

Revisión

Angioedema hereditario en pediatría

A. CALVO GÓMEZ-RODULFO¹, J.E. GARCÍA LÓPEZ¹, J.D. HERRERO-MORÍN¹, G. RODRÍGUEZ GARCÍA¹,
F. GONZÁLEZ GUERRA².

¹Servicio de Pediatría. Hospital Álvarez Buylla. Mieres, Asturias. ²Centro de Salud de Pola de Lena. Asturias.

RESUMEN

Introducción: El angioedema hereditario es una patología de origen genético causada por la alteración del gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa activada (C1-INH). La prevalencia de esta entidad es baja, lo que dificulta su diagnóstico y manejo adecuado.

Caso clínico: Se presenta el caso de una paciente con episodios repetidos de edema subcutáneo localizado en las extremidades desde los tres años de vida, añadiendo disfagia y disfonía a partir de la pubertad. Su madre y un hermano presentaban sintomatología similar. En los tres casos se demostró deficiencia de C1-INH, siendo diagnosticados de angioedema hereditario.

Conclusiones: El angioedema hereditario es una entidad poco frecuente y potencialmente grave. Aunque la sintomatología puede ser similar a cuadros alérgicos y anafilácticos, el manejo es muy diferente, siendo la administración intravenosa de C1-INH de elección en el tratamiento del episodio agudo grave. Debe considerarse también la necesidad de tratamiento profiláctico a largo plazo ante el antecedente de episodio de angioedema grave o cuando los episodios se repitan frecuentemente. En este artículo se revisan los distintos aspectos diagnósticos y terapéuticos del angioedema hereditario.

Palabras clave: Inhibidor de C1 esterasa; Angioedema hereditario; Complemento; Ácido tranexámico; Andrógenos.

ABSTRACT

Introduction: The hereditary angioedema is a rare genetic disease caused by deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH). The diagnosis is difficult because the low prevalence of it.

Clinical report: We show a female with recurrent episodes of edema in extremities since 3 years old, with dysphagia and voice change since puberty. Her mother and brother had similar manifestations. All they were diagnosed of hereditary angioedema with C1-INH deficiency.

Conclusions: The hereditary angioedema is a rare and potential severe disease. Its manifestations may be similar to the allergy or anaphylaxis, but its treatment is different. Emergency therapy of acute oedematous attacks with C1-INH is the most appropriate therapy, but in severe or very frequent cases, long term prophylaxis may be recommended. This article provides an overview of the diagnosis and the treatment in hereditary angioedema.

Key words: C1 esterase inhibitor; Deficiency; Hereditary angioedema; Complement; Tranexamic acid; Androgens.

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una rara enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1:50.000 con un rango que osci-

Correspondencia: Dra. Amparo Calvo Gómez-Rodulfo. Servicio de Pediatría, Hospital Álvarez Buylla. Murias s/n. 33616 Mieres. Correo electrónico: apcgr@hotmail.com

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. ESTUDIO DEL COMPLEMENTO EN EL CASO ÍNDICE Y RESTO DE LA FAMILIA.

	Caso	Madre	Hermano 1	Hermano 2	Hermano 3	Valores normales
C3 (mg/dl)	115	121	117	84	136	77-200
C4 (mg/dl)	< 8	17	27	3,4	16,4	15-47
C1-INH* (mg/dl)	5	10	22	5	22	22-34

*Inhibidor de C1 esterasa

la entre 1:10.000 y 1:150.000⁽¹⁻⁴⁾. Se debe a una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa activada (C1-INH), resultando en un déficit o disfunción de la misma⁽⁵⁾. El interés radica en su baja prevalencia, lo que dificulta su diagnóstico, y en la necesidad de un tratamiento precoz y específico con el fin de evitar complicaciones.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 13 años con episodios repetidos de edema subcutáneo, no pruriginoso y no eritematoso, localizado en la región distal de las extremidades desde los 3 años de edad, en número aproximado de 8 al año y autolimitados a 3-4 días por episodio, para los que recibió tratamiento antihistamínico y corticoterapia oral. Como antecedentes familiares, su madre presentaba desde los 13 años episodios de edema en manos, pies y, ocasionalmente, en el velo del paladar, sin ningún factor desencadenante. Un hermano de 27 años también presentaba episodios de edema de manos y pies desde los 7 años, desencadenados por traumatismos mínimos. El estudio de complemento de la paciente mostró C3 115 mg/dl (normal 77-200 mg/dl), C4 <8 mg/dl (normal 15-47 mg/dl) y C1-INH 5 mg/dl (normal 22-34 mg/dl), lo que permitió diagnosticarla de angioedema hereditario a los 8 años. A partir de la pubertad los episodios se hicieron más frecuentes, 10-12 al año, y las manifestaciones se extendieron, llegando a afectar a la espalda, cuello y mucosa oral con odinofagia y disfonía. Por este motivo, precisó ingreso en varias ocasiones recibiendo tratamiento con ácido tranexámico (AT) y/o C1-INH. A los 15 años, bajo control del Servicio de ORL, inicia un tratamiento profiláctico con estanozolol, con disminución de la frecuencia de los episodios. No se encontró relación con ningún factor desencadenante.

Se realizó el estudio familiar de AEH en la madre y tres hermanos mayores, cuyos resultados se muestran en la tabla I.

DISCUSIÓN

El AEH fue descrito por primera vez por Quincke en 1882, pero fue Osler en 1888 quien realizó la primera descripción clínica completa^(5,6). El origen del angioedema puede ser hereditario o adquirido. Es secundario a la síntesis deficiente o anómala de C1-INH, distinguiéndose dos formas clínicas. El AEH tipo I, que supone el 85% de los casos, está originado por la síntesis deficitaria de C1-INH, como sucedió en la familia estudiada, mientras que el AEH tipo II es debido a la producción de C1-INH funcionalmente deficiente^(4,5,7). Recientemente se ha descrito un tipo III, de herencia dominante ligada al cromosoma X, que presenta la sintomatología típica de AEH con niveles normales de C4 y una concentración y función normal del C1-INH^(8,9). El angioedema adquirido, que aparece fundamentalmente en la edad adulta, se relaciona con enfermedades linfoproliferativas y/o fenómenos autoinmunes y, a diferencia del AEH, no existe historia familiar y habitualmente el antígeno C1q es bajo^(5,10).

El C1-INH es una globulina alfa-2 de síntesis hepática, cuya acción primordial es regular la activación de la vía clásica del complemento. Para ello, se une de forma irreversible al sitio activo del C1s activado, impidiendo la actuación del C1 sobre C2 y C3, evitando la activación del sistema del complemento^(4,7,11-13). Además de regular la cascada del complemento también modula la vía de la coagulación, la vía generadora de cininas y el sistema fibrinolítico, interrelacionadas entre sí, al inactivar el factor XIIa, la plasmina y la calicreína plasmática, previniendo la producción de bradiquinina (Fig. 1). La bradiquinina, un potente vasodilatador, es considerada responsable de la mayoría de los síntomas del AEH, aunque se desconoce con exactitud los mecanismos bioquímicos responsables de los ataques de angioedema^(4,11-14).

El AEH es una enfermedad causada por distintas mutaciones en el gen C1-INH (SERPING 1/C1-INH), localizado en el brazo largo del cromosoma 11 subregión q12-q13,1. Se han descrito alrededor de 150 mutaciones, siendo la mayoría de las mismas mutaciones puntuales que ocurren a lo largo de todo el gen, mientras que los grandes cambios génicos

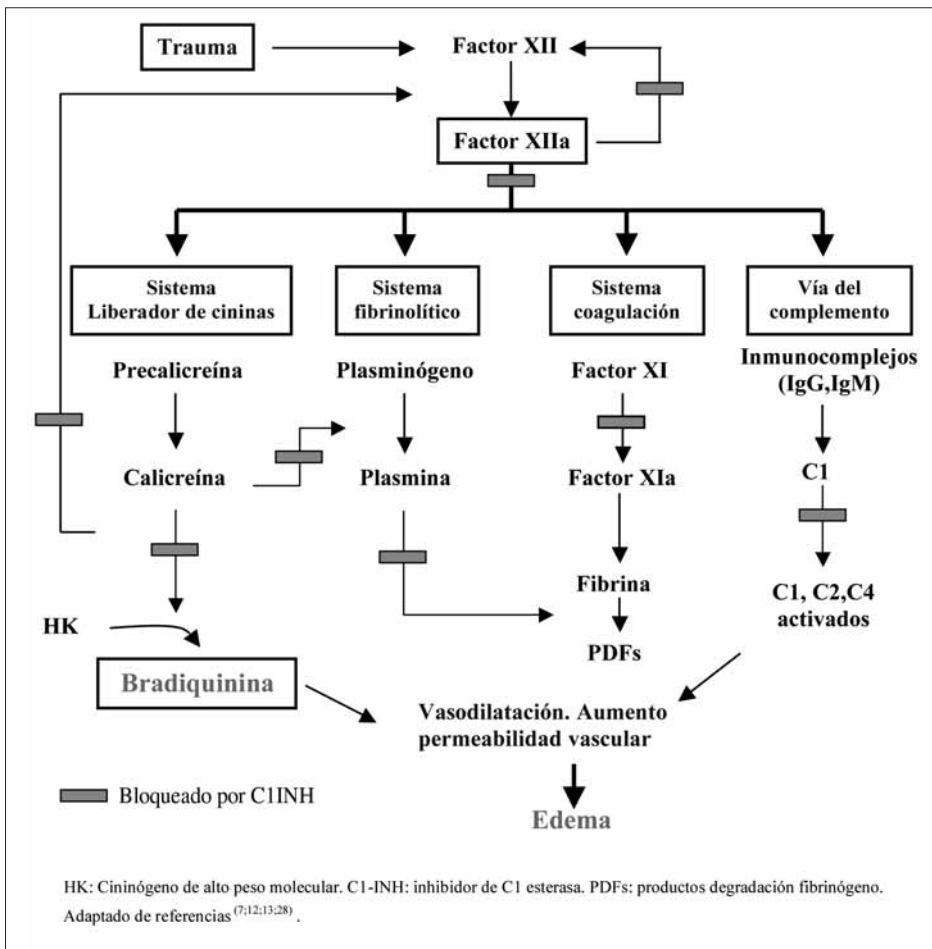


Figura 1. Fisiopatología del angioedema por déficit de C1INH.

cos (delecciones, duplicaciones) ocurren aproximadamente en el 20%⁽⁷⁾. Alrededor del 25% de los casos son el resultado de nuevas mutaciones^(15,16). La mayoría de las mutaciones han sido incluidas en una base de datos electrónica disponible en <http://hae.enzim.hu/>. La gravedad de la enfermedad varía de unas personas a otras dentro de una misma familia a pesar de tener la misma mutación, no existiendo una buena correlación genotipo-fenotipo⁽¹⁷⁾.

En nuestra paciente índice se completó el diagnóstico con el estudio genético detectando una mutación del proceso de *splicing*, que da lugar a la sustitución de glicina por arginina en la posición 162 del intrón 3⁽¹⁵⁾.

El AEH se manifiesta con episodios repetidos de angioedema circunscrito, sin urticaria o prurito, que afecta preferentemente a la piel y tejido mucoso de la vía respiratoria alta y tracto gastrointestinal^(5,10,18-21). Los brotes afectan generalmente a una sola localización, aunque no es infrecuente la participación cutánea y posterior extensión a la vía aérea. La frecuencia de los mismos es variable, oscilando desde una vez cada semana hasta una o dos veces al año^(2,21). Inusual-

mente se han descrito episodios de edema localizado en el cerebro con cefalea y hemiparesia, en los músculos con inducción circunscrita, en el riñón, vejiga y uretra, etc., desapareciendo los síntomas tras el tratamiento específico^(5,7,18). La participación cutánea es la más común, localizándose el edema preferentemente en extremidades, cara y zona genital, aunque puede aparecer en cualquier lugar. En muchas ocasiones el edema es precedido por una sensación de hormigueo, y en un tercio de los casos acompañado de eritema marginado, de aspecto serpentiginoso, no pruriginoso. La tumefacción se desarrolla gradualmente en el transcurso de 12-36 horas y remite espontáneamente en 2-5 días, pudiendo alargarse más en el tiempo cuando se extiende de una zona a otra^(2,5,10,11,18,21). La afectación más grave por el riesgo de asfixia es la laríngea, pudiendo ocasionar hasta un 30 % de mortalidad en pacientes no diagnosticados^(18,22). Representa, en estudios retrospectivos, alrededor del 1 % del total de episodios de AEH^(18,22). Puede ocurrir de manera aislada o asociada con edema de labios, lengua, úvula o paladar blando^(5,18). Cuando la localización del AEH es abdominal sue-

len cursar con diversos grados de dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea, como consecuencia del edema de la pared intestinal, pudiendo llegar a ocasionar un cuadro de hipovolemia debido a la fuga de líquido al espacio extravascular^(5,17,18,21,23). Raramente se asocia a invaginación intestinal⁽²⁴⁻²⁶⁾, siendo más frecuente que simule un cuadro de abdomen agudo. En estos casos, los antecedentes médicos, la ausencia de fiebre y los hallazgos ecográficos, ascitis y edema de asas intestinales^(7,24,25), pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Se han descrito casos aislados en los que los ataques abdominales son la única manifestación del AEH, por lo que hay que tener en cuenta esta enfermedad en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal recurrente⁽²⁶⁻²⁹⁾.

La edad de inicio de los ataques es muy variable, pudiendo iniciarse en cualquier momento de la vida. Sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes inician los mismos en la primera década, soliendo ser durante esta época más leves, incrementándose la frecuencia de los mismos durante la adolescencia, sobre todo en las niñas^(5,18,21,30). El curso de la enfermedad no se correlaciona con la edad de presentación ni con la gravedad de los ataques en la infancia⁽⁵⁾. Los ataques pueden precipitarse por traumatismos menores, como las manipulaciones dentales, por ciertos fármacos como los estrógenos o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina u otras causas como: factores emocionales, infecciones por *Helicobacter pylori*, menstruación, ingestión de ciertos alimentos, etc.^(5,21,31,32). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no se reconoce un factor como desencadenante de los mismos^(5,31).

El AEH debe sospecharse ante episodios recurrentes de angioedema subcutáneo no inflamatorio y sin urticaria, cuadros repetidos de dolor abdominal cólico autolimitado sin causa aparente o edema laríngeo no explicado (incluso un único episodio)⁽⁷⁾. En pacientes con estos hallazgos clínicos se aconseja inicialmente determinar los niveles plasmáticos de C4 y C1-INH antigénico. Concentraciones bajas de C4 (<30%) aparecen constantemente en el 90% de los pacientes, pudiendo descartarse un AEH si estas son normales durante el episodio^(1,2,7,33,34). Para el diagnóstico del AEH tipo I se requiere unos niveles de C1-INH antigénico inferiores al 50% del valor normal en dos determinaciones separadas por al menos un mes, aunque generalmente suelen ser inferiores al 30%. Si los niveles de C4 son bajos y los de C1-INH antigénico normales o elevados debe realizarse un test funcional de C1-INH en un laboratorio acreditado^(1,2,7,33,34). Si la función de C1-INH es menor del 50% del valor normal en dos determinaciones separadas por al menos un mes, estaríamos ante un AEH tipo II. Si C4 y C1-INH antigénico son normales y la historia clínica es muy sugges-

tiva, se debe, además de realizar un test funcional de C1-INH, medir C4 durante un ataque de angioedema^(1,2,7,34). Una historia familiar compatible apoya el diagnóstico, aunque su ausencia no lo excluye dado que el paciente puede tener una mutación *de novo*^(1,2,34).

En el caso de niños muy pequeños la interpretación de los resultados es difícil debido a la escasez de datos sobre los intervalos de referencia en plasma de C4 y C1-INH. La concentración de C4 no es un indicador fiable y es la concentración de C1-INH, menor del 30%, la que confirma el diagnóstico de AEH. No obstante, si hay sospecha clínica y los niveles de C1-INH son normales, deben repetirse cuando el niño tenga más de un año de edad^(2,7,30). En estos casos podría ser útil la demostración de una mutación en el gen de C1-INH que altere la síntesis o función de la proteína⁽³⁵⁾.

La terapia del AEH se dirige hacia varios apartados: información y educación del paciente; identificación y tratamiento, si es posible, de los factores desencadenantes; tratamiento de los ataques agudos; profilaxis a corto plazo ante eventos que potencialmente desencadenan los ataques; profilaxis a largo plazo para prevenir ataques recurrentes; seguimiento y disponibilidad de tratamiento domiciliario^(1,2,7,30).

El paciente debe tener información por escrito de su enfermedad y de su tratamiento, de los efectos adversos relacionados con éste, de los posibles factores desencadenantes y de la forma de obtener el tratamiento de urgencia. Es importante además facilitar estas instrucciones escritas a los profesores y demás personas que se encargan del cuidado del paciente en horario escolar^(2,7). También es muy útil para el seguimiento que dispongan de un documento donde registren las características de los episodios (número, localización, duración), factores desencadenantes, tratamientos realizados y efectos secundarios. Además, los servicios de urgencia deberían tener un protocolo de tratamiento del AEH^(1,2,23). En nuestro caso se proporcionó a la familia información por escrito sobre la enfermedad y las distintas modalidades de tratamiento, para su conocimiento y para aportarla en caso de precisar un tratamiento urgente; esto determinó una mayor concienciación de la familia y un mejor tratamiento de los episodios. Previamente, a pesar de estar diagnosticados de AEH, los tratamientos recibidos, tanto por ella como por el resto de familiares afectos fueron en múltiples ocasiones inapropiados e ineficaces.

Tratamiento de los ataques agudos (resumido en Tabla II)

El tratamiento de los episodios agudos de AEH está indicado ante una afectación de la vía respiratoria superior, dolor abdominal intenso o la presencia de síntomas graves de otras localizaciones^(2,7,13,23,34). A diferencia del angioedema secun-

TABLA II. TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO.

Tratamiento	Edema cutáneo		Episodio	
	Cara o cuello	Otras localizaciones	Abdominal	Laríngeo
Esperar y ver (resolución espontánea)	-	+	-	-
Ácido tranexámico*	+	+	+	-
C1-INH*	+	+/-	+	+
UCI (intubación**, traqueotomía)	-	-	-	+

UCI: Unidad Cuidados Intensivos. C1-INH: inhibidor de C1 esterasa. *Ácido tranexámico (oral o intravenoso), 10-15 mg/kg cada 4-8 horas (max 1 g/4-8h). C1-INH concentrado (intravenoso): 10-20 UI/kg (500 U para peso < 50 kg, 1.000 U para peso de 50 a 100 kg, y 1.500 U para peso de >100 kg). **Considerar intubación precoz en edema laríngeo progresivo.

Modificada de Bowen y cols *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(Suppl 2): S30-S40.

dario a anafilaxia o reacción alérgica, la respuesta al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y adrenalina es escasa o nula^(23,34), siendo el tratamiento de elección el C1-INH^(6,22,34,36). El C1-INH se obtiene de plasma humano que ha sido pasteurizado y ultrafiltrado, se administra por vía intravenosa lentamente (10 min), pudiendo repetir la dosis a los 60 min si progresan los síntomas^(2,6,23). La acción del fármaco se inicia a los 30-60 minutos y su efecto se prolonga durante 3 días^(6,23). En los casos en los que el C1-INH no esté disponible, el plasma fresco puede resultar útil, aunque es menos eficaz y puede agravar inicialmente la sintomatología al aportar también substratos activos en la formación del edema^(2,7,23,34,37). En caso de edemas en las extremidades o dolor abdominal moderado, normalmente no está indicado ningún tratamiento, ya que la clínica desaparece espontáneamente. En pacientes con profilaxis a largo plazo, doblar la dosis por varios días puede abortar un episodio en fase prodrómica o prevenir la progresión de las manifestaciones clínicas^(23,30,34). Algunos autores han sugerido que la administración precoz de antifibrinolíticos, antes que el edema se extienda, especialmente el AT, por vía oral o intravenosa, podría ser útil para reducir la gravedad y duración de los ataques subcutáneos, laríngeos o abdominales^(5,30,34,38). El AT es considerado como un fármaco de segunda línea, tras el C1-INH, en las dos últimas situaciones.

Profilaxis a largo y corto plazo

Se ha visto que los andrógenos atenuados (danazol, estanozolol, oxandrolona) y los antifibrinolíticos (AT, ácido epsilon-amino-caproico) disminuyen la frecuencia o atenúan la intensidad de los ataques^(7,20,39-46).

Los andrógenos atenuados aumentan la biosíntesis hepática de C1-INH siendo efectivos en la profilaxis a corto y a largo plazo^(41,44). Su uso durante corto tiempo es bien tolerado y suele carecer de efectos secundarios, pudiendo utilizar-

se en niños. Cuando se utilizan durante largo tiempo pueden producir virilización, irregularidades menstruales, síntomas vasomotores, alteración en los lípidos plasmáticos, elevación de transaminasas, tumores hepáticos (adenomas, carcinomas), hipertensión, cistitis hemorrágica, etc^(1,23,40,45,47). Generalmente los efectos secundarios suelen aparecer con dosis altas, por ello, hay que buscar la dosis efectiva más baja e incluso incrementar el intervalo de dosificación, si es posible, a cada 2-3 días. De todos ellos el más utilizado es el danazol.

Los antifibrinolíticos inhiben la activación del plasminógeno a plasmina y también inhiben la plasmina activada. Estas etapas de la fibrinólisis son también inhibidas por el C1-INH, lo que permite un menor consumo del inhibidor natural^(34,48). Son útiles en la profilaxis a corto y largo plazo del AEH, aunque son menos eficaces que los andrógenos atenuados^(1,2,7,30,38,39,46,48). Sus efectos adversos consisten en náuseas, vértigo, diarrea, calambres musculares y mialgia con elevación de enzimas musculares, debilidad muscular, trombosis vascular y cambios retinianos^(1,2,30). Se aconseja el control de hemograma, CPK, función hepática y renal, sistemático de orina cada 6 meses y valoración oftalmológica anual⁽²³⁾. El AT es el más eficaz de ellos y el utilizado habitualmente^(1,2,30).

El tratamiento profiláctico a largo plazo debe considerarse en pacientes con más de un ataque grave por mes, ataques que incapaciten al paciente durante más de cinco días al mes o cualquier paciente que haya presentado un ataque laríngeo (este criterio es más aplicable si no se dispone de C1-INH)^(1,2).

La profilaxis a largo plazo se puede realizar con andrógenos atenuados, antifibrinolíticos o C1-INH a demanda^(1,2,7). Aunque los antifibrinolíticos son menos eficaces que los andrógenos atenuados, se aconseja iniciar el tratamiento con ellos por sus menores efectos secundarios. Se debe comenzar con dosis altas y si son efectivos reducir paulatinamente hasta encontrar la mínima dosis eficaz^(1,2,7,49,50). En el caso

TABLA III. FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN LA PROFILAXIS DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO^(1,2,6,7,13,23,30,49,50,54)

Fármacos	Profilaxis a corto plazo	Profilaxis a largo plazo
Andrógenos atenuados^a		
Danazol	Niños: 2,5-10 mg/kg/día, (max. 600 mg/d); adultos: 600 mg/día, 5-7 días antes de la intervención a 2-3 días después	Iniciar con la dosis más baja e intentar cada 2-5 días/semana. Niños: 2,5-10 mg/kg/día (50-200 mg/día); adultos: 200 mg/día (100 mg cada 3 días - 600 mg/día)
Estanozolol	Niños: 2-6 mg/día; adultos: 6 mg/día, 5-7 días antes de la intervención a 2-3 días después	Niños: < 6 años: 0,5-1 mg/día; 6-12 años: 0,5-2 mg/día; adultos: 2 mg/día (1 mg cada 3 días - 6 mg/día)
Oxandrolona	No comercializado en España	Niños: 0,1 mg/kg/día; adultos: 10 mg/día (2,5 mg cada 3 días - 20 mg/día)
Antifibrinolíticos		
Acido tranexámico	20-40 mg/kg/día, 2-3 dosis (max. 3 g/día), 5-7 días antes de la intervención a 2-3 días después ^b	20-40 mg/kg/día, 2-3 dosis (max. 3 gr/día), iniciar con dosis altas y descender hasta la más baja posible (1ª elección en niños)
C1-INH*	10-20 U/kg (500 U para peso < 50 kg, 1.000 U para peso de 50 a 100 kg, y 1.500 U para peso de >100 kg) 1 hora antes de la intervención	500 U cada 3-5 días ^c
Plasma	10 ml/kg	-

^aLos efectos adversos hace que se limite el uso prolongado en niños, en caso de utilizarse debe hacerse con gran precaución, utilizar la dosis más baja posible^(43,55). ^b Su efecto es menor y menos predecible que el de los andrógenos atenuados por lo que se prefieren éstos. ^c Inhibidor de C1 (C1-INH) a demanda está limitado a pacientes con ataques graves no controlados con andrógenos atenuados. *Berinert viales (10 ml/500 U).

de no ser eficaces, deben sustituirse por andrógenos atenuados. Se han descrito dos pautas de tratamiento con los andrógenos atenuados; en una, se aconseja iniciar el mismo a dosis bajas e ir aumentado progresivamente, mientras que en la otra, el tratamiento se inicia a dosis altas descendiendo la misma paulatinamente según la respuesta clínica⁽¹⁾. El uso de C1-INH a demanda o a intervalos regulares se reserva para pacientes con ataques refractarios al tratamiento profiláctico con los dos primeros fármacos^(1,2).

El tratamiento profiláctico a largo plazo está raramente indicado en niños menores de seis años. Si es preciso realizarlo, se utiliza AT, ya que los esteroides atenuados no están recomendados en los niños antes de la finalización de la pubertad. No obstante, estudios aislados en pacientes prepuberes muestran escasos efectos secundarios^(1,2,23,30,51). En estos casos se aconseja realizar controles de hemograma, función hepática y renal, perfil lipídico, análisis de orina cada 4 meses y ecografía abdominal semestral durante el primer año, alargando posteriormente los intervalos a 6 y 12 meses respectivamente. Se debe monitorizar el peso, crecimiento, edad ósea y desarrollo puberal⁽²³⁾.

La profilaxis a corto plazo se debe emplear siempre en pacientes que van a ser intubados o sometidos a cirugía oral o general y se utiliza frecuentemente ante manipulaciones dentales. Si la manipulación dental es ligera y se dispone

inmediatamente de C1-INH puede evitarse la profilaxis, aunque es útil tener en cuenta los antecedentes del paciente ante situaciones similares. Si el procedimiento dental incluye corte de tejidos o inyección de anestésico se debe realizar una profilaxis. Los fármacos utilizados en la profilaxis a corto plazo no confieren una protección completa contra un ataque por lo que hay que tener todo el material preparado ante una eventual intubación de urgencia^(1,2,23,51).

La profilaxis a corto plazo puede realizarse con andrógenos atenuados, antifibrinolíticos o C1-INH^(1,2,23). En el caso de manipulaciones menores se suele emplear danazol desde 5-7 días antes del evento hasta 2-3 días después, incluso en niños y embarazadas en el último trimestre^(1,23). La eficacia del AT es menos predecible, por lo que no se recomienda. El C1-INH debe de estar siempre disponible, si es posible.

En el caso de intubación o procedimientos mayores se debe de utilizar C1-INH una hora antes de la intubación y una segunda dosis debería estar disponible en el momento de la cirugía por si aparecen síntomas^(1,2,23). Si la terapia con C1-INH no es posible se recomienda la profilaxis con danazol, aunque el plasma fresco una hora o más antes de la cirugía es otra opción^(1,23).

En la tabla III se resumen los fármacos y dosis más frecuentemente empleados en la profilaxis del AEH.

Todos los pacientes deben tener la oportunidad de disponer en su domicilio de una dosis terapéutica suficiente de C1-INH para tratar una potencial urgencia laríngea, ya que hasta el 50-75% tendrá una crisis potencialmente mortal en algún momento de su vida^(2,7,23). La terapia en domicilio consigue un método rápido de tratamiento de las crisis agudas de angioedema, pero implica cumplir unos requisitos específicos y formar colaboradores relacionados con el paciente para su administración. Es útil, sobre todo, en pacientes que viven alejados de los servicios de urgencias. De todas maneras, la posesión del C1-INH en el domicilio reduce los tiempos de espera de las infusiones, aunque estas sean realizadas por personal sanitario^(2,7).

Actualmente están en marcha ensayos clínicos con nuevos agentes terapéuticos entre los que se incluye: un C1-INH recombinante humano, un inhibidor reversible de la calicreína plasmática (Ecallantide) y un antagonista del receptor $\beta 2$ de la bradiquinina (Icatibant). Los resultados de estos ensayos estarán disponibles en un futuro próximo y probablemente ampliarán la oferta terapéutica del AEH^(13,52,53).

BIBLIOGRAFÍA

- Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2): S30-S40.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Gratton C et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-94.
- 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: 498-503.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. A broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2417-29.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
- Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334: 1630-4.
- 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.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7.
- Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-50.
- Porcel-Pérez JM, López-Trascasa M. Deficiencias del inhibidor de C1: angioedema hereditario y adquirido. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 26-30.
- Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllykly RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000; 132: 144-50.
- Carreer FM. The C1 inhibitor deficiency. A review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 793-807.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36.
- Davis AE, III. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2): S7-12.
- Roche O, Blanch A, Duponchel C, Fontan G, Tosi M, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema: the mutation spectrum of SERPING1/C1NH in a large Spanish cohort. *Hum Mutat* 2005; 26: 135-44.
- Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998; 199: 358-65.
- 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: 619-27.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-74.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffre D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med* 1999; 106: 650-4.
- Fabiani JE, Paulin P, Simkin G, Leoni J, Palombarani S, Squiquera L. Hereditary angioedema: therapeutic effect of danazol on C4 and C1 esterase inhibitors. *Ann Allergy* 1990; 64: 388-92.
- Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi H. Type I hereditary angioedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997; 241: 39-46.
- 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: 714-8.
- Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120: e713-e722.
- Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karadi I, Visy B, Varga L. Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr* 2002; 91: 971-4.
- Sanchez A, Ecochard A, Maestracci M, Rodiere M. Hereditary angioedema causing colocolic intussusception. *Arch Pediatr* 2008; 15: 271-4.
- Dinkel HP, Maroske J, Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 296-8.

27. Álvarez Caro F, Díaz Martín JJ, Álvarez Berciano F. Edema angio-neurótico hereditario en pediatría. Consideraciones a propósito de 3 casos. *Acta Pediatr Esp* 2007; 65: 300-3.
28. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema as a cause of transient abdominal pain. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 57-61.
29. Foix-L'Helias L, Weiss L, Mollet-Boudjemline A, Fallik D, Trioche-Eberschweiler P, Labrune P. Recurring acute abdominal pains in an adolescent as the presenting manifestations of hereditary angio-neurotic oedema. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1158-61.
30. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 153-61.
31. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001; 358: 1695-6.
32. Visy B, Fust G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007; 12: 251-7.
33. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Diagnosis of hereditary and acquired angioedema (C1 inhibitor disorders). www.uptodate-online.com 2008.
34. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 629-37.
35. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 958-72.
36. Farkas H, Jakab L, Temesszentandras 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: 941-7.
37. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 383-8.
38. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Non-histaminic angioedema management: diagnostic and therapeutic interest of tranexamic acid. *Rev Med Interne* 2004; 25: 924-6.
39. Birgersson L. Tranexamic acid in the treatment of hereditary angioedema. *Am J Med* 1991; 91: 102.
40. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 153-61.
41. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73.
42. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 225-31.
43. Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 404-8.
44. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-8.
45. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 654-8.
46. van Dellen RG. Long-term treatment of C1 inhibitor deficiency with epsilon-aminocaproic acid in two patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1175-8.
47. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet* 1999; 353: 1066-7.
48. Ritchie BC. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 259-67.
49. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol* 2002; 55: 266-70.
50. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236-61.
51. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 139-42.
52. Davis AE, III. New treatments addressing the pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Mol Allergy* 2008; 6: 2.
53. Frank MM, Jiang H. New therapies for hereditary angioedema: disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 272-80.
54. Cicardi M, Zingale L. How do treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 221-7.
55. Farkas H, Harmat G, Gyenyey L, Fust G, Varga L. Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children. *Lancet* 1999; 354: 1031-2.