifiesta que está mucho mejor o curado porque los síntomas se han aliviado casi o totalmente en las 4 primeras h): 33 de 70 (47,1%) con ecalantida y 19 de 73 (26,0%) con placebo (p=0,010 a) (mediana 60 min vs 90 min, Plog rank=0,04).<br><b>Ataques abdominales:</b><br>Inicio de alivio: 19 de 23 (82,6%) con ecalantida y 25 de 41 (61,0%) con placebo. Mejora sustancial: 19 de 23 (82,6%) con ecalantida y 18 de 41 (43,9%) con placebo. Casi el doble de pacientes de ecalantida mejoran en 1 hora vs placebo (mediana. Plog rank=0,002). Mejora significativa: 15 de 23 (65,2%) con ecalantida y 13 de 41 (43,9%) con placebo, Casi el doble de pacientes de ecalantida mejoran dentro de las 2,75 h vs placebo (mediana, Plog rank=0,01).<br><b>Ataques Laríngeos:</b><br>Inicio de alivio: 10 de 15 (66,7%) con ecalantida y 4 de 9 (44,4%) con placebo. Mejora sustancial: 10 de 15 (66,7%) con ecalantida y 2 de 9 (22,2%) con placebo, diferencias estadísticamente no significativas. Mejora significativa: 9 de 15 (60,0%) con ecalantida y 1 de | <b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b> | 1++ |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                           | Intervención                                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                             | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                              | <p>9 (11,1%) con placebo, diferencia de tiempo en la mejora es significativa, siendo más rápida en aquellos pacientes a los que se les administró ecalantida (<math>p=0,033</math>-Datos extraído de Pullman WE et al. (94)).</p> <p><b>Ataques periféricos:</b></p> <p>Inicio de alivio: 22 de 32 (68,8%) con ecalantida y 13 de 23 (56,5%) con placebo. Mejora sustancial: 19 de 32 (59,4%) ecalantida y 10 de 23 (43,5%) placebo. La diferencia en el tiempo de mejora no es estadísticamente significativa. Mejora significativa: 9 de 32 (28,1%) con ecalantida y 5 de 23 (21,7%) con placebo. La diferencia en el tiempo de mejora no es estadísticamente significativa.</p> <p>Proporción de pacientes con mejora significativa: la diferencia es significativa, ecalantida 31/67 (46,3%) vs placebo 16/67(23,9%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |     |
| <p>Banta E, 2011 [62].</p> <p><b>P:</b> pacientes con AEH tipo I y II, &gt;10 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier localización en las primeras 8 h. (N=143).</p> <p><b>D:</b> ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo (EDEMA3 y EDEMA4).</p> | <p>Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc.</p> | <p>Se permite dos tipos de dosis abiertas tras la administración de la dosis de su grupo correspondiente: Dosis SUAC (ecalantida 30 mg) de las 0 a las 4 h por compromiso severo de las vías alta. Dosis B de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta de las 4 a las 24 h.</p> <p>143 pacientes, 70 tratados con 30 mg con ecalantida y 73 con placebo.</p> <p>Se analizaron los resultado dependiendo del tiempo desde el comienzo de los síntomas de moderados a severos hasta la administración de ecalantida: de 0-2 h (12 pacientes), &gt; 2-4 h (47), &gt; 4-6 h (50), y &gt; 6-8 h (31).</p> <p>La administración de ecalantida entre las 2 y 4 h (media ecalantida:-0,95 vs media placebo:-0,16; p test de la suma de rangos de Wilcoxon = 0,002,) o entre las 4-6 h (-1,06 vs -0,57; p = 0,044) ofrece mejoras significativas en la escala validada MSCS. Los resultados en la escala TOS fueron similares, &gt; 2 - 4 h (57,9 vs 0,96; p = 0,003) y 4&gt; - 6 h (50,1 vs 16,2; p = 0,043), mejoraron significativamente más con ecalantida.</p> <p>En una mayor proporción de pacientes tratados con ecalantida se alcanzó una resolución completa o casi completa de los síntomas entre las 2 y 4 h desde su aparición que en los tratados con placebo (38,1% ecalantida vs 7,7% placebo) (<math>p = 0,028</math>).</p> | <p><b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b></p>                                                                | 1++ |
| <p>Li HH, 2011 [65].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AEH incluidos en estudios clínicos de ecalantide.</p>                                                                                                                                                           | <p>Tratamiento de ataque agudo de AEH con ecalantida (Kalbitor®).</p>                        | <p>De las muestras disponibles de suero se analizaron los anticuerpos anti-ecalantida (<math>\alpha</math>-EC)), IgE para ecalantida (IgE- EC), y la IgE de P. pastoris (IgE-pp). Los EA derivados del tratamiento y las respuestas clínicas se compararon entre sujetos con anticuerpos positivos y sujetos con anticuerpos negativos.</p> <p>La tasa total de seroconversión (SR) para <math>\alpha</math>-EC fue del 17,1% (45/263).</p> <p>El 12% de los pacientes eran positivos a IgE-EC después de 8 tratamientos, y el 30% a IgE-pp.</p> <p>El 85,7% de los pacientes positivos a <math>\alpha</math>-EC presentaron EA frente la 69,2% de los pacientes</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Es abstract.</p> <p><b>Los resultados sugieren que el desarrollo de anticuerpos anti-ecalantida no influye en la eficacia del tratamiento, pero sí aumenta el número de EA.</b></p> | 2-  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                                                     | Intervención                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentarios / Limitaciones                                                                                                | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>D:</b> Compilación de todos los pacientes de estudios clínicos.                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                       | negativos.<br>El tiempo medio de una mejora significativa fue similar entre los pacientes $\alpha$ -CE positivo y los negativos (163,1 min vs 169,3 min).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                           |     |
| Sheffer AL, 2011 [140].<br><b>P:</b> pacientes con AEH tipo I y II, >10 años. AE con dolor moderado o grave en cualquier localización en las primeras 8 h. (N=143 para eficacia) (N=181 para seguridad).<br><b>D:</b> 2 ECAs fase III, doble ciego, controlado con placebo (EDEMA3 y EDEMA4). | Tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II con ecalantida (Kalbitor®) 30 mg sc. | Se permite dos tipos de dosis abiertas tras la administración de la dosis de su grupo correspondiente: Dosis SUAC (ecalantida 30 mg) de las 0 a las 4 h por compromiso severo de las vías alta. Dosis B de las 4 a las 24 h por ataque recurrente o falta de respuesta de las 4 a las 24 h.<br><br><b>Eficacia</b><br>Para medir los resultados principales se utilizan dos escalas validadas: MSCS y TOS. Disminución en la puntuación de MSCS, mejora de síntomas desde el momento basal, la diferencia mínima considerada importante para el cambio en la puntuación de MSCS desde el momento basal se estimó en -0,30. La diferencia mínimamente importante para TOS se estimó en +30.<br>Según el test de la suma de rangos de Wilcoxon, la mejora promedio en MSCS del momento basal hasta las 4 h es mayor en los pacientes tratados con ecalantida (media $\pm$ DE) (-0,97 $\pm$ 0,78) que con placebo (-0,47 $\pm$ 0,71) (p<0,001). A partir de las 4h, el 74,3% de ecalantida había mejorado (-0,30) frente a 49,3% de placebo (p=0,003). En cuanto al TOS, la mejora también es mayor en el grupo de ecalantida (55,5 $\pm$ 46,5) que con placebo (20,0 $\pm$ 58,9). La diferencia mínimamente importante la alcanzan significativamente más pacientes con ecalantida (70%) que con placebo (38%) (p<0,001).<br>Se replica el análisis por localización (gastrointestinal, laríngea y periférica), el cambio en MSCS sólo es significativo en la localización gastrointestinal, mientras que la mejora del TOS es significativa en las tres localizaciones analizadas.<br><b>Seguridad</b><br>La incidencia de EA es similar (36% ecalantida vs 34,6% placebo). Los EA severos también son similares (3% vs 3,7). | <b>Los resultados demuestran que Kalbitor® es eficaz y seguro en el tratamiento de ataques agudos de AEH tipo I y II.</b> | 1++ |
| Cicardi M, 2010 [149].<br><b>P:</b> Pacientes con AEA (N=3).<br><b>D:</b> Serie de casos.                                                                                                                                                                                                     | Tratamiento de AEA con icatibant (Firazyr®) y ecalantida (Kalbitor®).                 | Los pacientes no habían respondido satisfactoriamente a derivados plasmáticos de INH-C1. Se trató con ecalantida 2 ataques faciales en dos pacientes y con icatibant 1 ataque laríngeo y 3 faciales en otro paciente. Todos los ataques tratados tanto con ecalantida como con icatibant respondieron muy rápidamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Los resultados sugieren que Firazyr® y Kalbitor® son efectivos en el tratamiento del AEA.</b>                          | 3   |



| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                         | Intervención                                                                | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                             | NEC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>PLASMA FRESCO CONGELADO</b>                                                                                                                                                                                                    |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |     |
| Karim MY, 2002 [129].<br><b>P:</b> Paciente de 75 años con AE por IECA.<br><b>D:</b> Un caso aislado.                                                                                                                             | Tratamiento de ataque agudo de AE con 4 unidades de PFC.                    | El paciente presentaba inflamación de la lengua, no presentando inflamación facial ni de los labios, y las cuerdas vocales normales. El tratamiento inicial consistió en clorfeniramina i.v., hidrocortisona y adrenalina i.m. A pesar de estas medidas, la inflamación de la lengua continuó avanzando, haciendo necesario intubación y ventilación. Más adrenalina y corticoesteroides no tuvo ningún efecto, y siguió necesitando asistencia respiratoria. Dada la falta de respuesta a la terapia durante un periodo de 24 h, se probó con PFC. Dos horas después del inicio de la infusión i.v. de 4 unidades hubo una notable mejoría en la inflamación de la lengua. Posteriormente, el paciente fue extubado y comenzó a respirar espontáneamente. Investigaciones revelaron que eran normales los niveles de INH-C1 y de IgE total. Se retiró el IECA y el paciente no presentó más episodios de AE. | Es el primer caso de AE inducido por IECAs tratado con PFC.<br><b>Los resultados sugieren que PFC es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AE por IECAs.</b> | 3   |
| Warrier MR, 2004 [141].<br><b>P:</b> Paciente de 43 años con AE inducido por IECAs.<br><b>D:</b> Un caso aislado.                                                                                                                 | Tratamiento de ataque agudo de AE inducido por IECAs con 2 unidades de PFC. | Después de tres semanas con ramipril la paciente desarrolló un AE en los labios y en los dedos que se resolvió con antihistamínicos, corticoesteroides y adrenalina. Se reinició el tratamiento a los 4 días con ramipril a baja dosis que se incrementó a lo largo de 4 días. Cuatro meses después, desarrolló en el labio superior y en la lengua edemas graves refractarios al tratamiento convencional. El nivel de INH-C1 y su actividad eran normales. Después de 4 días de tratamiento con antihistamínicos, corticoesteroides, adrenalina, antileucotrienos, ciclosporina, e inmunoglobulinas i.v., la inflamación de la lengua continuaba y se hizo más grave. Se le suministró dos unidades de PFC, produciéndose la resolución completa de los síntomas en 2-4 h. Desde entonces la paciente no volvió a tomar IECAs y no tuvo más AE.                                                             | <b>Los resultados sugieren que PFC es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AE por IECAs.</b>                                                                | 3   |
| Premata MJ, 2006 [137].<br><b>P:</b> Pacientes de con AEH del Centro Médico Hershey Alergia e Inmunología Clínica y otros de la literatura (N=19).<br><b>D:</b> Revisión no-sistemática (con búsqueda sistemática) y revisión del | Tratamiento de ataques agudos de AEH con PFC.                               | Búsqueda sistemática en OVID, PubMed y registro del hospital (casos agudos y profilaxis de AEH tratados con PFC).<br><br><i>Datos de literatura:</i> 12 pacientes tratados con PFC. Todos demostraron mejoría, la mayoría en 45 min.<br><br><i>Revisión registro del hospital:</i> 7 pacientes con AEH reciben PFC en 13 ocasiones, tanto para los ataques agudos, como profilaxis antes de cirugía. Once de las infusiones con PFC se administraron en ataques agudos de AEH. En todos los casos excepto en uno, los síntomas mejoraron después de recibir PFC. No se informó de empeoramiento de los síntomas o eventos adversos tras el PFC.                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Los resultados sugieren que el PFC es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b>                                                                      | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                             | Intervención                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Comentarios / Limitaciones                                                                        | NEC |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| registro del hospital.                                                                |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |     |
| Pekdemir M, 2007 [136].<br><b>P:</b> 3 pacientes de AEH.<br><b>D:</b> Serie de casos. | Tratamiento de ataques agudos de AEH con PFC. | <p><b>Caso 1:</b> mujer de 35 años. Diagnosticada de AEH 6 años antes, y había tenido 2 exacerbaciones de AEH durante este período. Cuando llega a urgencias presenta dificultad para respirar, edema en el brazo izquierdo y erupciones cutáneas que habían comenzado 24 h antes. La semana anterior había recibido ampicilina y paracetamol para tratar infección del tracto respiratorio superior. Sin alergias conocidas. Durante el año anterior recibió danazol. Antes de urgencias, recibió terapia convencional (esteroides, antihistamínicos y adrenalina) en dos centros médicos diferentes. Los síntomas persisten síntomas durante 24 h. Está consciente, coopera, y fuera de peligro, no tienen dificultad para hablar, ni ninguna inflamación de las vías respiratorias. En el examen físico, presenta eritema y edema en úvula y faringe, y en el brazo izquierdo un edema sin fovea y erupción cutánea eritematosa.</p> <p>No responde a terapia convencional y se le administra 3 U de PFC. Los síntomas se resuelven en menos de 4 h. Las pruebas de laboratorio mostraron niveles reducidos de C3 (51,4 mg / dL, los niveles normales de 79-152 mg / dl) y C4 (5,55 mg / dL, los niveles normales de 16-38 mg / dl). Fue hospitalizada en dermatología, y se le dio el alta a las 24 h de la administración.</p> <p><b>Caso 2:</b> mujer de 21 años, diagnosticada de AEH a los 4 años. Con síntomas 12 h antes, ataques abdominal tipo cólico relacionado con la menstruación e inflamación en la cara. Tratamiento previo: oxymethelon (50 mg / día, un potente agente esteroide anabólico). Úvula y faringe normales. Inflamación de la cara, alrededor de los ojos y la boca. Mediante laringoscopia indirecta se observó que las cuerdas vocales y la laringe son normales. Leves calambres abdominales en la parte inferior del abdomen. Resto de exploración física fue normal.</p> <p>La paciente fue tratada con 2 unidades de PFC. Los síntomas remitieron (dolor abdominal y edema facial) casi por completo antes de 4 h. Fue dada de alta asintomática, después de 12 h de observación.</p> <p><b>Caso 3:</b> mujer de 33 años con edema bilateral en la mano de 12 h de evolución. Historia: tiroiditis de Hashimoto y AEH. Tratamiento con danazol 7 años, y levotiroxina durante 2 años, dejó danazol durante meses por embarazo planeado. Antecedentes: alérgica al PFC en tratamiento de ataques de AEH previos (erupción cutánea pruriginosa en la cara) con respuesta a antihistamínicos y esteroides. Antes de este último ataque, recibió combinación de paracetamol, maleato de clorfeniramina, y pseudoephedrin para resfriado. Su madre también tenía un diagnóstico de AEH.</p> <p>Signos vitales normales, sin edema facial y orofaríngeo. Nivel de C3: 76 mg/dl (valores normales 90-180 mg/dl). Durante la administración de PFC, tiene erupciones pruriginosas urticariales en rostro, se detiene infusión (se administró 8 mg dexametazona y 10 mg maleato</p> | <b>Los resultados sugieren que el PFC es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH.</b> | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                    | Intervención                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Comentarios / Limitaciones                                                                                                                                                                                              | NEC |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                              |                                                                                                                                    | feniramina). El espectacular rash facial remitió, y la administración de PFC se reinició. No hubo reacción alérgica durante la infusión adicional de 2 unidades de PFC. El edema de la mano remitió parcialmente, y se le da el alta voluntaria. Los síntomas se resolvieron completamente en 5 días.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                         |     |
| <b>OTROS TRATAMIENTOS</b>                                                                                    |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                         |     |
| Sekijima Y, 2005 [113].<br>P: Paciente con AEH.<br>D: Caso aislado.                                          | Tratamiento de ataque agudo de AEH con concentrado de INH-C1.                                                                      | Paciente japonés de 62 años diagnosticado de AEH con episodio agudo de dolor abdominal difuso. Una TC abdominal mostró edema mesentérico y engrosamiento circunferencial de la pared del duodeno y el colon transversal. También se observó una pequeña cantidad de ascitis alrededor del hígado. Los antecedentes de edema del tejido subcutáneo y los hallazgos en TC sugerían un ataque de AEH abdominal. El paciente se trató con inyección i.v. de concentrado de INH-C1 y los síntomas abdominales remitieron en 72 h. En TC abdominal de control realizada 11 días después mostró una resolución casi completa de las anomalías.                                                                                                                        | <b>Los resultados sugieren que concentrado de INH-C1 es efectivo en el tratamiento de ataques agudos abdominales de AEH.</b>                                                                                            | 3   |
| Vitrat-Hinckley V, 2010 [153].<br>P: Pacientes con AEH-III.<br>D: Serie de casos.                            | Tratamiento de ataques agudos de AEH-III con concentrado de INH-C1.                                                                | Dos casos de ataques graves laríngeos en pacientes con AEH-III en tratamiento profiláctico a largo plazo con ácido tranexámico (1 g 3 veces/día), se trataron satisfactoriamente con concentrado de INH-C1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sin embargo, no se ofrecen datos sobre la dosis ni el tiempo de respuesta.<br><br><b>Los resultados sugieren que concentrado de INH-C1 es efectivo en el tratamiento de ataques agudos de AEH-III.</b>                  | 3   |
| Giannetto L, 2009 [114].<br>P: Mujer de 56 años con AE por IECAs.<br>D: Caso aislado.                        | Tratamiento de ataque agudo de AE por IECAs con ácido tranexámico i.v.                                                             | AE en la hemicara y labios sin disnea y síntomas sistémicos no mejoró con corticoides i.v. y antihistamínicos. Sin alergias conocidas, tomando durante un año IECAs para HTA, es la primera vez que presenta AE. Se le trata con ácido tranexámico i.v. y después de 30 min remite. Se le realiza prueba aero-alérgenos de alimentos resultando negativa. Test laboratorio de hígado, función renal y los factores del complemento e inmunoglobulinas séricas fueron normales. Se suspende IECAs y no volvió a tener otro episodio de AE.                                                                                                                                                                                                                      | Es un abstract.<br><br><b>Los resultados sugieren que el ácido tranexámico es efectivo en el tratamiento de AE por IECAs.</b>                                                                                           | 3   |
| Zanichelli A, 2011 [143].<br>P: Pacientes de la Asociación Italiana de pacientes con AEH. Datos desde 2004 a | Tratamiento de ataques agudos de AEH con INH-C1. En las crisis periféricas y las abdominales leves se empezó con ácido tranexámico | Se enviaron diarios semestrales a 570 pacientes con AEH. Respondieron 103 pacientes a 386 semestres en los que se produjeron 1.532 ataques de AEH (698 periféricos, 503 abdominales y 232 combinados. En un 6% hubo afectación laríngea). Se realizó tratamiento con concentrado de INH-C1 en 376 casos y con ácido tranexámico en 212. No se realizó tratamiento en 944. La duración de los ataques fue significativamente ( $p < 0,01$ ) más corta cuando se utilizó concentrado de INH-C1 (mediana = 1,1; rango intercuartílico = 1-1,12 días) que cuando se utilizó ácido tranexámico (1,79; 1,55-2,0 días) o cuando no se trató (1,85; 1,73-2,10). No hubo diferencia significativa en la duración de los ataques tratados con ácido tranexámico y los no | El estudio es prospectivo, pero es autorreferido y con una tasa de respuesta inferior al 20%. La posibilidad de sesgo de selección es importante.<br><br><b>Los resultados sugieren que el concentrado de INH-C1 es</b> | 3   |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                            | Intervención                                                                                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Comentarios / Limitaciones                                                                                                  | NEC |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2008.<br>N=103 edad<br>media 39,2 años<br>(rango, 11 - 83<br>años (98 AEH-I,<br>5 AEH-II).<br>D: Serie de casos<br>prospectiva.                      | (1 g, 20 mg / kg<br>para los niños,<br>cada 4 h por vía<br>oral) o con<br>concentrado INH-<br>C1 según la<br>discapacidad<br>ocasionada por la<br>crisis. | tratados. No se describieron efectos adversos relacionados con ninguno de los dos tratamientos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>efectivo y seguro en el<br/>tratamiento de ataques agudos<br/>de AEH tipo I y II.</b>                                    |     |
| Majluf-Cruz A,<br>2011 [59].<br>P: Pacientes con<br>AEH 30 adultos<br>(18 a 72 años) y<br>5 niños (8 a 14<br>años) (N=35).<br>D: Estudio<br>abierto. | Tratamiento de<br>ataques agudos de<br>AEH con<br>nadroparina sc.                                                                                         | Se administró de 0,3 a 0,6 mL en los primeros 20 min después de la emergencia clínica o la presencia de pródromos asociados a un ataque inminente. En caso de respuesta de a nadroparina repetir cada 8 o 12 h no más de un día. Tras 3 años de éxito se incluyeron niños a los que se les administró nadroparina igual que a los adultos, pero repitiendo la dosis cada 12 o 24 horas, no más de un día.<br><br><b>Eficacia:</b><br>Respuesta completa: el ataque remite totalmente antes de 2 h después de la administración: 195/217 (89,86%) ataques en adultos; 35 /39 (89,74%) ataques en niños.<br>Respuesta parcial: el ataque se detuvo parcialmente con nadroparina, después de 2 h, requiriéndose analgésicos o terapia sintomática agresiva (incluyendo líquidos intravenosos y antieméticos): 8,29% ataques en adultos y 7,69% en niños.<br>Sin respuesta tras las 4 h de nadroparina: 1,84% ataques en adultos y 2,56% en niños.<br><br>Hay un aumento significativo en los niveles de C4 en el 82% de los pacientes (25 adultos y 3 niños), al igual que los niveles de INH-C1. Todos los pacientes tenían pruebas de función hepática normales después de 1 año de tratamiento con nadroparina. No hay cambios significativos en las variables de laboratorio.<br><br><b>Seguridad:</b> se registraron 38 EA (10,6%), teniendo en cuenta todos los tratamientos 358 (256 ataques agudos y 102 profilaxis), distribuidos aleatoriamente en el tiempo. La mayoría de los EA son leves y están relacionados con el procedimiento de la inyección. | <b>Los resultados sugieren que<br/>nadroparina es efectiva y segura<br/>en el tratamiento de ataques<br/>agudos de AEH.</b> | 2-  |
| Levi M, 2006<br>[131].<br>P: Pacientes con<br>AE. Un grupo<br>con tratamiento                                                                        | Tratamiento de<br>ataques agudos con<br>INH-C1-pd<br>(Cetor®) 1.000 U<br>i.v.                                                                             | Entrenamiento de los pacientes para la autoadministración i.v. La información de los resultados (tiempo desde el inicio de síntomas hasta la inyección, tiempo desde la inyección hasta el alivio,..) se obtiene a partir del registro de los datos por el paciente en cada episodio. Los datos retrospectivos del periodo previo (controles históricos) se obtienen preguntando al paciente sobre los 5 ataques previos al estudio, al inicio del estudio y a su finalización.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Los resultados sugieren que<br/>Cetor® es efectivo y seguro en el<br/>tratamiento de ataques agudos<br/>de AEH.</b>      | 2+  |

| Autor, año<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Intervención | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Comentarios / Limitaciones | NEC |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----|
| solo a demanda<br>(D) (N=31; 28<br>con AEH y 3 con<br>AEA; edad 43 ±<br>8 años). Otro<br>grupo con<br>tratamiento<br>profiláctico (P)<br>(N=12; 10 con<br>AEH y 2 con<br>AEA; edad 38 ±<br>12 años).<br>Un grupo de<br>control (C)<br>(N=10).<br><b>D:</b> Casos y<br>controles (los<br>casos son<br>también<br>controles<br>históricos). |              | <p>La media de seguimiento de los pacientes del grupo D fue de 3,8 años (rango, 0,9 - 5,1 años) y en el grupo P fue de 3,5 años (1,6 - 4,3 años).</p> <p>Durante el periodo de estudio los grupos D y P se autoadministraron una media de 21,4 ± 5,3 y de 185,3 ± 28,4 inyecciones/paciente, respectivamente con una tasa respectiva de fallos de 1,8% y 0,8%.</p> <p><b>Medidas de eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la autoadministración</i> fue 1,4 ± 1,0 h. mientras que en el periodo anterior al estudio fue de 3,4 ± 2,1 h. (p=0,1).</li> <li>- <i>El tiempo transcurrido hasta la completa resolución de los síntomas</i> fue 5,9 ± 2,2 h. en autoadministración y 13,8 ± 2,9 h. en el periodo previo al estudio (p=0,035).</li> <li>- <i>El tiempo transcurrido hasta el inicio de la mejoría</i> fue más corto en autoadministración (estadísticos no mostrados; p=0,015).</li> <li>- No se encontró diferencias significativas en la respuesta a INH-C1 entre el grupo con AEH y con AEA.</li> <li>- Los resultados de los controles históricos no difirieron del grupo de 10 controles que rehusaron participar en el estudio.</li> </ul> <p><b>Medidas de seguridad:</b></p> <p>No se registraron efectos adversos severos durante la autoadministración.</p> <p>Se registraron efectos adversos leves: en 2,1% de las inyecciones hubo irritación en el sitio de inyección y en el 1,6%, hematoma, en 0,3%, vértigos, 0,3% dolor moderado y 0,1%, febrícula.</p> <p>Ninguno requirió asistencia médica.</p> |                            |     |

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AE: angioedema; AEA: angioedema adquirido; AEB: angioedema mediado por bradicinina; AEH: angioedema hereditario; EA: efecto adverso; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECG: electrocardiograma; EEA: estudio de extensión abierto; h: horas; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; i.m.: administrado por vía intramuscular; INH-C1-hr: INH-C1 humano recombinante producido en conejos transgénicos; i.v.: administrado por vía intravenosa; MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto; min: minutos; MSCS: *Mean Symptom Complex Severity*; NEC: nivel de evidencia científica; PFC: plasma fresco congelado; sc: administrado por vía subcutánea; TC: tomografía computarizada; TOS: *Treatment Outcome Score*; UCI: unidad de cuidados intensivos; v.o.: administrado por vía oral.

### Anexo 3.- Manejo de AEB (referencias ordenadas cronológicamente)

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bentsianov BL, 2000 [166].<br><b>P:</b> Pacientes con AE en cabeza y cuello (N=70) de tres hospitales de Nueva York.<br><b>D:</b> Serie de casos. | <p>En 14 (20%) pacientes se ha realizado intervención de la vía respiratoria: 6 traqueotomía, 4 intubación nasotraqueal y 4 intubación orotraqueal. Se realizó nasofaringoscopia laríngea (NFL) de fibra óptica en 32 pacientes. De éstos, 5 tenían edema laríngeo y faríngeo y requirieron una inmediata protección de la vía respiratoria, 4 de 8 (50%) pacientes con edema laríngeo aislado también necesitaron intervención, y 5 recibieron intervención antes de realizar la NFL. Ningún paciente con NFL normal (8) o edema faríngeo aislado (11) necesitó una inmediata o posterior intervención de la vía respiratoria.</p> <p>Síntomas como estridor, ronquera y disfagia están asociados con la necesidad de realizar intervención en la vía respiratoria. Sin embargo, debe confirmarse la necesidad mediante NFL.</p> <p>La presencia de edema laríngeo en una NFL debe considerarse un hallazgo que no augura nada bueno, que implica un importante riesgo de distrés respiratorio que requiere protección de la vía respiratoria. Este hallazgo es especialmente verdad si está asociado con edema faríngeo. En cambio, los edemas aislados de lengua o faciales únicamente se tratan con terapia médica.</p> <p>Conclusión: El uso de NFL, junto con una historia precisa y exploración física, es un método fiable para identificar pacientes de alto riesgo que requieren observación en la UCI y ocasionalmente intervención de emergencia en las vías respiratorias.</p> <p>Los hallazgos ponen de manifiesto que la NFL es una herramienta útil para identificar pacientes con AEH que requieren intervención de la vía respiratoria.</p> |
| Chiu AG, 2001 [29].<br><b>P:</b> Pacientes con AE (N=108).<br><b>D:</b> Serie de casos. Retrospectivo. Opinión de expertos.                       | <p>Recomendaciones basadas en la experiencia de expertos de dos hospitales de EE.UU.</p> <p>En 74 pacientes (68,5%) la causa del AE fueron IECAs. El manejo consistía en suspender el tratamiento, mascarilla con humedad alta, una dosis inicial de antihistamínicos y tratamiento continuo con esteroides hasta que se resolvía el edema. La mayoría de los pacientes mejoraron significativamente en las siguientes 24 h. Los que tardaron en mejorar entre 24 y 48 h inicialmente presentaban inflamación orofaríngea y/o supraglótica. En 5 pacientes con edema lingual fueron necesarias más de 48 h para responder al tratamiento. Las instrucciones al alta fueron suspender los IECAs y consultar a su internista por medicación antihipertensiva alternativa.</p> <p>Los autores creen que con una base importante de edema lingual y supraglótico, cada paciente que requiere intervención de la vía respiratoria debe ser intubado con intubación con fibra óptica en un entorno controlado, a ser posible en el quirófano. Si el intento de intubación fracasa, debe realizarse una traqueotomía o cricotirotomía. El tratamiento médico consiste en suspensión inmediata del agente que produce el AE y esteroides i.v. hasta que se resuelve el edema y el paciente puede ser extubado o decanulado.</p> <p>Los autores proponen un algoritmo para el manejo de las vías respiratorias en función de las características del edema.</p>                                                                                                                                                                                                        |
| Charlesworth EN, 2002 [28].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br><b>D:</b> Revisión no sistemática.                                                 | <p>En los ataques agudos de AEH (especialmente si son leves) puede ser suficiente el uso de analgésicos leves y administración de líquidos por vía intravenosa. Por lo general, la adrenalina es ineficaz, pero habitualmente se da a pacientes con síntomas graves. Los antihistamínicos y corticoesteroides no producen ningún beneficio y no están indicados. El uso de narcóticos está indicado si el dolor es intenso. Se debe realizar intubación endotraqueal cuando sea necesario para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. Se puede requerir traqueotomía en casos extremos.</p> <p>Se ha utilizado PFC como fuente de INH-C1 en situaciones de emergencia, pero puede haber un pequeño riesgo de que la condición de algunos pacientes pueda empeorar después de la infusión. Investigadores europeos han utilizado el ácido tranexámico a una dosis de 1 g cada 2 h (hasta 4 g).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Farkas H, 2002 [56].<br><b>P:</b> Pacientes pediátricos (2,5-                                                                                     | <p>El documento repasa la experiencia de los autores en el tratamiento y seguimiento de pacientes pediátricos.</p> <p>Se hospitaliza a todos los pacientes con ataque agudo laríngeo o abdominal. La hospitalización para el ataque abdominal se considera justificada</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Autor, año.<br/>Población (P)<br/>Diseño (D)</b>                                                                                         | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 años, 11 niños, 15 niñas)<br>del Centro de AEH Húngaro<br>registrados entre 1987 y<br>2000.<br>N=26 (21 AEH-I, 5-AEH II).<br>D: Cohorte. | cuando: a) no se puede descartar con certeza la presencia de otras patologías, y b) las manifestaciones fueron graves, es decir, el ataque se asoció con signos evidentes de hipovolemia (palidez de la piel, postración, deshidratación, taquiarritmia) e incluían paroxismos recurrentes de dolor agudo tipo cólico que no responden al tratamiento sintomático, náuseas y vómitos, y diarrea profusa.<br>Los ataques agudos se trataron con concentrado de INH-C1.<br>Debido al pequeño diámetro de las vías respiratorias superiores en los niños, una inflamación leve de la mucosa causa una obstrucción substancial y por lo tanto la asfixia puede sobrevenir rápidamente. A la vista de estos riesgos, se justifica la remisión a cuidados intensivos para monitorizar la evolución clínica y determinar la eficacia del tratamiento. La administración repetida de concentrado de INH-C1 puede ser necesaria para alcanzar un control satisfactorio de las manifestaciones edematosas. |
| Frigas E, 2002 [1].<br>P: Pacientes con AE.<br>D: Revisión no sistemática.                                                                  | En pacientes con AE agudo con afectación orofaríngea está contraindicado el uso de instrumentos en la orofaringe.<br>El tratamiento de AE por IECAs consiste en suspender el tratamiento, y por lo general, si se reanuda el tratamiento reaparece el AE.<br>Los ataques de AEH (I y II) agudos o que comprometen la vida del paciente deberían ser tratados con concentrado de INH-C1, no siendo efectivo en el tratamiento de AEH-III.<br>Se ha utilizado PFC que contiene INH-C1 para tratar ataques agudos de AEH y AEA, pero puede producirse una exacerbación de los síntomas. Por lo tanto, no está recomendado su uso en las fases agudas de AEH o AEA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Palmer GW, 2002 [41].<br>P: Embarazadas con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.                                                             | Revisión no sistemática sobre alteraciones inmunológicas en el embarazo y en la que el AEH es una pequeña parte de los temas tratados.<br>Se recomienda la utilización de PFC en los ataques agudos de AEH en mujeres embarazadas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tricker ND, 2002 [172].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.                                                             | Para el tratamiento de síntomas agudos de AEH se ha propuesto el uso de narcóticos, traqueotomía, antihistamínicos, adrenalina, corticoesteroides, y ácido $\epsilon$ -aminocaproico.<br>Para la rápida resolución de síntomas agudos se ha propuesto la administración de PFC. Este tratamiento puede resolver un ataque en min, sin embargo, su uso es controvertido debido a que factores constitutivos del complemento pueden exacerbar el AE.<br>El AEH no responde tan bien como reacciones alérgicas típicas a adrenalina y esteroides porque no es una reacción anafiláctica típica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cicardi M, 2003 [170].<br>P: Pacientes con AEH del hospital IRCCS Maggiore de Milán (Italia). N= 441.<br>D: Opinión de expertos.            | El estudio presenta las recomendaciones de los autores basadas en su experiencia clínica, pero apenas muestra los resultados del análisis de sus datos.<br>Tras la experiencia clínica durante más de 30 años en 441 pacientes con AEH, los autores recomiendan las siguientes pautas:<br>- <i>Situaciones leves</i> : inicio de síntomas abdominales o AE cutáneo, intentar con altas dosis de ácido tranexámico (1 g v.o. cada 3-4 h, ó 50 mg i.m./i.v. cada 6 h.), manteniendo el tratamiento durante 12-18 h.<br>- <i>Situaciones graves</i> : 1.000 a 2.000 U i.v. de concentrado de INH-C1. Cuando hay afectación de la mucosa oral, faringe o laringe el tratamiento ha de ser administrado cuanto antes.<br>Los autores recomiendan la utilización de concentrado de INH-C1 cuando existen dudas diagnósticas entre AEH y abdomen agudo.                                                                                                                                                 |
| Circadi M, 2003 [30].<br>P: Pacientes con deficiencia adquirida de INH-C1 (N=23).<br>D: Serie de casos.                                     | La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 8 años (rango, 1-24 años).<br>La mediana de edad al inicio de AE fue de 57 años (39-75 años). Todos los pacientes tenían la función de INH-C1 y C4 por debajo del 50% de lo normal. C1q estaba reducido en 17 pacientes y los autoanticuerpos anti-INH-C1 estaban presentes en 17 pacientes.<br>Se precisó tratamiento de los ataques agudos con INH-C1 en 12 pacientes (un total de 42 infusiones): 9 pacientes tuvieron una respuesta positiva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    | rápida en todos sus ataques, revirtiendo antes de 1 hora desde la infusión con dosis entre 1.000 y 2.000 U; en 3 pacientes la respuesta se hizo cada vez más resistente, necesitando 1 de ellos hasta 12.000 U en un único ataque.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Pastó L, 2003 [135].<br>P: Pacientes con AEH y AEA.<br>D: Revisión no sistemática. | Los brotes agudos de edema de laringe y glotis se tratan de la misma forma en el AEH que en el AEA.<br><i>Concentrado de INH-C1</i> : Berinert®, es muy eficaz pero caro y poco disponible, se obtiene como medicamento extranjero. La dosis más habitual es de 500 U (inyección intravenosa lenta), que se repetirá si el edema no revierte. La acción se manifiesta a los 30-60 min, y puede durar hasta 4-5 días. En AEA tipo II, la respuesta al concentrado es muy variable. La FDA no ha aprobado su uso argumentando que los ensayos clínicos no se han diseñado correctamente.<br><i>PFC</i> : como terapia de reemplazamiento, aunque se desaconseja su uso por el riesgo de efectos adversos que entraña.<br><i>Plasmaféresis y/o inmunosupresión</i> : constituyen el único tratamiento eficaz en AEA tipo II, puesto que el objetivo es disminuir los autoanticuerpos circulantes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Boxill XD, 2004 [20].<br>P: Pacientes con AE.<br>D: Revisión no sistemática.       | Los autores dan una visión general de la presentación aguda y el tratamiento precoz de AE en otorrinolaringología.<br>El manejo inicial del AE se centra en asegurar que el paciente tiene una vía respiratoria segura, ya que ésta es la principal causa de muerte en estos pacientes. Puede requerir ingreso hospitalario, admisión en UCI e intubación o traqueotomía.<br>Los pacientes con elevado riesgo de compromiso de las vías respiratorias deben ser controlados en UCI con equipamiento de intubación y traqueotomía en su cabecero. El manejo ambulatorio o en sala es adecuado para pacientes con inflamación limitada a la cara, labios y/o paladar blando. La admisión en UCI o en unidad de alta dependencia es apropiada en algunos pacientes con edema lingual y para todos con edema laríngeo. Si es necesaria intervención de la vía respiratoria, la modalidad preferida es intubación nasotraqueal guiada por fibra óptica. Todos los pacientes hospitalizados deben tener monitorización continua por oximetría de pulso en una cama cerca del control de enfermería.<br>El tratamiento de sustitución con INH-C1 es útil en el manejo de AEH y AEA. Puede realizarse utilizando preparaciones inhaladas o i.v. Cuando no está disponible, se utiliza PFC como fuente de INH-C1. A pesar de que se utiliza una amplia variedad de fármacos en el tratamiento de AE, como esteroides, antihistamínicos, broncodilatadores y adrenalina, no se ha probado su eficacia.<br>Cuando se producen AE asociados con IECAs u otros fármacos hay que suspender el tratamiento y sustituirlo por otro en coordinación con atención primaria.<br>Al alta, se recomienda que el paciente utilice un brazalete de alerta médica y una carta para alertar de su propensión a desarrollar AE. La importancia de esto radica en parte en el hecho de que los pacientes con AE pueden ser incapaces de hablar durante los ataques. |
| Hill BJ, 2004 [171].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Carta al editor.               | Se presentan datos de casos en los que PFC ha sido efectivo para tratar crisis agudas de AEH.<br>El uso de PFC para el manejo de ataques agudos de AEH es controvertido, pero los temores iniciales de que se agravasen los síntomas por su uso nunca han sido confirmados. Una revisión bibliográfica (1969-2003) no ha revelado ningún informe que demuestre la exacerbación de AEH con el uso de PFC. Sorprende que las últimas revisiones argumenten en contra del uso de PFC la posibilidad de que empeore el ataque, sin evidencia para esta recomendación.<br>Los autores creen que los datos disponibles sugieren que el uso de PFC es seguro y efectivo, a pesar de las recomendaciones de otros autores.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Boyle RJ, 2005 [177].<br>P: Niños con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.          | <u>Opciones de tratamiento de ataque agudos de AEH en niños:</u><br>- <i>Agentes antifibrinolíticos</i> : de estos agentes es preferible la utilización de ácido tranexámico por ser el más potente y tener mejor perfil de seguridad que el ácido $\epsilon$ -aminocaproico.<br>- <i>Concentrado de INH-C1</i> : el 65% de los ataques agudos responden en menos de 30 min desde la infusión, y el 95% dentro de las 4 h. Los niveles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gompels MM, 2005 [51].<br>P: AE por deficiencia de INH-C1.<br>D: Consenso. | <p>funcionales de INH-C1 se elevan rápidamente tras la infusión, pero descienden a la 24 h. Se han descrito transmisión de hepatitis C en la utilización de concentrado INH-C1 sin vaporizar con calor y de hepatitis G con concentrado INH-C1 vaporizado con calor. También existe el riesgo de taquifilaxia en su uso prolongado.</p> <p>- <i>PFC</i>: suele ser efectivo en ataques agudos, aunque ocasionalmente puede empeorar los síntomas.</p> <p><u>Pautas de manejo:</u></p> <p>Los edemas en extremidades, usualmente no requieren tratamiento.</p> <p>AE laríngeo, síntomas en la vías aéreas (como cambios en la voz, tos persistente, estridor), edema de lengua o disfagia necesitan tratamiento con INH-C1.</p> <p>Los ataques abdominales con síntomas severos también necesitan tratamiento con INH-C1. La ecografía abdominal puede ser de utilidad diagnóstica al poner de manifiesto ascitis o edema intestinal. Si tras 4 h desde la administración de INH-C1 no hay respuesta clínica, se debe repetir la dosis, si a pesar de ello persisten, reconsiderar el diagnóstico.</p> <p>Los ataques abdominales con síntomas leves o moderados pueden tratarse con ácido tranexámico i.v., preferiblemente que con danazol. En los pacientes que estaban siendo tratados de forma profiláctica con estos fármacos, la dosis se puede incrementar hasta 200 mg/8 h para danazol y 1g/6 h para el ácido tranexámico.</p> <p>El PFC puede utilizarse en ataques agudos cuando no se disponga de concentrado de INH-C1.</p> <p>Consenso realizado en el Reino Unido sobre el diagnóstico, el tratamiento y el control de la deficiencia de INH-C1, basado en opinión de expertos y en la literatura publicada. No se hace búsqueda sistemática de literatura científica.</p> <p>El tratamiento de las crisis agudas depende de su gravedad. Los episodios de <i>tumefacción periférica</i> no suelen requerir tratamiento, pero la administración de estanozolol (hasta 16 mg/día) o danazol (hasta 1 g/día) al comienzo de la crisis acorta su duración.</p> <p>La afectación de las <i>vías respiratorias altas</i> comienza lentamente, pero se han descrito casos en los que la progresión se ha producido antes de 20 min. Los cambios de voz y la aparición de disfagia indican un riesgo elevado de obstrucción total de la vía respiratoria. Si se sospecha una afectación de las vías respiratorias se debe administrar rápidamente concentrado de INH-C1. La dosis requerida variará en cada caso, dependiendo de la masa corporal y de la gravedad de la situación. En una situación que ponga en riesgo la vida del paciente recomiendan usar 1.000-1.500 U, siendo suficiente con 500-1.000 U en otras situaciones.</p> <p>En cuanto a las crisis agudas de <i>edema abdominal</i>, el alivio del dolor debe comenzar en un nivel apropiado. Los AINES son útiles para el tratamiento del dolor abdominal y si la crisis es grave se puede iniciar la infusión de concentrado de INH-C1 en la misma dosis citada anteriormente. La intervención precoz previene el dolor evitable y reduce las interferencias en la vida del paciente, que debe ser vigilado estrechamente hasta que los síntomas comiencen a mejorar. La mediana de tiempo hasta el comienzo del alivio de los síntomas después de la infusión del concentrado es de 0,5-1,5 h, con su resolución completa tras 24 h. Si los síntomas persisten con una intensidad elevada 2 h después de la infusión se debe administrar más concentrado de INH-C1 y valorarse la exclusión de otros diagnósticos.</p> <p>Se ha demostrado la eficacia del INH-C1 en series de casos y en un estudio controlado. Si no se dispone del concentrado, se puede usar PFC o plasma tratado con solvente/detergente, aunque pueden empeorar los síntomas durante la fase aguda porque contiene concentraciones altas de los componentes del complemento. Se ha evaluado el efecto del plasma tratado con solvente/detergente (Octaplas, Octapharma AG, Viena, Austria) en el AEH, pero hay pocos datos sobre su eficacia. Tampoco hay ECAs en los que se compare la administración de plasma con la del concentrado de INH-C1 o con placebo. El PFC es eficaz en el tratamiento de las crisis agudas pero comporta un riesgo significativo de transmisión de gérmenes patógenos, reacciones anafilactoides, aloinmunización y volumen intravascular excesivo.</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | Para tratar el AE y la hipovolemia que se asocian a reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 se usa adrenalina. En el contexto del AEH hay pocos datos que demuestren su eficacia en relación con otros tratamientos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kaplan AP, 2005 [36].<br>P: Pacientes con AE.<br>D: Revisión no sistemática. | <p><i>AE por IECAs:</i> el ataque agudo debe tratarse como en el AE alérgico con intubación o traqueotomía si el compromiso de las vías respiratorias lo exige, oxígeno y vía intravenosa; administración sc o i.m. de 0,3 mg de adrenalina cada 10 min, 50 mg de difenidramina i.m o i.v e hidrocortisona (200 mg) o solumedrol (40 mg) i.v. Tras un ataque agudo de AE es necesario mantener al paciente en observación al menos durante una noche, debido al riesgo de recaída después de una aparente recuperación. Ocasionalmente puede requerir ingreso en UCI. En general estos pacientes toleran bien los ARA-II.</p> <p><i>AEH:</i> en los ataques agudos los antihistamínicos y corticoides son inefectivos aunque la adrenalina sc a dosis de 0,3 mg cada 10 min puede ser de ayuda. Si hay compromiso respiratorio, hay que realizar intubación o traqueotomía. El tratamiento específico del ataque agudo es PFC o concentrado de INH-C1. A ser posible se utilizará liofilizado de concentrado de INH-C1, 25 U/kg hasta un total de 1.000 U, repetir una vez si es necesario.</p> <p><i>AEA:</i> en los ataques agudos infusión de PFC o concentrado de INH-C1. El ácido tranexámico en el caso del AEA tipo II (debido a anticuerpos frente a C1) puede ser de utilidad.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Beltrami L, 2006 [19].<br>P: AE por IECAs.<br>D: Revisión no sistemática.    | <p>Una vez que se diagnóstica o se sospecha AE inducido por IECAs, se debe suspender inmediatamente el fármaco y sustituirlo por un tratamiento diferente. En la lista de casos de los autores, esta medida resuelve el problema de AE en el 85% de los pacientes.</p> <p>Actualmente, ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz para tratar AE por IECAs. Basado en la evidencia de que el AE por IECAs y el debido a la deficiencia del INH-C1 comparten importantes características clínicas, Nielsen et al. han utilizado recientemente concentrado de INH-C1 derivado de plasma para tratar un edema laríngeo grave en un paciente tratado con IECAs: el tratamiento fue aparentemente exitoso.</p> <p>Es posible que en el futuro otros enfoques terapéuticos puedan considerarse para el tratamiento de AE por IECAs. En particular, icatibant puede tener una buena oportunidad para resolver AE por IECA si es correcta la hipótesis de que es debido al catabolismo reducido de la bradicinina.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Frank MM, 2006 [33].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática. | <p>Visión general de la enfermedad y su manejo en Estados Unidos. Basado en evidencia científica y en la experiencia del autor.</p> <p>En Estados Unidos, los pacientes reciben tratamiento paliativo. Son tratados con adrenalina, que en opinión del autor a menudo tiene un efecto leve, pero con el que no se puede contar, en la limitación de los ataques, siendo sobre todo beneficioso al inicio de los ataques. Los pacientes también son tratados con antihistamínicos para sedarles y generalmente con glucocorticoides, aunque no hay evidencia de que los glucocorticoides sean eficaces. El autor trata a sus pacientes con ácido <math>\epsilon</math>-aminocaproico (16 g el primer día, 8 g/día posteriormente), no porque se vaya a terminar los ataques, sino porque el médico puede estar seguro de que 48 h después el ataque comenzará a resolverse.</p> <p>Es evidente que el manejo de las <i>vías respiratorias</i> es el aspecto más importante del tratamiento de ataques agudos de AEH y si es posible se realiza intubación nasotraqueal o traqueotomía antes de que la obstrucción sea completa. Incapacidad para tragar las secreciones, o un cambio en el tono de la voz, a menudo son indicadores de inminente obstrucción de las vías.</p> <p>Los ataques agudos de <i>dolor abdominal</i> generalmente se tratan con narcóticos. Los pacientes con AEH son propensos a desarrollar adicción a los narcóticos, y se debe tener cuidado para evitar el uso excesivo de estupefacientes en este grupo de pacientes.</p> <p>Algunos ataques empeoran cuando se tratan con PFC. Presumiblemente, el sustrato para varias enzimas activas está presente en el PFC y la administración de PFC reemplaza el sustrato así como el inhibidor. Dependiendo de la proporción de sustrato e inhibidor, la formación del edema puede empeorar antes de conseguir una mejoría. Dado que en este país no disponen un tratamiento satisfactorio para los ataques agudos de AEH, muchos de los que atienden a muchos pacientes sienten que no es deseable tratar a los pacientes con PFC en el momento de un ataque que</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      | <p>compromete su vida.</p> <p>Cuando se hizo evidente que los pacientes con AEH tienen bajos niveles de INH-C1, se avanzó en la idea de utilizar INH-C1 para resolver los ataques. Su grupo de trabajo informó en 1980 que una preparación de INH-C1 era eficaz en un estudio que no era doble ciego. De manera similar, grupos en Europa desarrollaron otra preparación y presentaron evidencia en un estudio en fase abierta de que podría ser utilizado para acabar los ataques. Behring preparó concentrado de INH-C1 como un producto comercial para el tratamiento de estos pacientes. Este producto ha estado en el mercado desde hace más de 25 años y se utiliza ampliamente en muchos países europeos. La experiencia de todos los investigadores es que el producto resuelve los ataques.</p> <p>En 1996, se demostró en un estudio doble ciego controlado con placebo que INH-C1 purificado acaba con los ataques rápidamente. Por lo tanto, a partir del peso de la experiencia y la evidencia, es evidente que INH-C1 purificado puede utilizarse para resolver los ataques de HAE.</p> <p>En la actualidad hay varios tratamientos en estudio: INH-C1-hr, DX88 e icatibant. Las declaraciones de los fabricantes sugieren que estos tratamientos son exitosos.</p> |
| <p>Longhurst HJ, 2006 [39].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AEH.</p> <p><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                        | <p>La imprevisibilidad del edema laríngeo requiere la iniciación del tratamiento sin demora. La hospitalización es siempre aconsejada, y el paciente puede requerir intubación o traqueotomía para asegurar una vía respiratoria adecuada. No responde a esteroides, antihistamínicos o adrenalina.</p> <p>Ataques menores de AE cutáneo no requieren intervención, mientras que los ataques que afectan a la cavidad abdominal pueden requerir hidratación intravenosa, y narcóticos para aliviar el dolor. Para casos agudos, que incluyen edema de órganos abdominales, laringe, glotis y cara, el tratamiento de elección es concentrado de INH-C1 (Berinert® y Cetor®).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Sachse MM, 2006 [14].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AEH.</p> <p><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                           | <p>En el momento de publicación de este documento, en EE.UU. no se disponía de ningún fármaco efectivo para el tratamiento de los ataques agudos laríngeos. El manejo clínico debe incluir intubación o traqueotomía. Para los ataques abdominales se recomienda alivio del dolor por vía parenteral, antieméticos y la reposición de líquidos por vía intravenosa.</p> <p>La terapia de sustitución utilizando INH-C1 es la primera opción en Europa desde hace más de 20 años, siendo hasta la fecha el único tratamiento que se ha utilizado con éxito en un ECA doble ciego.</p> <p>Hay algunas controversias respecto al uso de PFC. Numerosos informes de casos sugieren que es seguro y efectivo, sin embargo, algunos autores expresan preocupación sobre posibles proteasas plasmáticas o factores del PFC que puede perpetuar el AE. Una revisión reciente que compara PFC y concentrado INH-C1 concluye que el tratamiento de elección es la sustitución de INH-C1. Adrenalina sc (0,3 mg cada 10 min) puede tener también beneficio terapéutico.</p>                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Tocornal FJ, 2006 [53].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AE por IECAs (3 mujeres y 2 hombres).</p> <p><b>D:</b> Serie de casos.</p> | <p>En el manejo de la vía aérea se deben considerar la intubación traqueal u otras medidas de control, como cricotirotomía o traqueotomía, según las condiciones del paciente y del centro. Si el paciente está hemodinámicamente inestable puede ser necesario reposición de volumen y terapia vasopresora.</p> <p>Si el diagnóstico no es claro, se puede considerar el tratamiento con antihistamínicos y corticoides, si no hay contraindicación, aunque no esté demostrada su utilidad en AE por IECA.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Winters M, 2006 [54].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AE.</p> <p><b>D:</b> GPC.</p>                                                | <p>La guía se ha realizado con búsqueda sistemática de la evidencia del periodo 1996-2006.</p> <p>Recomendaciones de manejo de las siguientes situaciones clínicas:</p> <p><i>-Pacientes con AE sin urticaria en tratamiento con IECAs:</i> nivel de evidencia II-III, recomendación grado B.</p> <p>* Interrumpir el tratamiento con IECAs.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Intubar a los pacientes con distrés respiratorio, estridor, babeo, edema de lengua, o edema importante en el suelo de la boca.</li> <li>* Pueden administrarse antihistamínicos y corticoides aunque no hay evidencia de su eficacia.</li> <li>* A los pacientes con historia de AE por IECAs no se les debe prescribir ARA-II.</li> <li>* El AE por ARA-II se debe manejar igual que el producido por IECAs.</li> </ul> <p>- <i>Pacientes con afectación orofaríngea:</i> nivel de evidencia II-III, recomendación grado B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Realizar NFL flexible de fibra óptica en pacientes con disnea, ronquera, cambios en la voz u odinofagia.</li> <li>* Todos los pacientes con edema laríngeo deben ingresar en UCI.</li> </ul> <p>- <i>Pacientes con sospecha de AEH:</i> nivel de evidencia III, recomendación grado B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* En fase aguda obtener muestra para determinación de C4. Los resultados ayudaran al dermatólogo o alergólogo al diagnóstico del paciente.</li> </ul> <p>- <i>Pacientes con ataque agudo de AEH:</i> considerar la administración de INH-C1, en caso de que no haya disponibilidad utilizar PFC.</p> <p>- <i>Recomendaciones de ingreso en pacientes con AE:</i> nivel de evidencia II-III, recomendación grado B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Se ingresará en UCI a todos los pacientes intubados, y a los que presenten edema laríngeo, del suelo de la boca o de la lengua.</li> <li>* En pacientes dudosos o en los que la enfermedad progrese durante su permanencia en la sala de urgencias, serán ingresados en planta (siempre que no presenten edema laríngeo).</li> <li>* Los pacientes con edema cutáneo aislado permanecerán en observación en la sala de urgencias durante 6 h y si la enfermedad no progresa se le dará el alta.</li> </ul> <p>Nivel de evidencia II-III: series temporales.<br/>Nivel de evidencia III: opinión de expertos, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.<br/>Fuerza de la recomendación, grado B: hay razonable evidencia que avala el uso del procedimiento.</p> |
| <p>Zingale L, 2006 [5].<br/><b>P:</b> Pacientes con AE sin urticaria referidos al hospital San Giuseppe de Milán (N=929) desde enero de 1993 a diciembre de 2003.<br/><b>D:</b> Serie de casos retrospectiva.</p> | <p>De los 929 pacientes, en 776 (84%) se pudo completar el estudio etiopatogénico.<br/>Cuarenta fueron considerados como AE idiopático no respondedor a los antihistamínicos.<br/>El ácido tranexámico fue efectivo o parcialmente efectivo para tratar crisis agudas en 11/40.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Cheng WYC, 2007 [169].<br/><b>P:</b> Mujer 16 años con AEH-III.<br/><b>D:</b> Caso aislado.</p>                                                                                                                | <p>Mujer de 66 años con inflamación progresiva de la lengua y creciente dificultad para respirar. Historia clínica no disponible e incapaz de hablar. Alérgica a la penicilina. Debido a la posibilidad de una vía aérea comprometida, fue evaluada por el servicio de anestesia. Situación: 15 L/min de oxígeno (O<sub>2</sub> inspirado en un 60%) y SpO<sub>2</sub> 99%, frecuencia respiratoria 20/min. Lengua inflamada notablemente que sale de boca. Se oscureció por completo el paladar duro y se amplió de manera que los dientes inferiores cortaban la lengua. No había inflamación clara en el cuello. Respiraba con</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                            | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       | <p>dificultad leve, pero sin estridor.</p> <p>Manejo: Inicialmente, se le dio hidrocortisona 200 mg i.v., prometazina 25 mg i.v. y múltiples dosis de adrenalina nebulizada (1 mg en 1 ml de solución salina N) sin efecto.</p> <p>El diagnóstico fue una reacción de hipersensibilidad. En vista de su creciente dificultad para respirar, se decidió asegurar la vía aérea. Ella fue trasladada a la sala de operaciones para el despertar de fibra óptica de la intubación, en caso de fracaso se tenía preparada una traqueotomía inmediata.</p> <p>Su mucosa nasal y orofaríngea fue topicalizada con cophenilcaina. Se le indujo tos severa. El anestesista llevó a cabo una intubación nasal de fibra óptica con un tubo endotraqueal con balón 6,5 cargado en el broncoscopio. La vista se perdió al pasar a través de la nariz, pero la siguiente vista era de los anillos traqueales y la carina. Un tubo de 6,5 mm traqueal fue insertado en la tráquea. La laringoscopia directa posterior mostró una Cormack-Lehane grado 4 vista con edema en los tejidos supraglóticos.</p> <p>El paciente estaba siendo investigado por un trastorno linfoproliferativo y tomando ramipril para la HTA. Permaneció intubado en la unidad de cuidados intensivos durante 6 días al recibir iv hidrocortisona. Extubación sin incidencias. Las investigaciones mostraron C4 baja a 0,02 g / l (normal: 0,12-0,35 g / l), sugiere diagnóstico de deficiencia del inhibidor de C1. El nivel de inhibidor de C1 se encontró que era del 7% (normal:&gt; 80%). Se retiró Ramipril y se contraindicaron todos los inhibidores de la ECA. El nifedipino se inició, y en los 3 meses siguientes no hubo recurrencia de AE.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Farkas H, 2007 [32].</p> <p><b>P:</b> Pacientes pediátricos con AEH.</p> <p><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p> | <p>El niño debe ser hospitalizado si: 1) el ataque edematoso implica la submucosa (e.g., en edema laríngeo): edema en cara y labios tiene riesgo de propagarse a la laringe, pero si las condiciones en el hogar son fiables (estrecho control de los padres, profesionales de salud con equipos de intervención adecuados y fármacos disponibles de manera inmediata), la hospitalización puede no ser necesaria. El edema laríngeo es una urgencia médica y es una indicación para admisión en UCI con fácil acceso a la intubación endotraqueal, traqueotomía si es necesario, y manejo de las vías respiratorias. Se debe administrar concentrado de INH-C1 en casa tan pronto como sea posible, y el paciente debe ser enviado al departamento de urgencias para observación y más tratamiento de sustitución con concentrado si es necesario. 2) Ataque abdominal severo y no se pueden descartar con certeza otro tipo de patologías abdominales agudas (una rápida resolución de los síntomas con infusión de INH-C1 es muy útil): la similitud entre las manifestaciones clínicas de los ataques de AEH abdominales y las emergencias quirúrgicas como la apendicitis es un obstáculo para el diagnóstico. La ecografía abdominal (realiza preferiblemente antes de iniciar el tratamiento apropiado) es un método inespecífico pero extremadamente sensible y no invasivo que es particularmente útil en la práctica pediátrica. La presencia de líquido libre peritoneal y edema de la pared intestinal son altamente sugestivos de un ataque abdominal de AEH. Evidentemente, el inicio o la falta de alivio de los síntomas después de la intervención confirma o refuta el diagnóstico. 3) El ataque se asocia con signos evidentes de hipovolemia (palidez de la piel, postración, deshidratación, taquiarritmias).</p> <p>Actualmente, la administración i.v. de concentrado de INH-C1 es el tratamiento más adecuado para ataques agudos importantes de AEH (laríngeo o edema facial difuso y ataques abdominales graves). Al igual que en que en los adultos, una dosis i.v. de 10 a 20 U/kg, por lo general asegura efecto terapéutico. Esta intervención es altamente eficaz en detener la progresión de los síntomas clínicos y conseguir mejora en el plazo de 15- 60 min. Puede ser necesaria una dosis de repetición si los síntomas no mejoran al cabo de 1 hora o el ataque progresa. El concentrado de INH-C1 se puede administrar a cualquier edad y tiene un excelente perfil de seguridad. La reposición de volumen para corregir shock hipovolémico que resulta de un ataque edematoso abdominal es frecuentemente más necesaria en los niños.</p> <p>Sin embargo, el concentrado de INH-C1 no está disponible en numerosos países. En este caso, medidas apropiadas para los ataques de AEH que</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                 | <p>amenazan la vida incluyen administración 1 a 2 U de PFC (10 ml/kg, preferiblemente tratado con solvente/detergente para reducir la transmisión viral).</p> <p>Los ataques edematosos leves (e.g., en las extremidades, ataques abdominales leves) por lo general desaparecen espontáneamente en un par de días y a menudo lo hacen sin requerir intervención. La duplicación de la dosis de los medicamentos administrados para profilaxis a largo plazo a menudo impide la progresión del edema y reduce el tiempo requerido para su resolución.</p> <p>Recomendaciones basadas en revisión no sistemática y en la opinión de expertos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Grant NN, 2007 [34].</p> <p><b>P:</b> Pacientes de urgencias del Washington Hospital Center con AE inducido por IECAs (N=228), desde diciembre de 1999 a julio de 2004.</p> <p><b>D:</b> Serie de casos.</p> | <p>Datos obtenidos de las historias clínicas de forma retrospectiva.</p> <p>La edad promedio fue de 61,6 años (rango, 22-101 años), y 148 (64,9%) fueron mujeres.</p> <p>Casi todos los pacientes (89,4%) fueron tratados con esteroides i.v. El 61,9% recibieron una combinación de esteroides intravenosos y bloqueadores H1 y H2, el 18, 6% esteroides con bloqueantes H1, el 4% esteroides y bloqueadores H2. El resto de los pacientes de la serie recibieron bloqueantes H1 (4,9%), una combinación de bloqueantes H1 y H2 (0,4%) o ningún tratamiento (4,4%). En los pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento se encontró que el AE se resolvió por si solo y/o el paciente había tomado ya la medicación en casa (generalmente un bloqueante H1).</p> <p>La localización de la inflamación de las vías respiratorias se divide en tres categorías: tipo 1 (labios o lengua anterior), tipo 2 (suelo de la boca, paladar u orofarínge, y el tipo 3 (laringe o hipofarínge). Frecuencia: tipo 1 (63,5%), tipo 2 (17,1%) y tipo 3 (19,3%). Los pacientes con tipo 1 fueron dados de alta de la sala de urgencias con más frecuencia (71,3%) que aquellos con el tipo 3 (2,3%). Los pacientes con el tipo 3 era más probable que fueran intubados (34,1%) que aquellos con tipo 1 (0%). Los pacientes con tipo 2 fueron dados de alta con más frecuencia de la sala de urgencias (12,8%) y tenía una tasa más baja de intubación (17,9%) que los pacientes con tipo 3 (2,3% y 34,1%, respectivamente), pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos.</p> <p>Requirieron intubación una mayor proporción de pacientes que babeaban (42,1%) que de los que no babeaban (4,2%).</p> <p>El 10,1% de los pacientes requirieron intubación, ya sea por vía oral o intubación nasal con fibra óptica. La duración media de la intubación fue de 48 h. Todos los pacientes que requirieron intubación fueron intubados en las siguientes 12 h desde que llegan a urgencias. Los pacientes tratados con bloqueante H1 fueron extubados antes (media: 34 h) que los no tratados con bloqueante H1 (media: 62 h). No se requirieron traqueotomías y ningún paciente murió.</p> <p>Los resultados sugieren que el AE progresa a obstrucción de las vías respiratorias en un periodo de 12 h. Sin embargo, dado que no se puede asumir con seguridad que el compromiso de las vías respiratorias no se produzca después de 12 h, los autores recomiendan que el manejo de los pacientes sea determinado en base a sus características individuales.</p> |
| <p>Grattan CEH, 2007 [178].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con AE por deficiencia de INH-C1.</p> <p><b>D:</b> GPC.</p>                                                                                              | <p>Guía elaborada por la <i>British Association of Dermatologist</i>. La recomendación se apoya en la revisión realizada por Gompels et al. [51]] y no especifica la calidad de la evidencia ni la fuerza de la recomendación.</p> <p>El manejo de los ataques agudos severos de AE debe hacerse con 500-1.500 U de concentrado de INH-C1, y en caso de que no esté disponible con 3 U de PFC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Pedraz J, 2007 [167].</p> <p><b>P:</b> Pacientes con déficit de INH-C1.</p> <p><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                                                                                        | <p>Recomendaciones para el tratamiento del ataque agudo (modificado de Gompels et al. [51]):</p> <p>- <i>Concentrado INH-C1</i> , i.v. (nivel de evidencia 2):</p> <p>* 500 U en adultos de &lt; 50 kg o en niños &lt; 10 años.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                             | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Papadopoulou-Alataki E, 2008 [42].<br><b>P:</b> 4 pacientes con AEH de una misma familia.<br><b>D:</b> Serie de casos. | <p>* 1.000 U en adultos entre 50 y 100 kg o en niños &gt; 10 años.<br/>* 1.500 U en adultos de &gt; 100 kg.<br/>Se recomienda re-infusión/re-evaluación si los síntomas persisten más de 2 h. De forma previa a la infusión realizar pruebas de función hepática y de virus de hepatitis y VIH.</p> <p>- <i>Andrógenos atenuados sintéticos:</i><br/>* Danazol v.o. 1 g/24 h como máximo.<br/>* Estanozolol v.o. 16 mg/24 h como máximo.<br/>En caso de que el paciente estuviera en tratamiento previo con danazol, en el episodio agudo se puede doblar la dosis.</p> <p>- <i>Agentes antifibrinolíticos:</i><br/>* Ácido tranexámico 1 g (v.o. o i.v.)/6 h durante 48 h.<br/>* Ácido ε-aminocaproico i.v.</p> <p>- <i>PFC (nivel de evidencia 3):</i> dos unidades i.v. Puede empeorar la fase aguda. Realizar pruebas de función hepática y de virus de hepatitis y VIH.</p> <p>- <i>Adrenalina:</i> no hay evidencia de su efectividad, aunque es relativamente eficaz comparada con corticoides o antihistamínicos.</p> <p>- <i>Analgésicos:</i> AINEs, en caso necesario, analgésicos para el alivio del dolor abdominal.</p> <p>- <i>Mantenimiento de la vía aérea:</i> si se produce edema laríngeo severo puede ser necesaria una traqueotomía.</p> <p>No siempre es necesario el tratamiento del ataque agudo. En ocasiones, en cuadros no generalizados, la mejor opción es esperar a su resolución o sólo proceder a la reposición de fluidos. A los pacientes se les debería ofrecer la opción de tener en casa INH-C1 en dosis suficientes para tratar una emergencia laríngea.</p> |
| Bork K, 2009 [27].<br><b>P:</b> Mujeres con AEH-III (N=35, de 11 familias), con actividad normal o                     | <p>Un niño a los 7 años presenta edemas laríngeos, acompañados de inflamación facial o aislados (1 episodio/3 meses) que requieren hospitalización para monitorizar cuidadosamente la permeabilidad de las vías respiratorias y administrar concentrado de INH-C1 (Berinert<sup>®</sup>, 500 U i.v.). La madre del niño, de 38 años, es hospitalizada 7-10 veces al año por edemas laríngeos que ponen en peligro su vida. Debido a la impredecibilidad de los ataques agudos laríngeos y el elevado riesgo de asfixia, es extremadamente importante el manejo efectivo de los primeros signos clínicos. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el riesgo de asfixia habitualmente permite un manejo adecuado en los adultos. Sin embargo, los niños tienen un mayor riesgo de asfixia y, por lo tanto, se deben identificar los primeros síntomas y es necesario un enfoque médico de inmediato.</p> <p>El período de observación fue de 8,4 años en promedio (rango, 2-26 años). Las pacientes tuvieron un promedio <math>12,7 \pm 7,9</math> ataques/año.<br/><u>Tratamiento de ataque agudo:</u><br/>En 27 pacientes se utilizó corticosteroides para 186 ataques y en 15 pacientes se trataron 67 ataques con antihistamínicos. Ninguno de esos tratamientos fue efectivo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| <b>Autor, año.</b><br><b>Población (P)</b><br><b>Diseño (D)</b>                                                                                    | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ligeramente disminuida del INH-C1 y mutación del factor XII [p.Thr309Lys en 11 familias y p.Thr309Arg en 2 familias].<br><b>D:</b> Serie de casos. | Siete pacientes recibieron concentrado de INH-C1 (Berinert®) para 63 ataques. En 6 de las pacientes el tratamiento fue muy o moderadamente efectivo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Frigas E, 2009 [168].<br><b>P:</b> Pacientes con AE agudo.<br><b>D:</b> GPC basada en una revisión de la literatura desde 1950 a 2008.             | Presenta un algoritmo para el manejo en urgencias del AE sin urticaria. Considera AE agudo al que tiene una duración inferior a 6 semanas. Las pautas de manejo se describen a continuación,<br><u>AE cutáneo y/o del tracto gastrointestinal:</u><br>- <i>De causa desconocida:</i><br>* Si hay afectación de garganta o edema intestinal: determinación de C4 y complemento C1q.<br>* Si hay afectación de garganta: descartar disfunción de las cuerdas vocales por ORL y TC.<br>* Tratamiento empírico con: antihistamínicos, epinefrina y corticoesteroides.<br>* Según gravedad, hospitalizar o referir al alergólogo.<br>- <i>Deficiencia conocida de INH-C1 de tipo hereditario (AEH) o de tipo adquirido (AEA):</i><br>* Determinación de C4.<br>* Considerar tratamiento con concentrado de INH-C1.<br>* Estabilizar al paciente.<br>* Referirlo al alergólogo.<br>* Si hay afectación de garganta, hospitalizarlo en planta o UCI, según gravedad.<br><u>AE con síntomas que amenazan la vida (síncope, shock/hipotensión, broncoespasmo, vómitos, diarrea, dolor abdominal):</u><br>* Determinación de triptasa sérica, valores y función de C4 y complemento C1q.<br>* Estabilizar funciones vitales.<br>* Hospitalización en planta o UCI, según gravedad.<br>* Después del alta, referir al alergólogo.<br><br>La guía abarca también el manejo de la urticaria aguda. No se comentan los criterios de inclusión/exclusión ni los artículos incluidos y excluidos. No es posible saber si la búsqueda fue sistemática. |
| Vernon MK, 2009 [173].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH del estudio EDEMA3.<br><b>D:</b> Instrumentos para evaluar los ataques de AEH.               | Las medidas clínicas no evalúan adecuadamente la diversidad de los síntomas característicos de un ataque de AEH. Se han desarrollado dos instrumentos que evalúan de forma global todos los signos y síntomas que experimentan los pacientes durante un ataque de AEH: TOS ( <i>Treatment Outcome Score</i> ) y MSCS ( <i>Mean Symptom Complex Severity</i> ).<br>Las pruebas psicométricas realizadas proporcionan evidencia de la fiabilidad y la validez de TOS y MSCS para evaluar la gravedad y cambios de los síntomas en los pacientes con AEH.<br><br>Las escalas desarrolladas pueden ser útiles para evaluar la gravedad de los ataques agudos de AEH y la eficacia de los tratamientos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Weis M, 2009 [50].<br>P: pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática. | No hay tratamientos aprobadas por la FDA para el tratamiento de ataques agudos de AEH. Aunque el INH-C1 demostró ser eficaz en un estudio doble ciego controlado con placebo en 1.996 y ha estado disponible en Europa durante los últimos 30 años, sigue siendo objeto de investigación para el tratamiento de ataques agudos en los Estados Unidos. El tratamiento en Estados Unidos a menudo se compone de INH-C1, adrenalina o PFC, fuera de indicación. Sin embargo, la eficacia de algunos de estos agentes es cuestionable. La adrenalina puede proporcionar un beneficio transitorio, pero no se ha probado su eficacia. El PPC puede empeorar el ataque mediante la introducción adicional de proteínas del sistema del complemento. Otros agentes como los andrógenos atenuados, antifibrinolíticos, corticoesteroides y antihistamínicos son terapias inapropiadas porque los andrógenos atenuados y antifibrinolíticos no actúan rápidamente, y los corticoesteroides y los antihistamínicos no son efectivos para reacciones no alérgicas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bowen T, 2010 [174,176].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Consenso.          | <p>La referencia 176 corresponde al Consenso internacional (2010) para el diagnóstico, tratamiento y manejo del AEH, y la 174 corresponde a la aproximación canadiense para el manejo del AEH, y reproduce el mismo esquema de 176.</p> <p><u>Recomendaciones para el manejo de los ataques agudos de AEH</u></p> <p>En líneas generales se recomienda tratar los ataques lo más precozmente posible.</p> <p>- <i>Edemas cutáneos:</i></p> <p>-Sin afectación de cara o cuello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* En casos leves, esperar, ya que suelen remitir espontáneamente.</li> <li>* En casos severos: INH-C1-dph, icatibant o ecalantida.</li> </ul> <p>-Con afectación de cara o cuello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* INH-C1-dph, icatibant o ecalantida.</li> </ul> <p>- <i>Ataques abdominales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* INH-C1-dph, icatibant o ecalantida.</li> </ul> <p>- <i>Ataques laríngeos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* INH-C1-dph, icatibant o ecalantida.</li> <li>* UCI (intubación, traqueotomía).</li> </ul> <p><u>Dosis recomendadas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* INH-C1-dph: 20 U i.v./kg.</li> <li>* Icatibant: 30 mg sc (adultos).</li> <li>* Ecalantida: 30 mg sc (adultos).</li> </ul> <p>En el momento del consenso se encontraba en revisión por la FDA/EMA el INH-C1-hr (Rhucin<sup>®</sup>/Ruconest<sup>®</sup>).</p> <p>Si no están disponibles los fármacos de primera línea, considerar el tratamiento con plasma tratado con el método solvente/detergente o PFC (menos seguro). En algunos pacientes en profilaxis con andrógenos, se pueden abortar los ataques doblando la dosis ante los primeros signos o pródromos de un ataque.</p> <p>Considerar la intubación precoz ante un edema laríngeo progresivo.</p> <p><u>Otros tratamientos:</u></p> <p>La utilización de adrenalina usualmente sólo produce un beneficio modesto y transitorio.</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cicardi M, 2010 [149].<br>P: pacientes con deficiencia adquirida de INH-C1 (N=3).<br>D: Serie de casos. | <p>Además de estas recomendaciones se debe realizar manejo adecuado del dolor, fluidoterapia y otras medidas de soporte que sean precisas.</p> <p>Los pacientes no habían respondido satisfactoriamente a derivados plasmáticos de INH-C1. Se trató con ecalantida 2 ataques faciales en dos pacientes y con icatibant 1 ataque laríngeo y 3 faciales en otro paciente. Todos los ataques tratados tanto con ecalantida como con icatibant respondieron muy rápidamente.</p> <p>Los autores recomiendan para los pacientes con AEA que dispongan de 3.000 U de derivados plasmáticos de INH-C1 y tratar los ataques con 1500 U, repitiendo si es ineficaz.</p> <p>En el caso de edema laríngeo se debe tener disponibles las instalaciones para reanimación.</p> <p>Para aquellos pacientes con respuesta lenta o sin respuesta a derivados plasmáticos de INH-C1, se les tratará con ecalantida o con icatibant.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ebo DG, 2010 [31].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática.                              | <p>Revisión enfocada al manejo de AEH en la infancia.</p> <p>Para todos los tipos de deficiencia de INH-C1, la exacerbación de AE se maneja mediante medidas paliativas, con especial atención al mantenimiento de la vía respiratoria libre. A pesar de un tratamiento precoz y adecuado, el AE orofaríngeo y laríngeo puede necesitar intubación de emergencia y/o traqueotomía, y tales pacientes deben ser estrechamente controlados en ámbito hospitalario hasta que el ataque se resuelva completamente. Esto es especialmente importante en niños debido al pequeño diámetro de sus vías respiratorias superiores, ya que edemas relativamente leves pueden producir obstrucción substancial con la consiguiente asfixia.</p> <p>Los pacientes también deben ser hospitalizados si presentan ataque abdominal grave, especialmente si no se pueden descartar con certeza otras patologías de abdomen agudo. También cuando el ataque se acompaña de signos obvios de hipovolemia. En estos pacientes es obligatoria la reposición del volumen plasmático para corregir el shock hipovolémico.</p> <p>No existe evidencia de que la adrenalina, los antihistamínicos o los corticoides sean eficaces en el tratamiento de AE debido a deficiencia de INH-C1. El tratamiento de elección para ataques agudos de AEH es el tratamiento de sustitución con concentrado de INH-C1 purificado, del cual se han realizado ECAs que demuestran su alta eficacia, seguridad y tolerabilidad. En estos estudios, aproximadamente en tres cuartas partes de los pacientes a los que se administra INH-C1 mejoran en 30-60 min, y el 95% de los pacientes responden al tratamiento en menos de 4 h, comparado con el 12% de los que responden con placebo. Generalmente, 500-1500 U de concentrado de INH-C1 es suficiente para parar el ataque agudo en 30-60 min. Sin embargo, si los síntomas persisten con una alta intensidad después de 2 h, se debe administrar otra dosis de INH-C1 y considerar un diagnóstico alternativo. Actualmente hay dos concentrados de INH-C1 disponibles: Berinert® (CSL, Behring) y Cetor® (Sanquim, Virofarma). Berinert® es el más utilizado, y en la actualidad los datos disponibles para este producto son muy favorables, la experiencia post-comercialización desde 1985 indica que no hay transmisión de infección. El concentrado de INH-C1 también se ha utilizado favorablemente autoadministrado en el domicilio, como tratamiento a demanda para ataques agudos o como de mantenimiento. Se debería ofrecer a todos los pacientes la oportunidad de autoadministrarse concentrado de INH-C1 a dosis terapéutica para tratar urgencias laríngeas, dado que más de la mitad de los pacientes con AEH tienen riesgo de desarrollar en algún momento edemas que pongan en peligro su vida. Se recomienda que los pacientes que requieren recibir productos sanguíneos sean vacunados contra la hepatitis B.</p> <p>Si no está disponible concentrado de INH-C1, otros tratamientos podrían incluir antifibrinolíticos sintéticos (e.g., ácido tranexámico y ácido ε-aminocaproico) y finalmente PFC. Sin embargo, excepto el PFC, estos tratamientos pueden reducir la duración de la reacción pero no abortarla. Además, la mayoría de los datos de estos fármacos son de estudios no controlados o anecdóticos.</p> <p>Aunque el uso de PFC sigue siendo muy controvertido debido a que también contiene proteínas del sistema de contacto, que eventualmente podrían ofrecer soporte para la generación adicional de bradicinina con el empeoramiento de la afección ya potencialmente mortal, hasta donde los autores conocen este aún no ha sido notificado.</p> |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Katelaris C, 2010 [52].<br>P: Pacientes con AEH.<br>D: Revisión no sistemática. | <p>Ataques leves (e.g. en las extremidades) normalmente remiten espontáneamente en un par de días incluso sin tratamiento. Doblando la dosis del tratamiento de mantenimiento durante el tiempo que dura el ataque a menudo se previene su progresión y se reduce el tiempo de resolución. Actualmente se están investigando tres nuevos compuestos como potenciales tratamiento para AEH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ecalantida (Kalbitor®): se ha evaluado su eficacia y seguridad en una serie de cuatro ensayos EDEMA. En estos estudios, la administración i.v. y sc de ecalantida ha demostrado una relación beneficio-riesgo favorable.</li> <li>- Icatibant (Firazyr®): se ha evaluado su eficacia y seguridad en los ensayos FAST-1 y FAST-2. En ambos estudios, la eficacia de 30 mg de icatibant sc en el tratamiento de episodios laríngeos fue generalmente consistente con la vista en episodios abdominales y cutáneos, con una mediana de tiempo de mejora de los síntomas de 0,6-1,0 h. Fue generalmente bien tolerado en pacientes adultos con AEH en los ensayos FAST, siendo el efecto adverso más común una reacción en el lugar de inyección, que generalmente fue de gravedad leve, que se resolvía espontáneamente sin tratamiento. Icatibant tiene el estatus de medicamento huérfano en Australia, la Unión Europea, Suiza, y los EE.UU.</li> <li>- INH-C1 humano recombinante: la vida media de 100 U/kg, que es la dosis recomendada para tratar ataques agudos de AEH, es aproximadamente 3 h.</li> </ul> <p>Documento elaborado por la Sociedad Australiana de Inmunología Clínica y Alergia (ASCIA).</p> <p>El AE agudo en los pacientes con AEH no responde a los antihistamínicos, corticoides o adrenalina. Los episodios periféricos menores a menudo no son tratados y se resuelven en unos días.</p> <p>Históricamente, se ha utilizado el PFC como una modalidad de tratamiento para sustitución de INH-C1, pero ha sido superado por tratamientos más específicos. Todavía se puede utilizar en situaciones de emergencia donde no hay alternativas disponibles. Sin embargo, conlleva el riesgo de infecciones transmitidas en la sangre y de empeorar la gravedad del ataque debido a la inclusión de otras moléculas biológicamente activas.</p> <p><i>AE cutáneo:</i> actualmente no hay tratamiento efectivo disponible para ataques de AEH, por lo que incluso episodios que causan gran malestar en las extremidades o la cara son sólo tratados sintomáticamente. Al inicio del ataque o durante un pródromo, el aumento o la introducción de danazol o el aumento, la introducción o adición (a danazol) de ácido tranexámico puede reducir o acortar el episodio.</p> <p><i>Dolor abdominal:</i> los episodios gastrointestinales que causan dolor abdominal y vómitos suelen ser tratados en el hospital con analgésicos opiáceos y la reposición de líquidos. Debido al coste del producto purificado de INH-C1 (y una renuncia a utilizar PFC), estos agentes se han reservado para los AE de laringe o faringe que comprometen la vida del paciente y para los episodios abdominales que producen obstrucción intestinal y que no se resuelven con tratamiento paliativo.</p> <p><i>Edema laríngeo:</i> la inflamación puede ocurrir en la laringe o faringe posterior. Cabe señalar que la inflamación de la lengua rara vez afecta a la respiración pero los pacientes con inflamación de la lengua deben ser controlados en caso de progresión a la vía respiratoria. Los síntomas que sugieren edema laríngeo son la sensación de un bulto o inflamación en la garganta, cambio de voz, disfagia y, por supuesto, estridor en un paciente con AEH conocido. La laringoscopia indirecta es deseable para la confirmación, pero no es necesario en un paciente con AEH conocido. Laringoscopia directa puede causar aumento de la inflamación.</p> <p>En todo paciente con AEH conocido que tiene síntomas de AE en las vías respiratorias superiores, se debe dar sin demora concentrado de INH-C1 a una dosis de 20U/kg redondeado a la alza al vial completo más cercano. Si los síntomas laríngeos están presentes se debe dar concentrado de INH-C1 incluso si la respiración no parece estar amenazada, ya que el edema puede progresar rápidamente y el tratamiento tarda 30-90 min en hacer efecto. La falta de respuesta después de 60 min es una indicación para una dosis adicional. Siempre deben estar disponibles las instalaciones y personal experto para realizar intubación, debido a que el edema laríngeo puede dificultar la intubación, y traqueotomía o cricotirotomía de emergencia pueden ser necesarias en situaciones extremas.</p> |

| <b>Autor, año.<br/>Población (P)<br/>Diseño (D)</b>                                                            | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nzeako, 2010 [11].<br><b>P:</b> pacientes de AE con ataques abdominales.<br><b>D:</b> revisión no sistemática. | Presenta una tabla para el manejo de AE. Los datos de la tabla son obtenidos a partir de los ensayos clínicos pivotales y de la información disponible en los respectivos laboratorios. Para los ataques agudos recomienda:<br>- Berinert (10 ó 20 U/kg peso).<br>- Icatibant (30 mg).<br>- Ecalantida (30 mg).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Reshef A, 2010 [165].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br><b>D:</b> GPC.                                        | Es un abstract y no aporta datos del nivel de evidencia de los estudios en los que se apoya ni la fuerza de la recomendación.<br>GPC para el diagnóstico, manejo y tratamiento del AEH en Israel. Las guías recomiendan, además de la administración de concentrado de INH-C1, incluir el nuevo antagonista de los receptores BK-2 (icatibant) para el tratamiento de los ataques moderados y severos de todos los tipos de AEH.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Bowen T, 2011 [175].<br><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br><b>D:</b> Consenso.                                    | Actualización de las recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de los ataques agudos de AEH de la referencia 176.<br>En líneas generales se recomienda tratar los ataques lo más precozmente posible.<br>- <i>INH-C1-dph, i.v.</i> :<br>* Berinert® (CSL Behring): 20 U/kg. Aprobado en muchos países, incluyendo EU y NA.<br>* Ceter® (Sanquin): 1.000 U. Aprobado en Holanda.<br>* Cinryze® (ViroPharma): en revisión.<br>- <i>INH-C1-hr, i.v.</i> : conestat alfa, Rhucin® (no en EU)/Ruconest® (en EU) (Pharming): 50 U/kg. En revisión en NA.<br>- <i>Antagonista de los receptores B2 de bradicinina, sc</i> : icatibant 30 mg (Firazyr® [Jerini/Shire]). Aprobado en EU pero no aprobado todavía en NA. La dosis puede repetirse cada 6 h (hasta 2 veces si es necesario).<br>- <i>Antagonista de los receptores de calicreína, sc</i> : ecalantida 30 mg (Kalbitor® [Dyax]): aprobado en EE.UU. en 2009, pero no disponible todavía en Canadá. No se recomienda la autoadministración porque tiene un pequeño riesgo de anafilaxis.<br><br>No hay ningún tratamiento específicamente aprobado en niños, embarazo o lactancia. Aunque los INH-C1-dph no están aprobados para su uso pediátrico, en embarazo o en la lactancia, en Europa se han utilizado durante años. |
| Caballero T, 2011 [6].<br><b>P:</b> Pacientes con AEB.<br><b>D:</b> Consenso.                                  | Consenso en el diagnóstico, manejo y tratamiento del AE mediado por bradicinina (Parte I) del “Grupo español de estudio del AE mediado por bradicinina” basado en opinión de expertos y en búsqueda sistemática de literatura científica.<br><u>Respuesta terapéutica de AEB en función de la localización:</u><br>- <i>Cutáneo</i> : no responde al tratamiento convencional con corticoesteroides, antihistamínicos y adrenalina. Buena respuesta al tratamiento con INH-C1-dph (Berinert®, Ceter®, Cinryze®), INH-C1-hr (Ruconest®), acetato de icatibant (Firazyr®) y ecalantida (Kalbitor®).<br>- <i>Del tracto gastrointestinal</i> : no responde al tratamiento convencional con analgésicos. Buena respuesta al tratamiento con INH-C1-dph (Berinert®, Ceter®, Cinryze®), INH-C1-hr (Ruconest®), acetato de icatibant (Firazyr®) y ecalantida (Kalbitor®).<br>- <i>Laringeo</i> : no responde al tratamiento convencional con corticoesteroides, antihistamínicos y adrenalina. Buena respuesta al tratamiento con INH-C1-dph (Berinert®, Ceter®, Cinryze®), INH-C1-hr (Ruconest®), acetato de icatibant (Firazyr®) y ecalantida (Kalbitor®).                                                                                                                                   |
| Caballero T, 2011 [157].<br><b>P:</b> Pacientes con AEB.<br><b>D:</b> Consenso.                                | Consenso en el diagnóstico, manejo y tratamiento del AE mediado por bradicinina (Parte II) del “Grupo español de estudio del AE mediado por bradicinina” basado en opinión de expertos y en búsqueda sistemática de literatura científica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>AE con deficiencia de INH-C1(AEH y AEA)</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**AEH tipos I y II:** es importante no retrasar la administración del tratamiento, sobre todo si la ubicación del ataque compromete la vida del paciente. Las indicaciones para el tratamiento de episodios agudos dependen de la gravedad y la localización. Se deberían tratar todos los episodios de edema de glotis y también los que afectan a la región cervicofacial o faringolaríngea, así como la mayoría de episodios abdominales. Los periféricos deben ser tratados en base al impacto en la calidad de la de vida del paciente. Es importante señalar que este tipo de edema, que se desencadena por un aumento en los niveles de bradicinina, no responde al tratamiento con antihistamínicos, corticoesteroides o adrenalina.

- *Terapia de sustitución con INH-C1-dph:* ha demostrado ser eficaz en la resolución de los ataques agudos de AE, tanto en estudios con grandes series no controlados como en ECA controlado con placebo. Hay varias presentaciones farmacéuticas: Berinert® (CSL-Behring GmbH, Marburg, Alemania), Cetor®/Cebitor® (Sanquin, Amsterdam, Los Países Bajos), y Cinryze® (ViroPharma Inc, Exton, Pennsylvania, EE.UU.). Durante más de 20 años, Berinert® ha estado disponible en España a través de la oficina de “Medicamentos Extranjeros”. Berinert® es un INH-C1-dph purificado y pasteurizado, que tiene un excelente registro post-comercialización para la eficacia y la seguridad. En el proceso de fabricación de Cinryze® se ha incorporado un paso de nanofiltración a través de 2 filtros de 15 nm en serie para reducir la transmisión de virus encapsulados y no encapsulados y posibles priones. Dosis: recomiendan una dosis i.v. de 20 U/kg, que ha demostrado ser eficaz en el estudio IMPACT 1. Se puede repetir la dosis si no ha habido respuesta o si la respuesta es incompleta, habitualmente una hora después. Empieza a actuar aproximadamente 30 min después de la inyección, y su efecto dura de 2 a 4 días. Posibles efectos secundarios: el INH-C1-dph es purificado de plasma humano, por lo tanto, existe un riesgo teórico de transmisión de agentes infecciosos. Sin embargo, la seguridad de los productos actualmente disponibles en el mercado (Berinert®, Cetor®, Cebitor®, Cinryze®) es garantizada por una serie de medidas de protección, y no ha habido casos demostrados de transmisión viral. Se ha notificado un efecto procoagulante con dosis superiores a 200 U/kg, que son mucho más altas que las utilizadas para AEH. Sin embargo, estos efectos no han sido observados cuando se utiliza en las dosis recomendadas en pacientes con deficiencia de INH-C1 o en estudios con dosis de 100 U/kg en niños operados para corregir la transposición de las grandes arterias.

- *Acetato de icatibant* (bloqueador del receptor de la bradicinina de tipo 2, Firazyf®, Jerini AG, Berlín, Alemania): su eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos y en series de pacientes. No se han notificado reacciones adversas graves, el único efecto adverso significativo han sido reacciones en el lugar de la inyección (en más del 95% de los casos) consistentes en eritema auto-limitante, edema, prurito y dolor. No hay información sobre su eficacia y perfil de seguridad en pacientes menores de 18 años o en mujeres que están embarazadas o durante la lactancia. No debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica activa

o que han tenido un accidente cerebrovascular isquémico en las 2 semanas anteriores. Actualmente, sólo está aprobado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de AE en pacientes adultos con HAE-C1-INH. Si no se produce una respuesta adecuada, está indicada otra inyección después de 6 h. En el 85%-92% de los casos, una dosis es suficiente, en el 7%-12% es necesaria una segunda dosis, y en el 1%-3% se requiere una tercera dosis. No se recomienda la administración de más de 3 dosis en un plazo de 24 h o más de 8 dosis en un mes.

Es esencial que los pacientes tengan medicación (e.g., INH-C1-dph [Berinert®], acetato de icatibant, o cualquier otro fármaco aprobado) disponibles en todo momento, para que las emergencias se puedan gestionar rápida y eficazmente en casa o en un centro de salud. De esta manera, aumenta la autonomía y la calidad de vida. En los casos de episodios de AE frecuentes o más graves, se puede dar programas de entrenamiento para la autoadministración i.v. de INH-C1-dph. En el caso de acetato de icatibant, la administración subcutánea puede facilitar la autoadministración (autorizado por la EMA en marzo de 2011).

- *Ecalantida* (Kalbitor®, Dyax Corp, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.): inhibidor altamente específico de la calicreína, potente y reversible, cuya vida media es de  $2,0 \pm 0,5$  h. Su eficacia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. Se han notificado reacciones anafilácticas, así como otras reacciones alérgicas graves. La FDA aprobó su uso en diciembre de 2009 para el tratamiento de episodios agudo de AE en pacientes mayores de 16 años.

---

**Autor, año.**  
**Población (P)**  
**Diseño (D)**

**Resultados**

- *PFC*: se puede utilizar en los países donde no están disponibles INH-C1-dph, icatibant y ecalantida, siempre y cuando se someta a inactivación viral, preferiblemente con el método solvente/detergente. El PFC funciona al proporcionar INH-C1. A pesar de que existe un riesgo teórico de agravar los síntomas de AE, porque además de INH-C1 también suministra sustratos (FXII, precalicreína, cininógeno de elevado peso molecular) que a su vez pueden conducir a un aumento de los niveles de bradicinina antes de que INH-C1 pueda actuar, no hay evidencia científica que asocie la exacerbación de la enfermedad con este tratamiento. No se ha estudiado la dosificación y generalmente es la misma que la utilizada en trastornos de coagulación: 2 unidades de 200 ml cada una. Posibles efectos secundarios incluyen aloinmunización, reacciones anafilácticas o alérgicas, transmisión de enfermedades infecciosas (virus, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), y exceso de volumen intravascular con riesgo de hipervolemia e insuficiencia cardíaca.

- *Ácido tranexámico* (Amchafibrin, Rottapharm Madaus, Milán, Italia): inhibe competitivamente la activación del plasminógeno, que en condiciones normales es inhibida por INH-C1, reduciendo así la conversión de plasminógeno a plasmina (fibrinólisis). En los pacientes con AEH-C1-INH, esto podría prevenir el desarrollo de los ataques de AE por la inhibición de la activación del primer componente del complemento inducido por la plasmina. No hay datos basados en ensayos clínicos controlados. Se han utilizado altas dosis por i.v. o v.o. (15 mg/kg cada 4 h), aunque sólo ha demostrado ser eficaz en fases prodrómicas del ataque.

- *Tratamiento de soporte*: los síntomas asociados tales como dolor, náuseas y/o vómitos, o síntomas de hipotensión causados por fenómenos de tercer espacio (en los ataques abdominales) deben recibir tratamiento sintomático con analgésicos, antiespasmódicos, antieméticos, y reposición de volumen. Los ataques de AE deben ser estrechamente vigilados, sobre todo en episodios faringolaríngeos, hasta que se verifique una remisión estable de los signos y síntomas. Si es necesario, el paciente debe ser remitido a la UCI, ya que puede ser necesario en cualquier momento realizar intubación o traqueotomía.

- *Otros fármacos en desarrollo*: el INH-C1 humano recombinante (Ruconest, Pharming Technologies BV, Leiden, Países Bajos) se produce en conejos transgénicos en los que se ha sido insertado el gen humano INH-C1. El INH-C1-hr se excreta en la leche, que luego se purifica. Tiene las ventajas de ser una terapia de sustitución de C1-INH sin el riesgo de transmitir infecciones transmitidas por la sangre humana y es adecuado para producción a gran escala. La sustancia activa se llama *Conestat alfa*, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de ataques agudos de AE. Se administra por i.v. y las dosis utilizadas en los ensayos clínicos van desde 50 U/kg a 100 U/kg. La dosis 50 U/kg fue aprobada por la EMA en octubre de 2010.

Los productos recombinantes son potencialmente inmunogénicos y conllevan el riesgo de producir anticuerpos neutralizantes, reacciones alérgicas, o ambas cosas. Los datos sobre seguridad inmunológica son alentadores, no se ha observado producción de anticuerpos y efectos adversos inmunológicos, a excepción de una reacción anafiláctica en un paciente con alergia a conejo no notificada.

No hay estudios que comparen la eficacia, seguridad y tolerabilidad de INH-C1-pdh, acetato de icatibant, ecalantida y INH-C1-hr.

- *Particularidades en el tratamiento de niños y adolescentes*: las indicaciones son las mismas que en adultos. El tratamiento de elección es INH-C1-pdh a 20-25 U/kg. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede repetirse, por lo general una hora más tarde. No hay experiencia con acetato de icatibant o ecalantida en niños. En los países donde no está disponible INH-C1-pdh se puede utilizar PFC en su lugar. No se ha estudiado la dosificación, aunque generalmente es la misma que la utilizada en trastornos de coagulación (10 ml/kg).

Debido al pequeño diámetro de las vías respiratorias de los niños, un edema de la mucosa laríngea puede causar una obstrucción importante, que podría comprometer rápidamente la respiración y provocar la asfixia. Por lo tanto, el tratamiento y medidas paliativas deben aplicarse con rapidez cuando sea necesario.

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D)                                                                                                                                                               | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          | <p><b>AEA:</b> El tratamiento es como el de AEH-C1-INH, aunque la dosis necesaria de INH-C1-pdh puede ser mayor, debido a la presencia de autoanticuerpos anti-C1-INH. La respuesta clínica a la infusión de INH-C1-pdh varía significativamente, probablemente como resultado de la variación de afinidad de los autoanticuerpos por el INH-C1 y, en consecuencia, de un diferente consumo de INH-C1. Hay poca experiencia con icatibant, aunque este agente podría ser utilizado en los casos de resistencia a INH-C1-pdh. La ecalantida también puede ser efectiva debido a su mecanismo de acción. Los antihistamínicos, corticoesteroides y adrenalina no son eficaces.</p> <p><b>AE sin deficiencia de INH-C1 (AEH Tipo III e inducido por IECAs)</b></p> <p><b>AEH Tipo III:</b> Los ataques agudos no responden a los antihistamínicos o corticoesteroides. No hay consenso sobre el tratamiento. En casos aislados o pequeñas series se han utilizado fuera de indicación el ácido tranexámico (1-2 g/6 h), INH-C1-pdh, y el icatibant. La ecalantida también puede ser efectiva debido a su mecanismo de acción.</p> <p><b>AE inducido por IECAs:</b> No responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoesteroides, o adrenalina. El ácido tranexámico puede ser eficaz, como con otros tipos de AEB. Se ha descrito la efectividad de INH-C1-pdh en 1 caso y de icatibant en una serie publicada recientemente, aunque se necesitan más estudios para confirmar el efecto beneficioso.</p> |
| <p>Kloth N, 2011 [38].<br/><b>P:</b> Pacientes con AE por IECAs.<br/><b>D:</b> Caso aislado. Revisión no sistemática.</p>                                                                                | <p>Los autores establecen como proceder ante un AE por IECAs que compromete la vía respiratoria.</p> <p>El manejo de AE agudo por IECAs no está estandarizado. Los antihistamínicos, corticoides y adrenalina no son efectivos. Se puede administrar PFC a un paciente con edema laríngeo agudo que compromete su vida si no se dispone de INH-C1. Sin embargo, generalmente no se recomienda su uso porque estos pacientes tienen niveles normales de INH-C1. La mayoría de los casos son leves, siendo menos comunes las formas graves que producen obstrucción de las vías respiratorias superiores. El paso más importante del manejo inicial en estas situaciones raras pero que ponen en peligro la vida del paciente es evaluar la vía respiratoria, asegurarla si es necesario y suspender los IECAs.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Sondhi D, 2011 [21].<br/><b>P:</b> Pacientes ingresados en el Albert Einstein Medical Center con AE inducido por IECAs (N=45), desde julio de 1995 a junio de 2001.<br/><b>D:</b> Serie de casos.</p> | <p>Datos obtenidos de las historias clínicas de forma retrospectiva. Se revisaron 70 historias clínicas en las que había un diagnóstico de AE, 45 (64%) se pensaba que estaban relacionados con IECAs. De los 45 pacientes, 29 eran mujeres. La edad media fue de 62 años, y 41 (91%) eran afro-americanos. La duración del tratamiento con IECA antes de la presentación de AE varió de 1 día a 5 años. La duración media entre la aparición de los síntomas y la presentación en el hospital fue de 9 h. Todos los pacientes tenían inflamación de labios y lengua. Síntomas: manifestaciones pulmonares en 17 pacientes (38%) [disnea (17 pacientes), estridor/insuficiencia respiratoria (5), tos (2)], disfagia en 9 (20%), pérdida de saliva en 8 (18%), y prurito en 6 (13%). Diez (22%) pacientes tenían antecedentes de AE. En cinco de esos pacientes (50%), el uso de IECA fue la presunta causa del AE. Quince (33%) pacientes recibieron adrenalina en urgencias, y en 3 pacientes fue necesaria una segunda dosis. Todos los pacientes recibieron bloqueadores H1, metilprednisolona, y fluidos intravenosos en urgencias, y 38 recibieron también bloqueadores H2. El 40% fueron ingresados en la UCI. Cinco pacientes requirieron intubación endotraqueal (tiempo medio de ventilación de 2,2 días). Basándose en los hallazgos, los autores recomiendan suspender el tratamiento con IECA y tratamiento paliativo para prevenir resultados adversos.</p>                                    |
| <p>Verdi M, 2011 [49].<br/><b>P:</b> Pacientes con AEH.<br/><b>D:</b> Revisión no sistemática.</p>                                                                                                       | <p>Durante los ataques agudos de AE, es importante la iniciación temprana del tratamiento con INH-C1. Una dosis i.v. de 10-20 U/kg (500 U hasta 50 kg, 1.000 U entre 50 y 100 kg, y 1.500 U para pesos superiores a 100 kg) es generalmente muy eficaz en la mejora de los síntomas en 30-60 min. Puede ser necesaria otra dosis si los síntomas no mejoran al cabo de 1 hora, o si los síntomas progresan. Mientras que las exacerbaciones leves (en extremidades o síntomas abdominales leves) generalmente se resuelven espontáneamente en varios días, los episodios con síntomas más importantes deben ser tratados con la administración temprana de INH-C1.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Autor, año.<br>Población (P)<br>Diseño (D) | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>Las estructuras comprometidas por el líquido intersticial pueden requerir tratamiento de apoyo mientras se resuelve la inflamación. El control del dolor (particularmente con inflamación en el lumen intestinal) puede llegar a dominar el manejo clínico. En pacientes adultos, se ha recomendado para el dolor 100 mg de diclofenaco v.o. (o 75 mg i.v. si hay vómitos) al día, o 50 mg de tramadol v.o. o i.v. cada 4-6 h según sea necesario (máximo 300 mg/día durante 5 días). Para dolores intensos se puede utilizar narcóticos parenterales, como 75 mg de meperidina administrados por v. i.m. Para las náuseas y los vómitos, se ha recomendado metoclopramida (10 mg i.v. o i.m., cada 2-3 h) o proclorperazina (25 mg por vía rectal cada 12 h).</p> <p>El tratamiento de edema en las vías respiratorias puede requerir procedimientos para salvar la vida, como intubación o cricotirotomía. Antihistamínicos, prednisona y adrenalina no son particularmente eficaces (aunque para el edema de las vías respiratorias potencialmente mortal, se puede probar con adrenalina en espera de una vía respiratoria definitiva). En ataques agudos abdominales puede ser necesario reposición de volumen utilizando solución salina. Los pacientes con dolor o limitación funcional pueden requerir hospitalización. Los pacientes con las vías respiratorias comprometidas requieren cuidados intensivos.</p> <p>Teóricamente el PFC puede empeorar el AE por proporcionar más sustrato en la cascada del edema y el riesgo de transmisión vírica es mayor con PFC que con INH-C1 purificado. Sin embargo, la evidencia sugiere que a pesar del riesgo teórico de potencial empeoramiento de AE, el PFC puede ser eficaz si no está disponible INH-C1.</p> <p>Mientras que el tiempo para obtener los resultados del nivel y la función de la esterasa C1es demasiado largo como para proporcionar orientación inmediata para la atención en urgencias, la obtención de estos niveles durante un ataque sospechoso de AEH puede ser muy útil en el establecimiento de un diagnóstico posterior. Si la sospecha clínica de un ataque de AEH es alta, puede ser apropiado la administración de INH-C1 incluso si el diagnóstico es incierto.</p> <p>El tratamiento con INH-C1 es efectivo en la mayoría de los pacientes con AEA, pero el rápido catabolismo puede llevar a generar resistencia en algunos pacientes. La ecalantida puede resultar útil en pacientes resistentes a INH-C1.</p> |

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AE: angioedema; AEA: angioedema adquirido; AEB: angioedema mediado por bradicinina; AEH: angioedema hereditario; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GPC: guía de práctica clínica; h: horas; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; i.m.: administrado por vía intramuscular; INH-C1-hr: INH-C1 humano recombinante producido en conejos transgénicos; INH-C1-dph: INH-C1 derivado de plasma humano; i.v.: administrado por vía intravenosa; min: minutos; MSCS: *Mean Symptom Complex Severity*; NFL: nasofaringoscopia laríngea; PFC: plasma fresco congelado; sc: administrado por vía subcutánea; TC: tomografía computarizada; TOS: *Treatment Outcome Score*; UCI: unidad de cuidados intensivos; v.o.: administrado por vía oral.