



Revista Científica de la  
Sociedad Española de  
Medicina de Urgencias y  
Emergencias

Volumen 7 - Número 1 - Abril 2013

MONOGRAFÍAS DE  
**EMERGENCIAS**

**Guía de práctica clínica abreviada  
del manejo de los angioedemas mediados  
por bradiginina en urgencias**

**COMITÉ EDITORIAL DE "EMERGENCIAS"**

**Director:** Óscar Miró i Andreu.

**Subdirectores:** Guillermo Burillo Putze, Agustín Julián Jiménez, F. Javier Martín Sánchez.

**Redactores:** Santiago Tomás Vecina, Alonso Mateos Rodríguez, Fernando Rosell Ortiz.

**saned.**

**GRUPO**

© SANED 2013

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 00.

Fax: 91 749 95 01. [saned@medynet.com](mailto:saned@medynet.com)

Anton Fortuny, 14-16, Edif. B, 2º, 2ª.

08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona).

Tel.: 93 320 93 30. Fax 93 473 75 41. [sanedb@medynet.com](mailto:sanedb@medynet.com)

[www.gruposaned.com](http://www.gruposaned.com)

S.V.R. 222

Depósito Legal:

# Guía de práctica clínica abreviada del manejo de los angioedemas mediados por bradicinina en urgencias

ANTONIO JAVIER BLASCO BRAVO<sup>1</sup>, MARÍA DOLORES AGUILAR CONESA<sup>1</sup>, FRANCISCO JAVIER MONTERO PÉREZ<sup>2</sup>, MOISÉS LABRADOR HERRILLO<sup>3</sup>, ANA MARTÍNEZ VIRTO<sup>4</sup>, MARÍA ANDRÉS GÓMEZ<sup>5</sup>, NOELIA ALFARO OLIVER<sup>1</sup>, MERCEDES CABAÑAS SÁENZ<sup>1</sup>, PABLO LÁZARO Y DE MERCADO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS), Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>3</sup>Servicio de Alergología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

---

## 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 las vías aéreas superiores con edema faringolaríngeo es la presentación más grave, ya que puede poner en peligro la vida debido a la obstrucción de la vía aérea<sup>1</sup>.

Hasta en un 80% de los casos el AE se presenta con urticaria<sup>2</sup>. 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 re-

mitir 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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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.

---

## CONFLICTO 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 Herrillo, Ana Martínez Virto y Francisco Javier Montero Pérez. Noelia Alfaro, María Dolores Aguilar, Antonio Javier Blasco y Pablo Lázaro son investigadores de Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (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. Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. no ha participado en ningún aspecto relacionado con la elaboración de la guía.

---

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 una guía para el manejo del AEB en urgencias, para ayudar a los médicos a realizar el diagnóstico diferencial del ataque agudo de AEB, y a mejorar su manejo clínico de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible. En este artículo se presenta una versión abreviada centrada principalmente en el manejo clínico. Información detallada sobre el diagnóstico, las tablas de síntesis de evidencia y la bibliografía completa están disponibles en la versión completa (<http://www.semes.org/angioedemas.pdf>).

## Objetivos

Esta guía ha sido elaborada para proporcionar a los *urgenciólogos* una herramienta que les ayude a realizar el diagnóstico diferencial del AE, a mejorar el manejo clínico de los ataques agudos de los AEB de forma consistente con la mejor evidencia científica disponible y para determinar los criterios de derivación al especialista, habitualmente alergólogo.

## Población diana

La población diana de la guía son todos los pacientes que acuden o son derivados a un servicio de urgencias (SU) de hospital con signos y síntomas de AE.

## 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.

## 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.

## Contenido y estructura

Los aspectos del AE que se han incluido en la guía son la clasificación y diagnóstico de AE; los tratamientos disponibles para ataques agudos de AE; el manejo de ataques agudos de AE en urgencias; y los criterios de derivación a especialista.

## 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 SU. 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.

## 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. La búsqueda se realizó en octubre de 2011, y se acotó a documentos publicados desde 2001, en castellano o inglés. Los términos usados en la búsqueda fueron: *angioedema*, *hereditary angioedema*, *hereditary angioneurotic edema*, *acquired angioedema*, *diagnosis*, *management*, *treatment*, *emergency*, *attacks*, *acute*, *angiotensin converting enzyme inhibitors*, *ACE*, *angiotensin II*, *angiotensin 2*, *ARA II*, *ARA 2*, *ARB*, *ARBs*, *dipeptidyl peptidase*, *dipeptidyl peptidase-4*, *DPP*, *DPP-4*.

Con el fin de no perder ningún artículo español que pudiera haber sido publicado en alguna revista española, no indexada 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: “an-

gioedema Y (*management OR guidelines*)” y “C1 esterase *inhibitor deficiency Y guidelines*”. Se revisaron los 100 primeros resultados de ambas búsquedas.

Los hallazgos obtenidos al aplicar las distintas estrategias de búsqueda fueron importados desde el programa *Reference Manager*. 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 guías de práctica clínica (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.

### 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.

### Resultados del proceso de selección de documentos

Se eliminaron 139 y 447 referencias tras la lectura del título y abstract, respectivamente. 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).

### Evaluación de calidad de la evidencia

Se realizó 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 SIGN<sup>3</sup>,

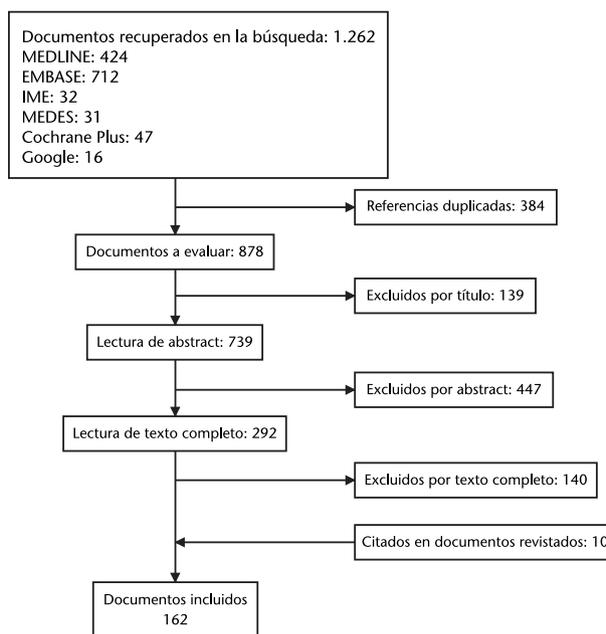


Figura 1. Diagrama de selección de documentos.

que es la recomendada por el Ministerio de Sanidad español<sup>4</sup>. 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.

### Fuerza de las recomendaciones

El grado de recomendación se estableció de acuerdo con el sistema SIGN (Tabla 2)<sup>3</sup>. Además

Tabla 1. Niveles de evidencia científica de SIGN<sup>3</sup>

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.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

**Tabla 2.** Grados de recomendación de SIGN<sup>3</sup>

Grados de recomendación	
A	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	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++ o 1+.
C	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++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
Buena práctica clínica	
√	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.*

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<sup>4</sup>.

## Clasificación y diagnóstico de angioedema

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<sup>2</sup> (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<sup>5</sup>, se puede considerar que aproximadamente un 40% de los AE sin urticaria son AEB y el 60% AE-NB.

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 bradisinina 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 bradisinina, mediante el estímulo del F XII/calicreína.

- 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 bradisinina (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

**Tabla 3.** Clasificación del angioedema

Grupo	Tipo	Mecanismo	Desencadenante/ Enfermedad asociada
Bradicinérgico	Hereditario – AEH I – AEH II	Déficit de INH-C1 Mal funcionamiento de INH-C1	– Trauma (s/t dental) – Infecciones (respiratorias, helicobácter) – Estrógenos – Alcohol – Estrés – IECAS – ARA II – Inhibidores de dipeptidil peptidasa – Estrógenos
	– AEH III Adquirido – AEA	Mutación del gen del FXII/caliceína  Déficit de INH-C1 por exceso de su consumo (AEA I) o por aumento de su destrucción (AEA II)	– Enf. Linfoproliferativas – Enf. Autoinmunes – Vasculitis – Infecciones – Tumores – Transfusiones – Enfermedad del suero – IECAS – ARA II – Inhibidores de dipeptidil peptidasa Desconocido
	Por fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradiceína Idiopático	La disminución de estas enzimas frena la desactivación de bradiceína  Desconocido	– IECAS – ARA II – Inhibidores de dipeptidil peptidasa Desconocido
AE no bradicinérgico (AE-NB) Histaminérgico	Alérgico	Anticuerpos IgE unidos a los mastocitos	– Fármacos – Alimentos – Picaduras – Látex – Ambiental (polen, hongos,..)
	No alérgico	Directamente por liberación de mediadores de los mastocitos, sin anticuerpos IgE	– Físico (frío, sol) – Autoinmune – Anestésicos – Contrastes radiológicos – Antibióticos – Opiáceos – Desconocido
	Idiopático	Desconocido, Auto anticuerpos (40%)	– Desconocido
No histaminérgico	Pseudoalérgico	La inhibición de prostaglandinas producen un aumento de leucotrienos	– AAS – AINES

AEH: angioedema hereditario; AEA: angioedema adquirido; INH-C1: inhibidor de la esterasa C1; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Enf.: enfermedades.

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 anti-histamínicos, 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<sup>5</sup>.

#### AE hereditario tipo I y II (AEH-I/II)

Su prevalencia oscila entre 0,5 y 1,4 por 100.000 habitantes<sup>6,7</sup>, siendo la prevalencia mínima estimada en España de 1,09 por 100.000 habitantes<sup>8</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

El 13,7% de los pacientes son asintomáticos<sup>8</sup>. 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<sup>9</sup>. 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.

#### Diagnóstico

Diagnóstico de laboratorio: la *American Academy of Emergency Medicine* no recomienda realizar pruebas rutinarias de laboratorio en urgencias para el diagnóstico<sup>10</sup>, sin embargo, es útil realizar la determinación del nivel de C4 durante la crisis aguda para ayudar en el diagnóstico posterior. Va-

lores normales de C4 durante las crisis excluyen AEH-I/II<sup>6</sup>.

Diagnóstico clínico de las crisis abdominales durante los ataques agudos de AE<sup>11</sup>: 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 la tomografía computarizada (TC) se puede observar su 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. Los estudios con bario realizados durante las crisis agudas muestran un edema submucoso masivo con espículas y un engrosamiento o borramiento de los pliegues. No se recomienda realizar una endoscopia del tracto gastrointestinal o de la orofaringe a los pacientes con diagnóstico de AE, debido al riesgo de inducirles ataques de edema laríngeo.

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<sup>12</sup>. En mujeres embarazadas además hay que hacer diagnóstico diferencial con complicaciones del embarazo<sup>13</sup>. 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<sup>12</sup>.

### *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<sup>14</sup>. 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<sup>14,15</sup>.

- Sobre todo afecta a las mujeres<sup>14,16</sup>.

- Los síntomas clínicos comienzan en la edad adulta (promedio: 26,8 ± 14,9 años)<sup>16</sup>.

- Hay más intervalos libres de síntomas durante el curso de la enfermedad<sup>16</sup>.

- Las inflamaciones faciales, principalmente del labio y de la lengua, ocurren más frecuentemente<sup>16</sup>.

- 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<sup>14</sup>). Muchos pacientes sólo tienen inflamaciones de la piel e inflamaciones recurrentes en la lengua<sup>16</sup>.

- Los ataques abdominales son menos frecuentes (34,6-50%)<sup>14,16</sup>.

- No hay eritema marginado, siendo muy característico en el caso de AEH-I/II<sup>6</sup>.

- Se pueden observar hemorragias en el edema de la piel<sup>16</sup>.

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<sup>14</sup>.

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<sup>13</sup>.

### *AE adquirido (AEA)*

El AEA supone un 4,7% del total de pacientes con deficiencia de INH-C1<sup>17</sup>, 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)<sup>17</sup>. 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 la terapia de mantenimiento con antifibrinolíticos<sup>15</sup>.

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<sup>17</sup>.

#### *AE por fármacos inhibidores de las enzimas que degradan la bradisinina*

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%<sup>6,18</sup>, siendo la causa más frecuente de AE agudo en los SU (17-38%)<sup>6</sup>. No se asocia con la edad, el sexo o la dosis<sup>6</sup>, si bien algunos autores describen un predominio en mujeres<sup>18-20</sup> y en pacientes de edad avanzada<sup>19,20</sup>. Hay alguna evidencia de que la predisposición a AE por IECAS tiene un componente genético, individuos afectados a menudo tienen también familiares afectados<sup>21</sup>.

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<sup>18,20-22</sup>. La obesidad, el tabaco, cirugías y tos inducida por IECAS pueden ser factores de riesgo para AE en los pacientes en tratamiento con IECAS<sup>23</sup>.

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<sup>20,22</sup>), a suelo de la boca, paladar u orofarínge (17,1%), y a laringe o hipofarínge (19,3%)<sup>20</sup>. 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<sup>22</sup>. 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<sup>15</sup>.

## Tratamiento

Aunque se han desarrollado diversos 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], Cetor® [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 bradisinina 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-I/II), estando comercializado desde marzo de 2009<sup>24</sup>. Eficacia/Efectividad: en el tratamiento de ataques cutáneos y abdominales se ha demostrado en ensayos clínicos (EC) no aleatorizados<sup>25</sup>, en EC aleatorizados (ECA)<sup>26,27</sup> y en estudios de extensión abiertos (EEA) con grandes series de pacientes<sup>28,29</sup>. En el tratamiento de ataques laringofaríngeos se ha demostrado en EEA con grandes series de pacientes<sup>28-34</sup>, 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 EC en fases I-III que incluyeron 1.304 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 EC 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<sup>24,35</sup>. 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<sup>24</sup>. Forma de administración: subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal<sup>24</sup>. 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 periodo de 24 horas. En los EC no se han administrado más de 8 inyecciones en un mes<sup>24</sup>. 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<sup>24</sup>. Utilización fuera de indicación: se ha descrito su efectividad en el tratamiento de ataques agudos de AEA<sup>36-42</sup> (algunos refractarios a tratamiento con concentrado de INH-C1<sup>38-41</sup>), de AEH-III<sup>43,44</sup>, y de inducidos por IECAS<sup>45-49</sup>.

– Berinert® (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-I/II, estando comercializado desde agosto de 2009<sup>50</sup>. Eficacia/Efectividad: en el tratamiento de ataques cutáneos y abdominales se ha demostrado en un ECA<sup>51</sup>, en su EEA<sup>52</sup> y en grandes series de pacientes<sup>53-55</sup>. En el tratamiento de ataques laringofaríngeos se ha demostrado en grandes series de pacientes<sup>52,54,56,57</sup>, 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<sup>58,59</sup>. Grupos especiales: es eficaz y seguro en niños<sup>9,51,52,54,58,60,61</sup> y mujeres embarazadas<sup>58,62-65</sup>. 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<sup>50</sup>. Forma de administración: debe administrarse por inyección o perfusión intravenosa lenta según las indicaciones de la ficha técnica<sup>50</sup>. 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<sup>50,66</sup>. 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<sup>50,66</sup>. Utilización fuera de indicación: se ha descrito su efectividad en el tratamiento de ataques agudos de AEA<sup>67</sup>, de AEH-III<sup>14</sup>, y de inducidos por IECAS<sup>68</sup>.

– 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<sup>69</sup>. Eficacia/Efectividad: en el tratamiento de ataques cutáneos y abdominales se ha demostrado en un ECA<sup>70</sup> y en su EEA<sup>71</sup>. En el tratamiento de ataques laringofaríngeos se ha demostrado en el EEA<sup>71-73</sup>, 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 EC fue el 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. En la farmacovigilancia post comercialización desde 2008, no se ha identificado ningún problema relacionado con la seguridad<sup>69</sup>. Grupos

especiales: es eficaz en niños<sup>71,72,74</sup> y en general, la seguridad y tolerabilidad son similares a en adultos. Los únicos efectos adversos (EA) en niños han sido cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguno de estos EA fue severo y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento<sup>69</sup>. 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, sólo 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 tromboticos (incluidos catéteres permanentes) deberán ser estrechamente vigilados<sup>69</sup>. Forma de administración: por vía intravenosa según las indicaciones de la ficha técnica<sup>69</sup>. Posología: 1.000 unidades. Se podrá administrar una segunda dosis de 1.000 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<sup>69</sup>. 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<sup>69</sup>. 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<sup>75</sup>. Eficacia/Efectividad: se ha demostrado en estudios abiertos y dos ECA<sup>76-81</sup>. 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 modera-

da, siendo únicamente frecuente la cefalea<sup>82</sup>. 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 EA inmunológicos, a excepción de una reacción anafiláctica en un paciente con alergia a conejo no notificada<sup>66</sup>. 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<sup>82</sup>. Forma de administración: por vía intravenosa<sup>82</sup>. 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<sup>82</sup>. 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<sup>82</sup>. Utilización fuera de indicación: no se ha descrito.

– Cetor®/Cebitor® (*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<sup>83</sup>. Eficacia/Efectividad: ha sido demostrada en un estudio de casos y controles<sup>84</sup>. Seguridad: como EA raros se han producido reacciones en el lugar de inyección y reacciones alérgicas o anafilácticas<sup>83</sup>. Grupos especiales: no se han realizado EC en niños. Sólo debe ser utilizado en mujeres embarazadas si está claramente indicado<sup>83</sup>. Forma de administración: por vía intravenosa<sup>83</sup>. Posología: 1.000 unidades. Si el paciente no responde adecuadamente después de 60 minutos, una segunda dosis de 1.000 unidades<sup>83</sup>. Propiedades farmacocinéticas: la biodisponibilidad es del 100%. La semivida de eliminación es de 42 horas<sup>83</sup>. Utilización fuera de indicación: la experiencia en el tratamiento de AEA es limitada<sup>83</sup>.

– Kalbitor® (*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 ECA<sup>85-91</sup> y EEA<sup>92</sup>. 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. Otros EA indicativos de hipersensibilidad, incluyen prurito, rash y urticaria. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos anti-ecalantida, produciendo un aumento del número de EA<sup>93,94</sup>. Grupos especiales: los datos disponibles de ECA y EEA sugieren que es eficaz y seguro en pacientes menores de 18 años (de 10 a 17 años)<sup>95</sup>. Forma de administración: por vía subcutánea<sup>96</sup>. Posología: 30 mg (dividida en tres dosis)<sup>96</sup>. Utilización fuera de indicación: se ha descrito su efectividad en el tratamiento de ataques agudos de AEA<sup>42,97</sup>.

– 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<sup>98</sup>. 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<sup>66</sup>. También se ha utilizado fuera de indicación en un caso aislado para tratar un AE inducido por IECA de forma satisfactoria<sup>99</sup>, y en casos aislados para el tratamiento de ataques de AEH-III<sup>66</sup>.

– 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<sup>100</sup>. 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<sup>101</sup>.

– 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<sup>102,103</sup> y de AE inducido por IECAS<sup>104,105</sup>. 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 bradisinina antes de que el INH-C1 pueda actuar, no hay evidencia científica que asocie la exacerbación de la enfermedad con este tratamiento. Posibles EA 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<sup>66</sup>. 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.

## Manejo del AE en urgencias

Existen varias GPC realizadas en diferentes países como EE.UU.<sup>10,106</sup>, Reino Unido<sup>107</sup> e Israel<sup>108</sup>, 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<sup>10</sup>. También existen documentos de consenso del Reino Unido<sup>12</sup>, Canadá<sup>109,110</sup>, España<sup>15,66</sup>, y un consenso internacional<sup>111</sup>.

Independientemente del tipo de AEB y su localización, el manejo clínico de los ataques agudos en el SU 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<sup>66,112,113</sup>.

Ante un paciente con sospecha clínica de AE, es imprescindible en la anamnesis obtener información sobre los procesos anteriores similares, el diagnóstico previo del tipo de AE, los antecedentes familiares de AE, los posibles factores desencadenantes (picadura de insectos, factores ambientales traumatismos, estrés, fármacos,...), y la 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 antihistaminérgico (antihistamínicos, corticoides y adrenalina).

– Pacientes sin diagnóstico previo de AE, que no presentan síntomas anafilactoides (urticaria, rinitis, broncoespasmo) y no responden al tratamiento antihistaminérgico (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)<sup>3</sup>]:

#### En AE cutáneo:

–  Si es periférico leve no requiere tratamiento farmacológico.

–  Si es periférico moderado tratar con Amchafibrin<sup>®66,99</sup>.

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

• Si es AEH-I/II

–  Tratar a adultos con Firazyr<sup>®24-29,35</sup> o Berinert<sup>®50-52,54,55,58,59</sup>.

–  Tratar a menores de 18 años con Berinert<sup>®9,51,52,54,58,61</sup>.

–  Tratar a embarazadas con Berinert<sup>®54,58,63-65</sup>.

• Si es AEH-III, AEA o inducido por IECAS:

–  Tratar a adultos con Firazyr<sup>®\*36,38-45,47</sup> o Berinert<sup>®14,68</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 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.j., diclofenaco) o narcóticos (e.j. tramadol o meperidina), en función de su intensidad.

– Realizar tratamiento sintomático de náuseas y/o vómitos con antieméticos (e.j., metoclopramida o proclorperazina).

– Realizar reposición de líquidos por vía intravenosa si hay signos de hipovolemia.

–  Si es leve tratar con Amchafibrin<sup>®</sup> (1 g/6 h)<sup>66,99</sup>.

– Si el ataque es moderado o grave:

• Si es AEH-I/II:

–  Tratar a adultos con Firazyr<sup>®24,26,28,29,35</sup> o Berinert<sup>®50-55,58</sup>.

–  Tratar a menores de 18 años con Berinert<sup>®9,51,52,54,58,60,61</sup>.

–  Tratar a embarazadas con Berinert<sup>®58,62-65</sup>.

• Si es AEH-III, AEA o inducido por IECAS:

–  Tratar a adultos con Firazyr<sup>®\*36,43,44</sup> o

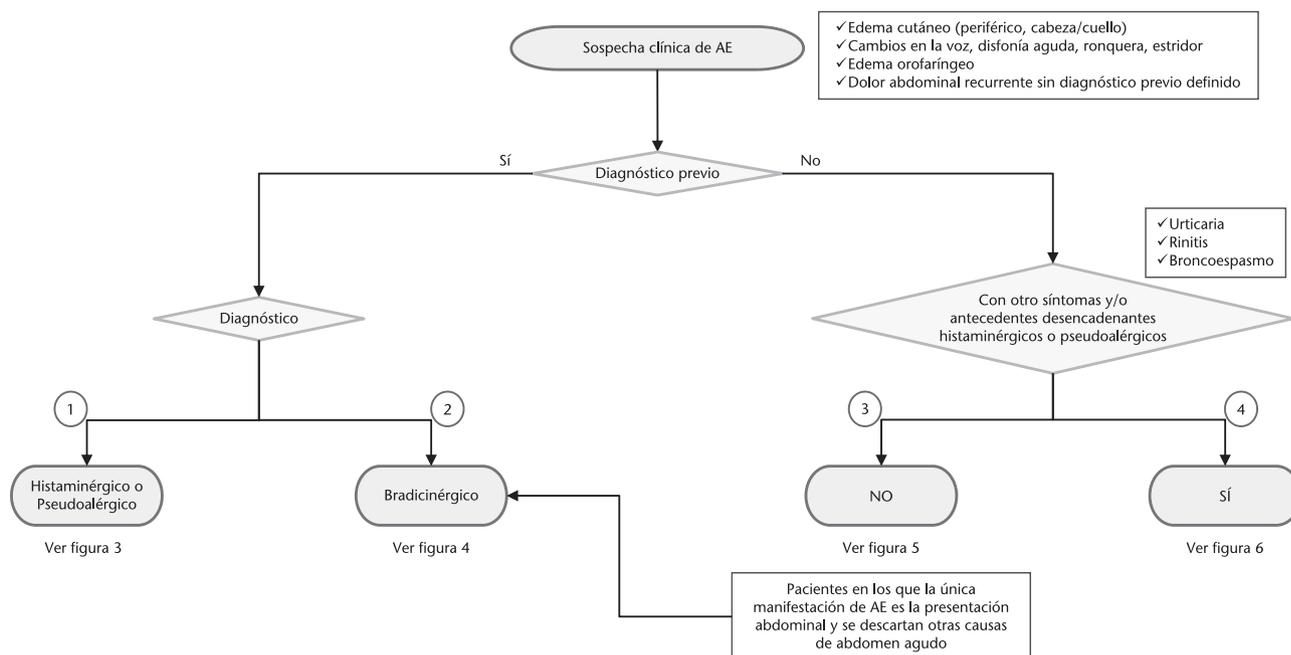
–  Berinert<sup>®\*</sup>.

–  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



**Figura 2.** Algoritmo del manejo del angioedema (AE) en urgencias.

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>®24,28-35</sup> o Berinert<sup>†@52,54,56-58</sup>.
  - [A] Tratar a menores de 18 años con Berinert<sup>†@9,52,54,56,58-61</sup>.
  - [D] Tratar a embarazadas con Berinert<sup>®58,63,65</sup>.
- Si es AEH tipo III, AEA o inducido por IECAS:
  - [D] Tratar a adultos con Firazyr<sup>®\*36,40,42,43,45-49</sup> o Berinert<sup>†@\*14,67,68</sup>.
  - [V] Tratar a menores de 18 años y embarazadas con Berinert<sup>®\*</sup>.

\*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 la unidad de cuidados intensivos (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.

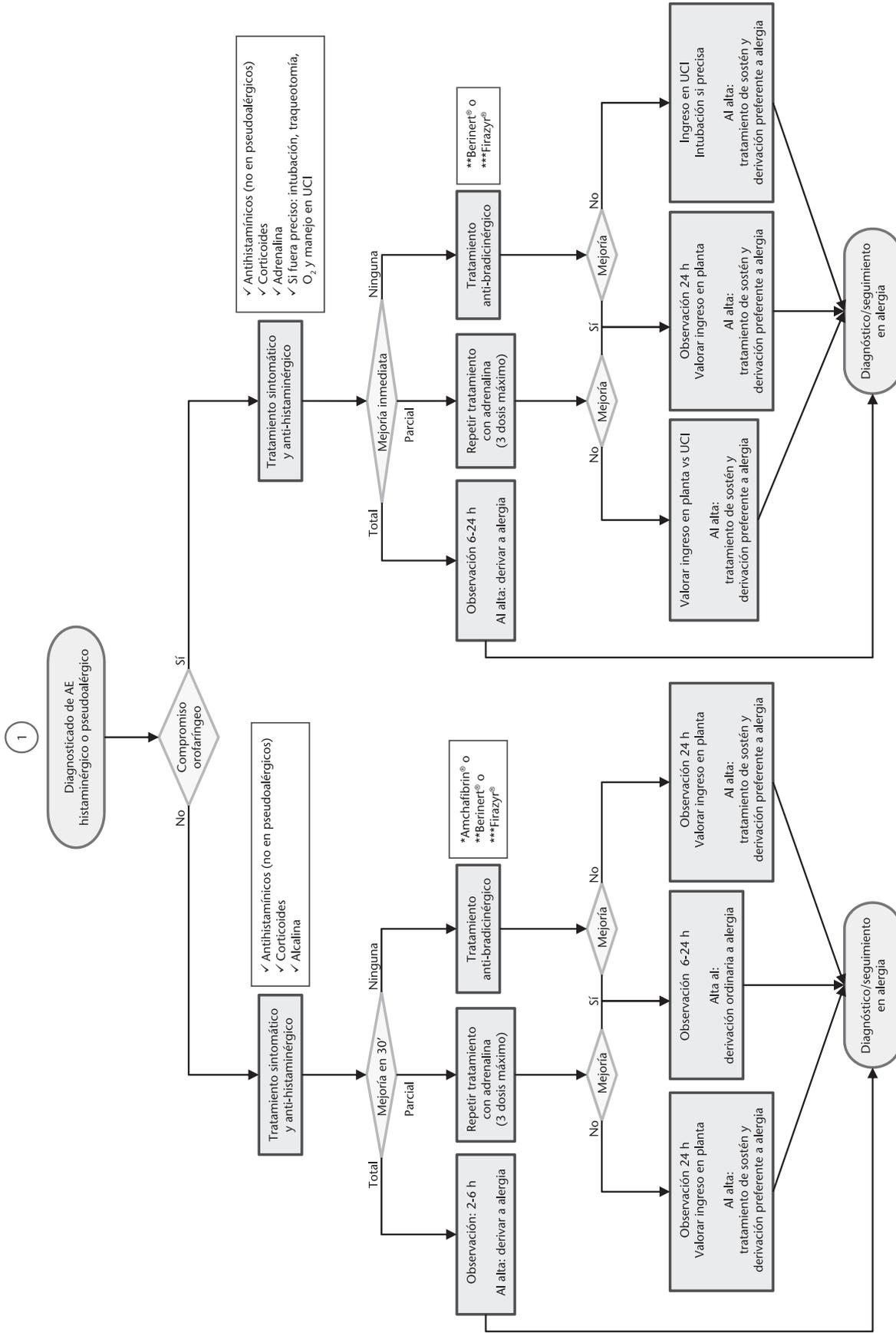
– Si la respuesta al tratamiento repetido no es satisfactoria, ingresar al paciente en la UCI. Al alta, instaurar tratamiento de sostén y realizar derivación preferente al servicio de alergia.

En los pacientes con ataque agudo de AE y con sospecha de AEB, es recomendable antes de instaurar el tratamiento antibradicinérgico, 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<sup>15,114</sup>.

En las Figuras 2 a 6 se muestra un algoritmo del manejo de AE en urgencias.

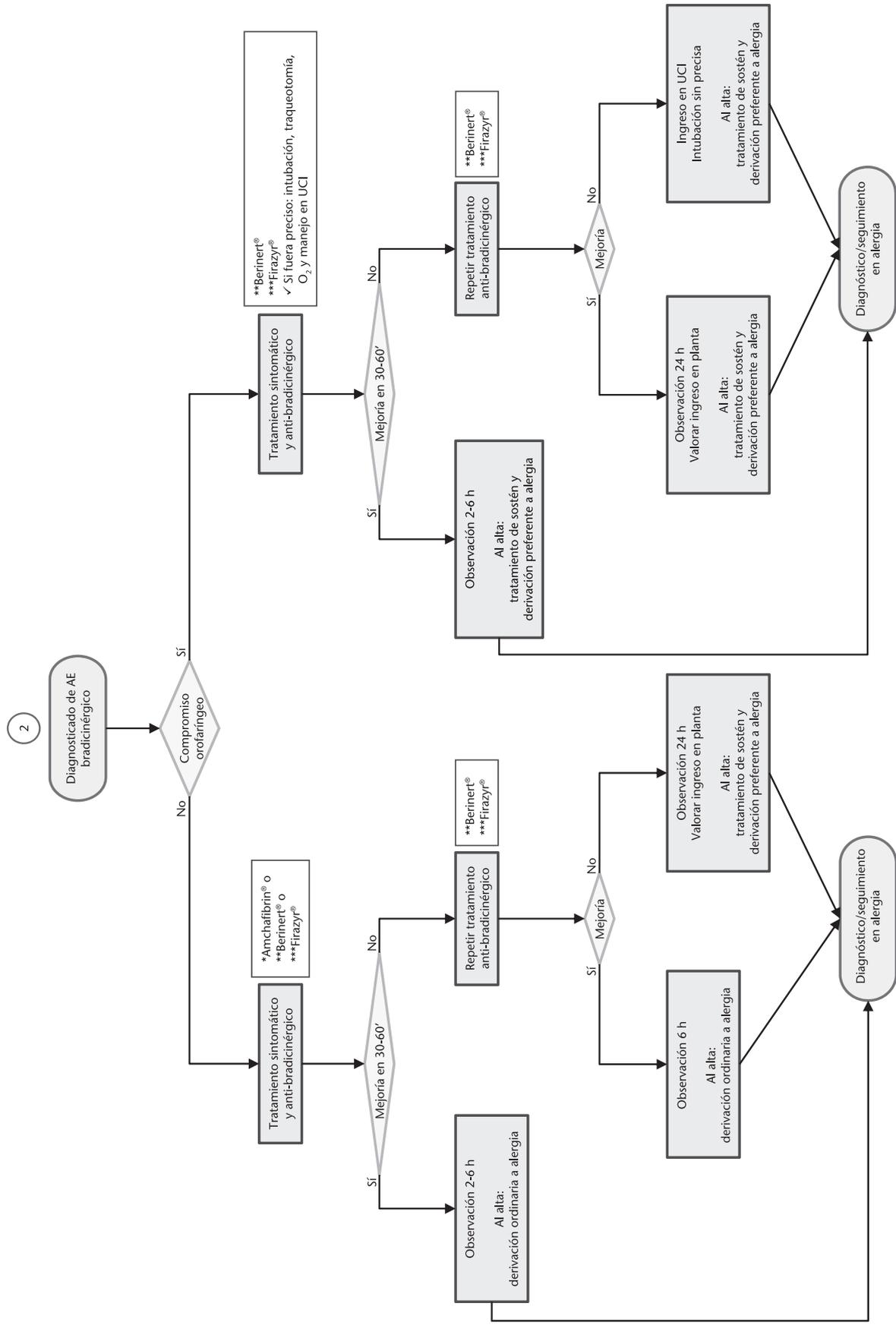
#### Diseminación/implementación

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



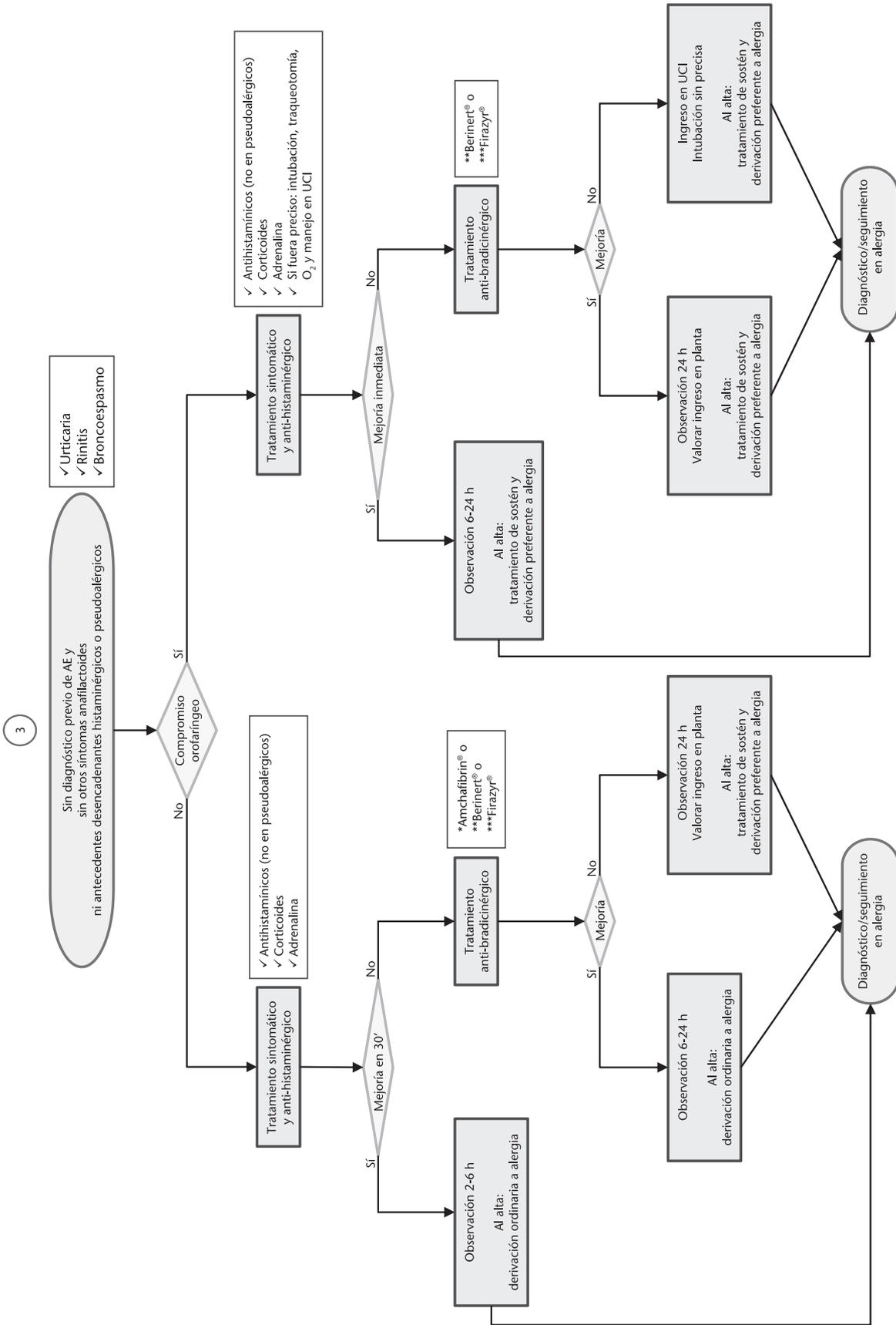
\*Amchafibrin® en AE periférico leve y abdominal leve.  
 \*\*Berinert® (20 U/kg). Se puede administrar una segunda dosis después de 1 h. Es el recomendado en menores de 18 años y mujeres embarazadas.  
 \*\*\*Firazy® (30 mg). Se puede administrar una segunda dosis después de 6 h, y una tercera dosis después de otras 6 h.

**Figura 3.** Algoritmo del manejo del angioedema (AE) en urgencias: diagnóstico previo de AE histaminérgico o pseudoalérgico. UCI: unidad de cuidados intensivos.



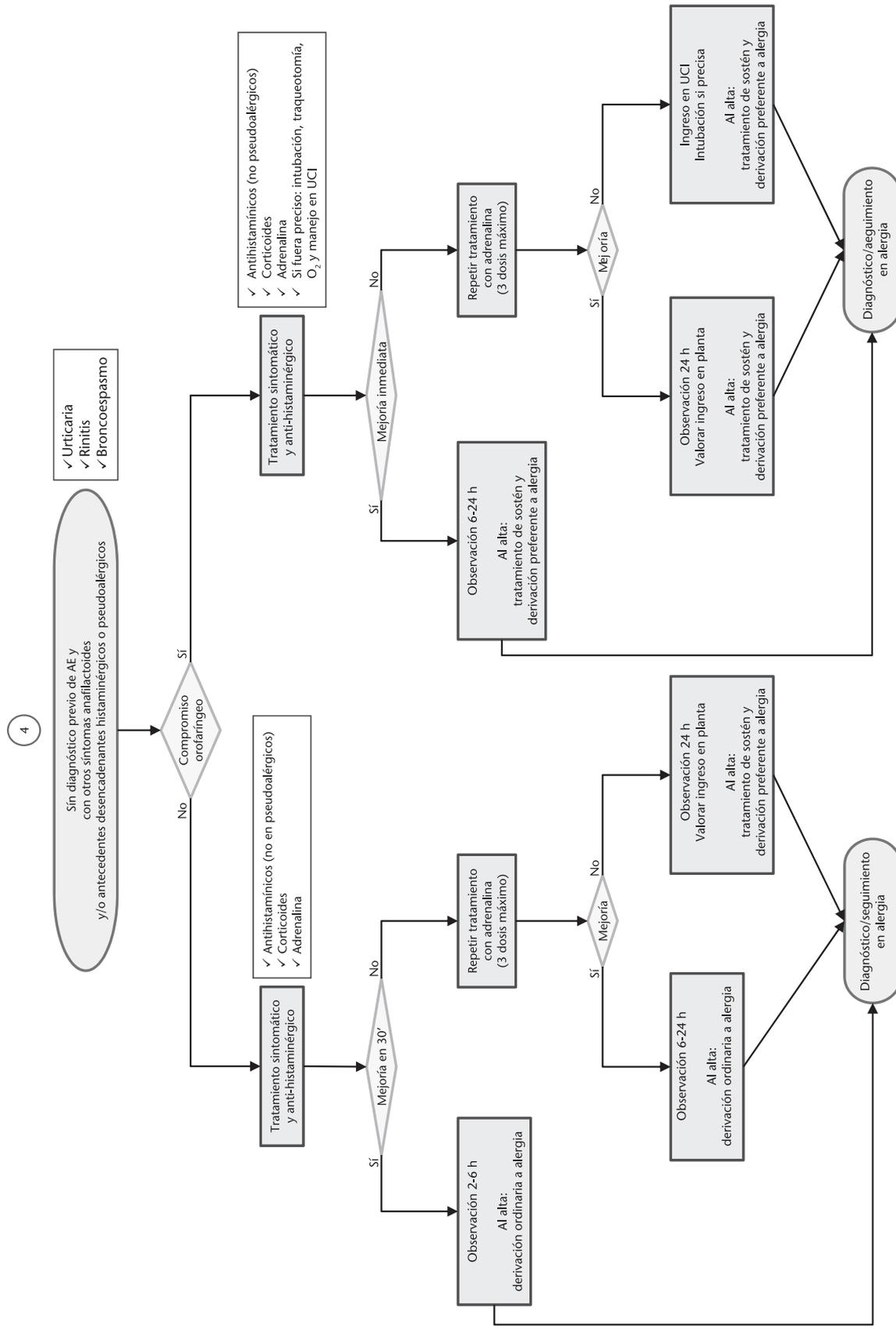
\*Amchafibrin® en AE periférico leve y abdominal leve.  
 \*\*Berinert® (20 U/kg). Se puede administrar una segunda dosis después de 1 h. Es el recomendado en menores de 18 años y mujeres embarazadas.  
 \*\*\*Firazyr (30 mg). Se puede administrar una segunda dosis después de 6 h, y una tercera dosis después de otras 6 h.

Figura 4. Algoritmo del manejo del angioedema (AE) en urgencias: diagnóstico previo de AE bradicinérgico. UCI: unidad de cuidados intensivos.



\*Amchafibrin® en AE periférico leve y abdominal leve.  
 \*\*Berinerq® (20 U/kg). Se puede administrar una segunda dosis después de 1 h. Es el recomendado en menores de 18 años y mujeres embarazadas.  
 \*\*\*Frazyr (30 mg). Se puede administrar una segunda dosis después de 6 h, y una tercera después de otras 6 h.

**Figura 5.** Algoritmo del manejo del angioedema (AE) en urgencias: sin diagnóstico previo y sin síntomas anafilácticos ni desencadenantes histamínicos. UCI: unidad de cuidados intensivos.



**Figura 6.** Algoritmo del manejo del angioedema (AE) en urgencias: sin diagnóstico previo y con síntomas anafilácticos y/o desencadenantes histamínicos. UCI: unidad de cuidados intensivos.

de esta guía, habiéndola considerado de interés científico.

Está previsto presentar la GPC a las Jefaturas de SU 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 UCI.

## Monitorización y/o auditoría

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

- Proporción de pacientes que acuden al SU 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 SU 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 SU con crisis aguda de AE con compromiso orofaríngeo y con diagnóstico previo de AEB que reciben tratamiento antibradicinérgico.

- Proporción de pacientes que acuden al SU con crisis aguda de AE con compromiso orofaríngeo y sin diagnóstico previo de AEB, que no responden a tratamiento antihistaminérgico y que reciben tratamiento antibradicinérgico.

- Proporción de pacientes que acuden al SU con dolor abdominal agudo de intensidad moderada o grave (sin compromiso orofaríngeo) y con diagnóstico previo de AEB que reciben tratamiento antibradicinérgico.

- Proporción de pacientes que acuden al SU 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 SU para medir estos indicadores y comprobar el grado de implementación de la guía.

## Revisión de la guía

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.

## 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 antibradicinérgicos. Por ello, sería aconsejable la realización de ECA que realicen la comparación directa de la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos antibradicinérgicos.

## Bibliografía

- 1 Frigas E, Nzeako UC. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23:217-31.
- 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;37:631-50.
- 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 Nº 2006/01 2007.
- 5 Zingales LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Ciccardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065-70.
- 6 Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:373-88.
- 7 Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161:1153-8.
- 8 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.
- 9 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;147:166-70.
- 10 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. Disponible en: <http://www.aaem.org/em-resources/position-statements/2006/clinical-practice-guidelines>.
- 11 Nzeako UC. Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: A gastroenterology perspective. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4913-21.
- 12 Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379-94.
- 13 Palmer GW, Claman HN. Pregnancy and immunology: selected aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:350-9.
- 14 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;124:129-34.
- 15 Caballero T, Baeza M, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, manage-

- ment, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21:333-47.
- 16 Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med.* 2007;120:987-92.
  - 17 Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Saguer IM, Kreuz W. Acquired C1-inhibitor deficiency - Report of 18 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:513.
  - 18 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;324:106-8.
  - 19 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;126:400-4.
  - 20 Grant NN, Deeb ZE, Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:931-5.
  - 21 Kloth N, Lane AS. ACE inhibitor-induced angioedema: a case report and review of current management. *Crit Care Resusc.* 2011;13:33-7.
  - 22 Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: How to deal with it. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:643-9.
  - 23 Sarkar P, Dhileepan S. Angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: More common than recognized. *Clin Intensive Care.* 2005;16:37-42.
  - 24 European Medicines Agency. Ficha técnica Firazyf. 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).
  - 25 Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1497-503.
  - 26 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:AB1.
  - 27 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;363:532-41.
  - 28 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:A113.
  - 29 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.
  - 30 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:A114.
  - 31 Riedl M. Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:A9.
  - 32 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.
  - 33 Riedl M. Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:AB163.
  - 34 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.
  - 35 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:S100.
  - 36 Bork K. Icatibant, a selective bradykinin-B2 receptor antagonist, in acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB100.
  - 37 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.
  - 38 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.
  - 39 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;25:119-20.
  - 40 Zanichelli A, Badini M, Nataloni I, Montano N, Cicardi M. Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report. *Intern Emerg Med.* 2011;6:279-80.
  - 41 Bright P, Dempster J, Longhurst H. Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:553-4.
  - 42 Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:14.
  - 43 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.
  - 44 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;103:448.
  - 45 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:AB105.
  - 46 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.
  - 47 Pérez 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.
  - 48 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;56:278-82.
  - 49 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;63:913-4.
  - 50 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>.
  - 51 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;124:801-8.
  - 52 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* 2011;66:1604-11.
  - 53 Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005;45:1774-84.
  - 54 Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási 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.
  - 55 Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Allergy* 2008;63:751-7.
  - 56 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;163:1229-35.
  - 57 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.
  - 58 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, pasteurized C1 inhibitor concentrate for the treatment of patients with type I or II hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64:281.
  - 59 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. Transfus Apher Sci.* 2003;29:247-54.
  - 60 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.
  - 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.* 2012;52:100-7.
  - 62 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;13:91-9.
  - 63 Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural his-

- tory of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:44-9.
- 64 Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276:271-6.
- 65 Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:131-7.
- 66 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;21:422-41.
- 67 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;27:346-52.
- 68 Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:120-2.
- 69 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).
- 70 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;363:513-22.
- 71 Zuraw B, Lumry W, Baker J, Levy R, Hurewitz D, White M, et al. Open-label use of nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) (Cinryze®) for the treatment of hereditary angioedema (HAE) attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:A10-A11.
- 72 Riedl M, Baker J, Hurewitz D, Lumry WR, Vegh A, White M, et al. Safety and efficacy of nanofiltered C1 esterase inhibitor (Human) (Cinryze®) for the treatment of laryngeal attacks in subjects with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB233.
- 73 Kalfus I, Tillotson GS, Zuraw B. C1 inhibitor in the treatment of laryngeal attacks of hereditary angioedema (HAE). *Chest.* 2009;136:445.
- 74 Lumry W, Baker J, Davis-Lorton M, Manning M, Craig T, Kalfus I. Open-label use of nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) (Cinryze®) for treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in pediatric subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:A100-A101.
- 75 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>.
- 76 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:AB101.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 Reshef A, Leibovich I. Recombinant C1 inhibitor for acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64:571.
- 80 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;126:821-7.
- 81 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;47:1028-32.
- 82 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).
- 83 Ficha técnica Cetor. 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).
- 84 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;117:904-8.
- 85 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;32:319-24.
- 86 Banta E, Craig TJ. Overview of ecallantide in the treatment of hereditary angioedema types I and II. *Therapy* 2010;7:565-71.
- 87 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;363:523-31.
- 88 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;104:523-9.
- 89 Riedl M, Campion M, Horn PT, Pullman WE. Response time for ecallantide treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:430-6.
- 90 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;120:416-22.
- 91 Sheffer AL, Campion M, Levy RJ, Li HH, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:153-9.
- 92 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.
- 93 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:AB266.
- 94 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.
- 95 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:A36.
- 96 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).
- 97 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:A80.
- 98 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cimchafibrin. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=53940&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
- 99 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.
- 100 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>.
- 101 Majluf-Cruz A, Nieto-Martinez S. Long-term follow up analysis of nadroparin for hereditary angioedema. A preliminary report. *Int Immunopharmacol.* 2011;11:1127-32.
- 102 Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, Yanturali S, Akturk A, Kiyani S. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med.* 2007;33:137-9.
- 103 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.
- 104 Karim MY, Masood A. Fresh-frozen plasma as a treatment for life-threatening ACE-inhibitor angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:370-1.
- 105 Warriar MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavina RG. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:573-5.
- 106 Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: Diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:239-50.
- 107 Grattan CE, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007;157:1116-23.
- 108 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.
- 109 Bowen T, Brosz J, Brosz K, Hebert J, Ritchie B. Management of he-

- editary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:20.
- 110 Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:1.
- 111 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;6:24.
- 112 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;12:257-68.
- 113 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.
- 114 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:AB47.





Sociedad Española de  
Medicina de Urgencias y  
Emergencias



**semesmadrid**  
Tu cuidado es nuestro compromiso