

# Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte II: Manejo y tratamiento

*Clinical practice guidelines: screening, diagnosis and management of acute events and prophylaxis of hereditary angioedema – Part II: Management and treatment*

Óscar Calderón Llosa<sup>1,2</sup>, Danny Roy Muñoz Campos<sup>1,2</sup>, José Ignacio Larco Sousa<sup>1,3</sup>, Erika Arruda-Chaves<sup>1,4</sup>, Enrique Cachay Rojas<sup>1,5</sup>, Javier Rolando Pérez Rojas<sup>1,6</sup>, Edgar Emilio Matos Benavides<sup>1,7</sup>, Jeanett Feliciano Carrillo Bermúdez<sup>1,8</sup>, Mijahil Pavel Cornejo Ortega<sup>1,9</sup>, Eduardo Tapia Risco<sup>1,6</sup>, Gonzalo Deza Ruiz<sup>1,6</sup>, José Enrique Gereda Solari<sup>1,10</sup>, Jorge Arturo Aguilar Segura<sup>1,11</sup>, Liliana Mateo Florián<sup>1,12</sup>, Carlos Enrique Arauco Mejía<sup>6</sup>, Marco Julio García Reynoso<sup>9</sup>, Silvia Vargas Chugo<sup>13</sup>, Isabel Chaw Ortega<sup>14</sup>, Karina Castilla Montes<sup>15</sup>, Carolina Castilla Montes<sup>15</sup>

## RESUMEN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética rara, con una prevalencia aproximada entre 1 por cada 50.000 habitantes, caracterizada por episodios de edemas a nivel subcutáneo y de mucosas (abdominal, genitourinario, respiratoria), siendo potencialmente mortal cuando hay afectación de la laringe. En Perú se estiman 600 pacientes con AEH. El AEH se puede clasificar del siguiente modo: con deficiencia del inhibidor de C1 (tipos I y II), y sin deficiencia del inhibidor de C1 (denominado anteriormente tipo III). El diagnóstico de laboratorio incluye prueba de complemento C4, prueba cuantitativa y cualitativa para inhibidor de C1 esterasa, y estudios genéticos. Existen tratamientos específicos a nivel mundial para crisis agudas y profilaxis en AEH. Sin embargo, en Perú el único tratamiento registrado actualmente es el ecallantide, útil en crisis agudas; además, podemos utilizar tratamientos alternativos como el ácido tranexámico y el danazol. En esta segunda parte de la Guía de Práctica Clínica, presentamos las recomendaciones para el manejo y el tratamiento del AEH.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario, tamizaje, diagnóstico, manejo, profilaxis, guía de práctica clínica.

## ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a genetic rare disease with a prevalence of approximately 1 per 50,000 inhabitants, characterized by episodes of edema at the subcutaneous level and mucous membranes (abdominal, genitourinary, respiratory), being potentially fatal when there is involvement of the larynx. In Peru, there are an estimated 600 patients with HAE. HAE can be classified as follows: with C1 inhibitor deficiency (types I and II), and without C1 inhibitor deficiency (previously called type III). Laboratory diagnosis includes C4 complement test, quantitative and qualitative test for C1 inhibitor esterase, and genetic studies. There are specific treatments worldwide for acute crises and prophylaxis in HAE; in Peru the only currently registered treatment is ecallantide, useful in acute crises; we can also use alternative treatments such as tranexamic acid and danazol. In this second part of the Clinical Practice Guide, we present the recommendations for the management and treatment of HAE.

**Keywords:** Hereditary angioedema, screening, diagnosis, management, prophylaxis, clinical practice guide.

1. Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.
2. Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú.
3. Clínica San Felipe, Lima, Perú.
4. Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica Angloamericana, Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
6. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.
7. Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.
8. Complejo Hospitalario Policía Nacional del Perú (PNP) Luis N. Saenz.
9. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
10. Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.
11. Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica AUNA Delgado, Lima, Perú.
12. Hospital Militar Central, Lima, Perú.
13. Hospital Nacional Hipólito Unánue MINSAL, Lima, Perú.
14. Essalud - Sede Central, Lima, Perú.
15. TSI-LEAN SALUD, Lima, Perú.

Recibido: 29/10/2020; aprobado: 10/12/2020.

Arq Asma Alerg Immunol. 2020;4(4):394-414.

## Manejo y tratamiento del angioedema hereditario (AEH)

### a. Tratamiento y complicaciones

#### Consideraciones generales

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.	A favor fuerte
A: Calidad alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El manejo integral debería considerar el tratamiento de los episodios agudos o crisis, la profilaxis a corto plazo o previa a procedimientos y la profilaxis a largo plazo o de mantenimiento. Tener en cuenta además, que, a futuro, debería considerarse el entrenamiento de pacientes para la autoadministración del tratamiento profiláctico.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Todos los episodios agudos o crisis deberían recibir tratamiento oportuno o lo más pronto posible. Se recomienda que cualquier episodio agudo, que esté afectando o que afecte potencialmente las vías aéreas superiores, sea tratado de forma inmediata y en un establecimiento de salud.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los fármacos recomendados son: – C1-INH (concentrado o recombinante), – Ecallantide, – Acetato de Icatibant.	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda que se considere en forma temprana, la intubación y manejo de las vías aéreas, en los casos de edema progresivo de las vías aéreas superiores o en pacientes con compromiso respiratorio. <b>Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para el manejo de la crisis aguda, en un paciente diagnosticado con AEH, es esencial.</b>	A favor débil

#### Profilaxis a largo plazo

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, al momento de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país.	A favor fuerte

*Profilaxis a largo plazo*

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema"	En caso de encontrarse disponible, el uso profiláctico del concentrado de C1-INH debería ser de 02 (dos) veces por semana y por vía subcutánea, lo cual reduce significativamente la frecuencia de los episodios agudos.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema"	En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres.	A favor débil
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	La terapia con andrógenos puede ser efectiva para la mayoría de los pacientes con AEH, sin embargo, debido a los riesgos potenciales y a los efectos adversos, deberían considerarse cuidadosamente y discutirse con los pacientes, para la toma de la mejor decisión clínica.	A favor débil
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<b>En la terapia profiláctica a largo plazo debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes.</b>	A favor fuerte

*Profilaxis a corto plazo*

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	<b>La profilaxis a corto plazo debería considerarse para todos los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento que sea desencadenante de estrés, con particular énfasis en procedimientos asociados a impactos mecánicos en el tracto aero digestivo.</b>	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se recomienda que la profilaxis a corto plazo debería ser previa al procedimiento y con concentrado de C1-INH, de no encontrarse disponible, se sugiere usar otras alternativas terapéuticas y tener a mano, un producto específico para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH que suelen ser impredecibles.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se sugiere que los pacientes deberían permanecer bajo supervisión médica dos (02) horas después de los procedimientos, para garantizar el manejo adecuado, en caso se suscite un episodio agudo o crisis de AEH en forma imprevista y más aún, cuando no se cuenta con la opción profiláctica adecuada o el tratamiento específico, para el manejo de los episodios agudos.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis sugerida es de 1000 UI de concentrado de C1-INH o una dosis de 20 UI por Kg, pero podría variar de acuerdo a la indicación del médico tratante, no disponible en Perú.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI	La profilaxis a corto plazo a considerar será con el medicamento disponible en el lugar de uso, para el caso particular de Perú: Ácido tranexámico o Danazol.	A favor fuerte

### Episodios agudos o crisis

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicicnina B2: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concentrado de C1-INH (no disponible),</li> <li>– C1-INH recombinante (no disponible),</li> <li>– Ecallantide (disponible),</li> <li>– Acetato de Icatibant (no disponible).</li> </ul>	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si el concentrado o recombinante de C1-INH, Ecallantide o Acetato de Icatibant, no están disponibles, se sugiere usar el plasma tratado con detergente/solvente (SD plasma). <b>Si éste último, tampoco está disponible, entonces se debería usar el Plasma fresco congelado (PFC).</b> No se recomienda emplear antifibrinolíticos (ejem. Ácido tranexámico) o andrógenos (ejem. Danazol) para el tratamiento de los episodios agudos o crisis de AEH, ya que no muestran respuesta efectiva y sólo proveen efectos mínimos, cuando se usa para el tratamiento de episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>Tener en cuenta, que el uso de un antifibrinolítico como el Ácido Tranexámico o un andrógeno como el Danazol, para el tratamiento de episodios agudos o crisis de AEH, sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control.</b> Un tratamiento rápido, con una medicación específica para tratar el episodio agudo, es esencial, para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, al ser las únicas opciones terapéuticas disponibles en el país junto a Ecallantide (disponible desde comienzos de año en el Perú), convierten al Ácido Tranexámico y al Danazol, en una opción a considerar, siempre que no se cuente con el concentrado o recombinante de C1-INH, Acetato de Icatibant o Ecallantide (éste último es exclusivo para AEH tipo I y II).	En contra débil

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>Se recomienda considerar en forma temprana la intubación en los casos de edema progresivo de la vía aérea superior o en pacientes con compromiso respiratorio.</b> Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para tratar la crisis aguda en un paciente con diagnóstico de AEH, es esencial, para garantizar la seguridad y calidad de la atención sanitaria.	A favor débil
C: Calidad baja - “Efficacy of on demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency”	<b>Considerar el uso del Ácido Tranexámico en el manejo de los episodios agudos o crisis, siempre y cuando no se cuente con los medicamentos específicos para el manejo de AEH,</b> dado que éste ha demostrado una reducción en la duración media de las crisis de sólo 7 horas. Considerar que la media de duración de las crisis sin intervención es de 45 horas y con Ácido Tranexámico sólo bajaría la duración a 38 horas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”	<b>Para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH tipo I y II (presentación facial, laríngea o abdominal) se recomienda el uso de Ecallantide,</b> un inhibidor potente de la calicreína, por encontrarse disponible en el país, pero debería considerarse su uso sólo en establecimientos de salud y bajo supervisión.	A favor débil

### Gestantes con AEH

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH	Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación. A la fecha no disponible en el país.	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>El parto vaginal es lo recomendado para las gestantes con AEH,</b> dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda el uso de C1-INH como profilaxis a corto plazo previo a la labor de parto o durante el parto, más aún, si éste resulta ser instrumentado, se debería tener la misma consideración para las cesáreas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	La administración de concentrado de C1-INH (no disponible en el país) durante el embarazo fue generalmente segura y no se asoció con ningún efecto relacionado al tratamiento. En todos los embarazos seguidos hasta el término, se informó el nacimiento de bebés sanos.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	Se sugiere que después de cada infusión de concentrado de C1-INH derivado del plasma (No disponible en el país), se efectúen evaluaciones por lo menos cada 30 días con el especialista, para garantizar la idoneidad del tratamiento.	A favor fuerte

### Menores de 12 años con AEH

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	Para el manejo de episodios agudos o crisis y profilaxis en niños de 8 a 12 años, se sugiere el uso del concentrado de C1-INH derivado del plasma, por ser seguro y poder dosificarse de acuerdo al peso. De momento no disponible en el país.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Una opción de profilaxis a corto plazo segura, a considerarse en pacientes pediátricos a falta de concentrado de C1-INH, sigue siendo el Danazol, se sugiere iniciar la profilaxis 5 días previos al procedimiento y continuar 2 a 3 días post evento, tener en cuenta que no es 100% efectiva.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Para la profilaxis a largo plazo en pacientes pediátricos y en ausencia de concentrado C1-INH, los antifibrinolíticos como el Ácido Tranexámico, son la mejor opción con respecto a los andrógenos, por su perfil de seguridad, sin embargo, su eficacia también está cuestionada, la dosis recomendada es de 40 mg/kg/día.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis de andrógenos necesaria para controlar un episodio agudo de AEH, puede variar, se sugiere utilizar 2,5 mg/kg/día, siempre debería iniciarse con la dosis mínima efectiva, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 200 mg/día. La respuesta suele ser variable, por ello cada caso, debería ser tratado en forma individual y la dosis deberá reajustarse a la necesidad de cada paciente.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	<b>En niños menores de 12 años, en episodios agudos cuando no esté disponible el concentrado de C1-INH o recombinante de C1-INH, los estudios sugieren como opción terapéutica, el uso de Ácido Tranexámico</b> por encontrarse disponible en el país.	A favor débil
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología	De acuerdo a la experiencia, se puede usar el concentrado de C1-INH, C1-INH recombinante y Acetato de Icatibant en niños de 2 años a más y Ecallantide en niños de 12 años a más.	A favor débil

## Complicaciones

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El episodio agudo laríngeo debería ser considerado una emergencia médica prioridad I, debido al curso clínico del AEH, que suele ser impredecible y con un alto potencial de mortalidad asociada, por ello, la precaución debe ser extrema.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>En pacientes pediátricos, se sugiere extremar cuidados, dado que, al tener un menor diámetro en las vías aéreas, la asfixia puede sobrevenir en forma abrupta y complicar el proceso de intubación.</b>	A favor fuerte

## b. Monitoreo y seguimiento del paciente

### Seguimiento

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con medicación profiláctica, debería realizarse el seguimiento y monitoreo, mínimo una (01) vez al año para control con el especialista.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se debería entrenar a los pacientes en la autoadministración de medicamentos para la profilaxis de los episodios agudos o crisis, considerando los fármacos disponibles en el lugar de uso.	A favor fuerte

### Pronóstico

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<b>Para mejorar el pronóstico de los pacientes con AEH, se sugiere mantenerlos informados respecto de cómo identificar los factores estresantes y desencadenantes de sus episodios agudos o crisis, además de la importancia de acudir a tiempo a los establecimientos de salud</b> y que éstos, no sólo cuenten con profesionales de la salud entrenados en el diagnóstico y manejo del AEH sino que también, se cuente con el stock de fármacos específicos para el manejo de las crisis y la profilaxis a corto y largo plazo.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
Buena práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence	Para fines de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, se recomienda la creación de Centros de Referencia y Excelencia para el diagnóstico y manejo del AEH en los sectores público y privado, de modo que se pueda ofrecer y garantizar el acceso al tratamiento específico para todos los pacientes afectados, independiente de su situación socioeconómica.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI/ Libro de Angioedema -Teresa Caballero Molina y Rosario Cabañas Moreno	Otro factor a considerar, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, es la creación de Asociaciones de Pacientes; las cuales tienen como principal función, velar por sus miembros a través de la asistencia a pacientes y familiares, la promoción del conocimiento de la patología, la cooperación, la coordinación y el intercambio de información entre especialistas y pacientes, para facilitar la disponibilidad diagnóstica y terapéutica.	A favor débil

### Desarrollo de preguntas y recomendaciones basadas en evidencia

El angioedema hereditario de acuerdo a la casuística reportada por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, es una enfermedad rara o huérfana, asociada a múltiples desencadenantes como son las infecciones, traumatismos, ingesta de medicamentos (IECAS, anticonceptivos, antidiabéticos del grupo de las gliptinas), estrés dentro de los

más importantes y otros; esta patología genera afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen, no sólo por el potencial mortal que ostenta cuando afecta las vías respiratorias, sino también, por el desconocimiento de sus causas, por parte de los profesionales y la carencia de opciones terapéuticas disponibles en el país.

#### a. Tratamiento y complicaciones

##### 1. Pregunta clínica: ¿Cuál debería ser el manejo terapéutico del paciente con AEH?

Consideraciones generales:

Nivel de evidencia	Evidencia
D: Calidad muy baja - “Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema”	Para optimizar el manejo del AEH, es importante determinar la gravedad de los episodios agudos o crisis, así como la actividad de la enfermedad, el control terapéutico y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluidos los niños.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica y autorizada, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta, en comparación con el tratamiento tardío e inespecífico.

Nivel de evidencia	Evidencia
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	Hay menos evidencia de la eficacia del Ácido Tranexámico; sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el Ácido Tranexámico sea una opción para la profilaxis en niños.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere administración intravenosa y puede necesitar un ajuste de dosis para una máxima eficacia. Aún no disponible en Perú.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”	<b>El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.</b>	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El manejo integral debería considerar el tratamiento de los episodios agudos o crisis, la profilaxis a corto plazo o previa a procedimientos y la profilaxis a largo plazo o de mantenimiento. Tener en cuenta además, que, a futuro, debería considerarse el entrenamiento de pacientes para la autoadministración del tratamiento profiláctico.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Todos los episodios agudos o crisis deberían recibir tratamiento oportuno o lo más pronto posible. Se recomienda que cualquier episodio agudo, que esté afectando o que afecte potencialmente las vías aéreas superiores, sea tratado de forma inmediata y en un establecimiento de salud.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los fármacos recomendados son: <ul style="list-style-type: none"> <li>– C1-INH (concentrado o recombinante),</li> <li>– Ecallantide,</li> <li>– Acetato de Icatibant.</li> </ul>	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda que se considere en forma temprana, la intubación y manejo de las vías aéreas, en los casos de edema progresivo de las vías aéreas superiores o en pacientes con compromiso respiratorio. <b>Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para el manejo de la crisis aguda, en un paciente diagnosticado con AEH, es esencial.</b>	A favor débil

## Profilaxis en AEH

### Profilaxis a largo plazo

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se debe considerar la profilaxis a largo plazo en pacientes sintomáticos, que, pese a un tratamiento optimizado o a demanda, aún presentan episodios agudos de AEH. Además, se debe tener en cuenta la frecuencia en la presentación de los episodios agudos, el nivel de actividad de la enfermedad y la afectación en la calidad de vida de los pacientes.
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research/ B: Calidad moderada - ECA: Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis	Los tratamientos disponibles se pueden dividir en dos grupos, el grupo de medicamentos tradicionales aprobados y el grupo de nuevos productos biológicos. El primero incluye el derivado plasmático de C1-INH, los andrógenos atenuados y los antifibrinolíticos. Entre los nuevos productos biológicos emergentes, está el inhibidor de la calicreína: Lanadelumab, el primer y único producto biológico aprobado por la Agencia Europea de Medicina. Además, Lanadelumab no presenta eventos adversos graves o muerte, aún no disponible en el país.
B: Calidad moderada. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor	Una preparación de C1-INH derivado del plasma, en presentación de inyección subcutánea, dió como resultado, niveles funcionales de actividad de C1-INH, proporcionando una profilaxis efectiva para los episodios agudos o crisis de AEH, de momento dicha presentación subcutánea no está disponible en el país.
D: Calidad muy baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	Los andrógenos atenuados son efectivos en muchos casos, pero están limitados por sus efectos secundarios.
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	Quince (15) estudios de Level of Evidence (LOE) 2 y múltiples estudios de LOE 4 proporcionaron datos sobre la eficacia del uso de andrógenos para profilaxis a largo plazo, confirmando un alto nivel de eficacia profiláctica y mostrando escasos resultados de una respuesta profiláctica deficiente.
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	Los efectos adversos comunes del uso de andrógenos son: aumento de peso, irregularidades menstruales, virilización, cefaleas, mialgias, calambres, cambios de humor, elevaciones en el nivel de la creatina fosfoquinasa, alteración de los resultados de las pruebas de función hepática y del nivel de lípidos en suero. El riesgo de eventos adversos, a menudo se correlacionó con la dosis y/o duración del tratamiento. Los casos raros de adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, asociados con el uso de andrógenos a largo plazo, a menudo, no mostraron cambios sustanciales en los resultados de las pruebas de función hepática.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	Hay menos evidencia de la eficacia del Ácido Tranexámico, sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el Ácido Tranexámico sea una opción, para la profilaxis en niños.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere para su administración, un ajuste de dosis para una mejor eficacia, además, no se encuentra disponible en el Perú.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada, debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, al momento de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En caso de encontrarse disponible, el uso profiláctico del concentrado de C1-INH debería ser de 02 (dos) veces por semana y por vía subcutánea, lo cual reduce significativamente la frecuencia de los episodios agudos.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres.	A favor débil
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	La terapia con andrógenos puede ser efectiva para la mayoría de los pacientes con AEH, sin embargo, debido a los riesgos potenciales y a los efectos adversos, deberían considerarse cuidadosamente y discutirse con los pacientes, para la toma de la mejor decisión clínica.	A favor débil
B: Calidad moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<b>En la terapia profiláctica a largo plazo, debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes.</b>	A favor fuerte

### Profilaxis a corto plazo

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a corto plazo se administra con el objetivo de prevenir los episodios agudos de AEH en pacientes que necesitan someterse a procedimientos invasivos, los cuales tienen el potencial de actuar como desencadenantes de las crisis y son los que se listan a continuación: la atención dental, la cirugía, los exámenes endoscópicos, la fibrobroncoscopia, el parto y otras situaciones estresantes. Sin embargo, no existen estudios que comprueben la eficacia de la profilaxis a corto plazo, en procedimientos altamente invasivos y de alto riesgo.
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Hay que tener en cuenta, que los episodios agudos o crisis de AEH pueden ocurrir, a pesar de haber indicado y brindado la profilaxis adecuada previa al procedimiento, por esta razón, el tratamiento específico debe estar siempre disponible, en caso se susciten episodios impredecibles. Lo fármaco de elección para estos casos, es el concentrado de C1-INH, pero se puede usar cualquiera de los fármacos destinados para este fin y que se encuentre disponible.

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Tener en cuenta que la profilaxis a corto plazo también debe contemplar los edemas asociados a procedimientos generadores de impacto mecánico; los mismos que suelen manifestarse dentro de las primeras 48 horas: el 50% de los edemas se manifiestan en las primeras 10 horas y el 75% dentro de las 24 a 48 horas. Asimismo, después de una extracción dental sin profilaxis a corto plazo, el 33% suele desarrollar angioedema local.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	<b>La profilaxis a corto plazo debería considerarse, para todos los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento que sea desencadenante de estrés, con particular énfasis en procedimientos asociados a impactos mecánicos en el tracto aero digestivo.</b>	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se recomienda que la profilaxis a corto plazo debería ser previa al procedimiento y con concentrado de C1-INH, de no encontrarse disponible, se sugiere usar otras alternativas terapéuticas y tener a mano, un producto específico para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH que suelen ser impredecibles.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se sugiere que los pacientes, deberían permanecer bajo supervisión médica dos (02) horas después de los procedimientos, para garantizar el manejo adecuado, en caso se suscite un episodio agudo o crisis de AEH en forma imprevista y más aún, cuando no se cuenta con la opción profiláctica adecuada o el tratamiento específico, para el manejo de los episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis sugerida es de 1000 UI de concentrado de C1-INH o una dosis de 20 UI por Kg, pero podría variar de acuerdo a la indicación del médico tratante, no disponible en Perú.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI	<b>La profilaxis a corto plazo a considerar será con el medicamento disponible en el lugar de uso, para el caso particular de Perú: Ácido tranexámico o Danazol.</b>	A favor fuerte

### Episodio agudos o crisis de AEH

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los medicamentos para episodios agudos o crisis de AEH, son: el concentrado de C1-INH y el C1-INH recombinante, de no estar disponibles en el país, se sugiere utilizar las alternativas: Inhibidor de la calicreína (Ecallantide) o Antagonista del receptor 2 de bradicinina (Acetato de Icatibant).

Nivel de evidencia	Evidencia
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	El concentrado y el recombinante de C1-INH son beneficiosos, pero requieren de administración por vía parenteral, por lo cual, pueden necesitar un reajuste de la dosis, para lograr una máxima eficacia. Aún no se encuentran disponibles en el Perú.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	El tratamiento para el episodio agudo o crisis de AEH, debido a la deficiencia de C1-INH, está disponible hace 10 años y ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes. Se observa que mantiene una buena respuesta terapéutica, en el tratamiento a repetición, además, el efecto se mantiene y no decrece con el pasar del tiempo.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	C1-INH recombinante se asoció a anafilaxia en un sólo voluntario alérgico a los conejos, no se ha reportado anafilaxia en aquellos pacientes que no son alérgicos; a pesar de que en algunos de ellos presentaban sensibilización IgE mediada a las proteínas de leche de conejo.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	El Acetato de Icatibant está asociado con una alta incidencia de reacción local, pero no se observa la presencia de efectos sistémicos.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Ecallantide, al ser un fármaco que actúa como inhibidor potente de la calicreína, debe ser empleado para el manejo de episodios agudos o crisis de angioedema mediado por bradicinina; registra más estudios y experiencia en AEH tipo I y II, no debe ser usado en pacientes menores de 12 años, además, se debe considerar su uso, sólo en establecimientos de salud con capacidad de manejar un cuadro de anafilaxia, dado que el 3% de pacientes ha presentado episodios de reacciones anafilactoides, por ello debe administrarse, bajo estricta supervisión por profesionales de la salud.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	Los estudios han demostrado, que todas las terapias son bien toleradas y presentan bajo riesgo de eventos adversos graves durante su administración; siempre que se sigan, las indicaciones señaladas por cada laboratorio.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (Concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicinina B2: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concentrado de C1-INh (no disponible),</li> <li>– C1-INH recombinante (no disponible),</li> <li>– Ecallantide (disponible),</li> <li>– Acetato de Icatibant (no disponible).</li> </ul>	A favor débil

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si el concentrado o recombinante de C1-INH, Ecallantide o Acetato de Icatibant, no están disponibles, se sugiere usar el plasma tratado con detergente/solvente (SD plasma). <b>Si éste último, tampoco está disponible, entonces se debería usar el Plasma fresco congelado (PFC).</b> No se recomienda emplear antifibrinolíticos (ejem. Ácido tranexámico) o andrógenos (ejem. Danazol) para el tratamiento de los episodios agudos o crisis de AEH, ya que no muestran respuesta efectiva y sólo proveen efectos mínimos, cuando se usa para el tratamiento de episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>Tener en cuenta que el uso de un antifibrinolítico como el Ácido Tranexámico o un andrógeno como el Danazol, para el tratamiento de episodios agudos o crisis de AEH, sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control.</b> Un tratamiento rápido, con una medicación específica para tratar el episodio agudo, es esencial, para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, al ser las únicas opciones terapéuticas disponibles en el país junto a Ecallantide (disponible desde comienzos de año en el Perú), convierten al Ácido Tranexámico y al Danazol, en una opción a considerar, siempre que no se cuente con el concentrado o recombinante de C1-INH, Acetato de Icatibant o Ecallantide (éste último es exclusivo para AEH tipo I y II).	En contra débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>Se recomienda considerar en forma temprana, la intubación en los casos de edema progresivo de la vía aérea superior o en pacientes con compromiso respiratorio.</b> Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para tratar la crisis aguda en un paciente con diagnóstico de AEH, es esencial, para garantizar la seguridad y calidad de la atención sanitaria.	A favor débil
C: Calidad baja - "Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency"	<b>Considerar el uso del Ácido Tranexámico, en el manejo de los episodios agudos o crisis, siempre y cuando, no se cuente con los medicamentos específicos para el manejo de AEH,</b> dado que éste, ha demostrado una reducción en la duración media de las crisis de sólo 7 horas. Considerar que la media de duración de las crisis sin intervención es de 45 horas y con Ácido Tranexámico sólo bajaría la duración a 38 horas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	<b>Para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH tipo I y II (presentación facial, laríngea o abdominal) se recomienda el uso de Ecallantide,</b> un inhibidor potente de la calicreína, por encontrarse disponible en el país, pero debería considerarse su uso sólo en establecimientos de salud y bajo supervisión.	A favor débil

## Gestantes con AEH

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH	Las pautas de consenso recomiendan el concentrado de C1-INH derivado del plasma, como tratamiento de primera línea en mujeres embarazadas con AEH, en dosis que iban de 500 a 3000 UI. Las infusiones se administraron, durante los tres trimestres y con mayor frecuencia en el tercer trimestre; obteniendo resultados favorables tanto para la madre como para el feto.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2017 revision and update	Aunque el trauma mecánico y el estrés son conocidos desencadenantes de los episodios agudos de AEH, pocas mujeres en labor de parto y durante el parto, han desarrollado crisis durante el proceso de parto natural no complicado o no instrumentado. Sin embargo, se observa una relación entre la aparición de crisis en el parto, cuando la paciente ha presentado episodios agudos en el tercer trimestre.
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	El aumento de los niveles de estrógenos durante el embarazo, pueden exacerbar las crisis de AEH.
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	El uso de concentrado C1-INH derivado del plasma, no registra efectos adversos en la madre y el feto.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH	Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación. A la fecha no disponible en el país.	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>El parto vaginal es lo recomendado para las gestantes con AEH</b> , dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda el uso de C1-INH como profilaxis a corto plazo previo a la labor de parto o durante el parto, más aún, si éste resulta ser instrumentado, se debería tener la misma consideración para las cesáreas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	La administración de concentrado de C1-INH (no disponible en el país) durante el embarazo, fue generalmente segura y no se asoció con ningún efecto relacionado al tratamiento. En todos los embarazos seguidos hasta el término, se informó el nacimiento de bebés sanos.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	Se sugiere que después de cada infusión de concentrado de C1-INH derivado del plasma (no disponible en el país), se efectúen evaluaciones por lo menos cada 30 días con el especialista, para garantizar la idoneidad del tratamiento.	A favor fuerte

### Menores de 12 años con AEH

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	El tratamiento del AEH en pacientes pediátricos puede ser particularmente desafiante, dada la falta general de medicamentos aprobados para niños pequeños con AEH. Varias terapias nuevas han estado disponibles durante los últimos años, pero casi ninguna está indicada oficialmente para su uso en niños menores de 12 años.
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	El concentrado de C1-INH derivado del plasma y C1-INH recombinante, están aprobados en la Unión Europea, para el tratamiento a demanda de AEH en pacientes de todas las edades, incluidos niños ≤12 años de edad. En los Estados Unidos, el concentrado de C1-INH está aprobado para el tratamiento a demanda en pacientes de ≥12 años, sin embargo, la experiencia de la Unión Europea, con su uso en niños durante más de 20 años, sugiere que el concentrado de C1-INH (no disponible en el país), se puede usar de manera segura en este grupo de edad, de 8 a 12 años. Además, se dosifica por peso, lo cual lo hace útil para este grupo etario.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los andrógenos como el Danazol, suelen presentar múltiples efectos secundarios (virilización, desordenes menstruales e incluso amenorrea, hirsutismo, aumento de peso, cefalea, mialgia, depresión y acné), además de interferir, con el crecimiento y el proceso de maduración natural; por otro lado, de ser indicados como una opción terapéutica de profilaxis a largo plazo, requieren de una vigilancia imperativa, además, se debería monitorear al paciente, con exámenes de laboratorio en sangre y orina por lo menos cada 06 meses y una (01) ecografía hepática al año, para garantizar su seguridad.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.	El Ácido Tranexámico es la opción a considerar para la profilaxis a corto plazo en niños, siempre que no esté disponible en el lugar de uso, el medicamento de primera línea (concentrado de C1-INH).

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	Para el manejo de episodios agudos o crisis y profilaxis en niños de 8 a 12 años, se sugiere el uso del concentrado de C1-INH derivado del plasma, por ser seguro y poder dosificarse de acuerdo al peso. De momento no disponible en el país.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Una opción de profilaxis a corto plazo segura, a considerarse en pacientes pediátricos a falta de concentrado de C1-INH, sigue siendo el Danazol, se sugiere iniciar la profilaxis 5 días previos al procedimiento y continuar 2 a 3 días post evento, tener en cuenta que no es 100% efectiva.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Para la profilaxis a largo plazo en pacientes pediátricos y en ausencia de concentrado C1-INH, los antifibrinolíticos como el Ácido Tranexámico, son la mejor opción con respecto a los andrógenos, por su perfil de seguridad, sin embargo, su eficacia también está cuestionada, la dosis recomendada es de 40 mg/kg/día.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis de andrógenos necesaria para controlar un episodio agudo de AEH puede variar, se sugiere utilizar 2,5 mg/kg/día, siempre debería iniciarse con la dosis mínima efectiva, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 200 mg/día. La respuesta suele ser variable, por ello cada caso debería ser tratado en forma individual y la dosis deberá reajustarse a la necesidad de cada paciente.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	<b>En niños menores de 12 años, en episodios agudos cuando no esté disponible el concentrado de C1-INH o recombinante de C1-INH, los estudios sugieren como opción terapéutica el uso de Ácido Tranexámico</b> por encontrarse disponible en el país.	A favor débil
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología	De acuerdo a la experiencia, se puede usar el concentrado de C1-INH, C1-INH recombinante y Acetato de Icatibant en niños de 2 años a más y Ecallantide en niños de 12 años a más.	A favor débil

## 2. Pregunta clínica: ¿Cuáles son las principales complicaciones que presentan los pacientes con AEH durante los episodio agudos o crisis?

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Entre las principales complicaciones documentadas se encuentran las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Los episodios agudos o crisis que afectan la vía aérea superior pueden resultar en asfixia.</li> <li>– Los episodios agudos o crisis que afectan la mucosa gastrointestinal son intensamente dolorosos y causan incapacidad temporal.</li> <li>– Los episodios agudos o crisis que afectan los miembros inferiores o superiores, particularmente en las zonas más distales, a repetición, podrían resultar en un deterioro de la función y generar incapacidad temporal.</li> <li>– Hay riesgo de que el primer episodio agudo o crisis de AEH pueda afectar las vías aéreas y ser fatal; esto, debido al riesgo de sofocación que genera la inflamación progresiva que se presenta en la vía aérea superior, más aún, si el paciente durante la crisis se autoadministra la medicación no específica y además, no acude a la emergencia de un establecimiento de salud.</li> </ul>

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El episodio agudo laríngeo debería ser considerado una emergencia médica prioridad I, debido al curso clínico del AEH, que suele ser impredecible y con un alto potencial de mortalidad asociada, por ello, la precaución debe ser extrema.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<b>En pacientes pediátricos se sugiere extremar cuidados, dado que, al tener un menor diámetro en las vías aéreas, la asfixia puede sobrevenir en forma abrupta y complicar el proceso de intubación.</b>	A favor fuerte

**b. Monitoreo y seguimiento del paciente**

**3. Pregunta clínica: ¿Cómo debería ser el seguimiento del paciente con AEH?**

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La bibliografía señala, que los países que cuentan con opciones terapéuticas disponibles para la autoadministración del tratamiento profiláctico; logran controlar y espaciar en forma más efectiva la aparición de los episodios agudos o crisis en los pacientes con AEH; lo cual sumado, a un seguimiento y monitoreo con el médico tratante, por lo menos una (01) vez al año, para garantizar un adecuado control en el tratamiento del AEH.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con medicación profiláctica, debería realizarse el seguimiento y monitoreo, mínimo una (01) vez al año para control con el especialista.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se debería entrenar a los pacientes en la autoadministración de medicamentos para la profilaxis de los episodios agudos o crisis, considerando los fármacos disponibles en el lugar de uso.	A favor fuerte

#### 4. Pregunta clínica: ¿Cuál es el pronóstico del paciente con AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El AEH es una enfermedad poco conocida y sub-diagnosticada, por ello, los pacientes no son tratados en forma específica, situación que eleva la tasa de mortalidad por asfixia entre un 25% y 40%, debido a la probabilidad de sufrir un episodio agudo de angioedema laríngeo que no responda al tratamiento convencional. El angioedema intestinal es otra presentación importante, que eleva la morbilidad de esta patología, esto debido al periodo extenso entre la presentación de los síntomas, el diagnóstico y el acceso al tratamiento específico; por eso es importante señalar que la recurrencia de los episodios agudos afectan la calidad de vida de los pacientes y la de sus familiares. Estos pacientes suelen visitar en promedio 4.4 médicos antes de ser diagnosticados correctamente y el 65% son sub-diagnosticados o simplemente ignorados.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El AEH Tipo I y II pueden ser potencialmente mortales y su pronóstico va depender de muchas variables como son: el diagnóstico temprano y oportuno, la dificultad para acceder a un tratamiento adecuado o específico, el estar informado respecto de los factores estresantes y desencadenantes de los episodios agudos y contar con entrenamiento para la autoadministración del tratamiento durante la crisis; sin duda, son características que marcan la diferencia entre la vida y la muerte, ya que sin la terapia adecuada, el primer episodio agudo o crisis de AEH podría afectar las vía aérea y llegar a ser mortal, incluso con el tratamiento apropiado, pero desconociendo la causa o desencadenante, no hay garantía de que no ocurrirá un nuevo evento o crisis.
Buena práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence	Para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, la Red Europea Global de Alergia y Asma, y HAE-International (HAEi), organismo global para los grupos de pacientes con AEH del mundo, han lanzado su programa conjunto ACARE: Centro de Referencia y Excelencia de Angioedema, que contempla la creación de Centros de Excelencia para el Diagnóstico, Manejo e Investigación del AEH, proponiendo que los pacientes con AEH o sospechosos clínicos, puedan acceder a una atención sanitaria estandarizada, que cumpla con los criterios señalados en las Guías Internacionales, aprobadas por la organización, a fin de garantizar la calidad y seguridad en el manejo.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	<b>Para mejorar el pronóstico de los pacientes con AEH, se sugiere mantenerlos informados respecto de cómo identificar los factores estresantes y desencadenantes, de sus episodios agudos o crisis además de la importancia de acudir a tiempo a los establecimientos de salud</b> y que éstos, no sólo cuenten con profesionales de la salud entrenados en el diagnóstico y manejo del AEH sino que también, se cuente con el stock de fármacos específicos para el manejo de las crisis y la profilaxis a corto y largo plazo.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
Buena práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence	Para fines de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, se recomienda la creación de Centros de Referencia y Excelencia para el diagnóstico y manejo del AEH en los sectores público y privado, de modo que se pueda ofrecer y garantizar el acceso al tratamiento específico para todos los pacientes afectados, independiente de su situación socioeconómica.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI/Libro de Angioedema - Teresa Caballero Molina y Rosario Cabañas Moreno	Otro factor a considerar, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, es la creación de Asociaciones de Pacientes; las cuales tienen como principal función, velar por sus miembros a través de la asistencia a pacientes y familiares, la promoción del conocimiento de la patología, la cooperación, la coordinación y el intercambio de información entre especialistas y pacientes, para facilitar la disponibilidad diagnóstica y terapéutica.	A favor débil

**Referencias**

- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir Esp*. 2014 Feb;92(2):82-8. Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002.
- Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015;6:115-23. <https://doi.org/10.2147/JBM.S66825>.
- Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e310. doi: 10.6061/clinics/2018/e310.
- Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 4;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5.
- Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):207-18. doi: 10.1007/s12016-018-8684-1.
- Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 4;4:212. doi: 10.3389/fmed.2017.00212.
- Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 12;4:245. doi: 10.3389/fmed.2017.00245.
- Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wuillemin WA, Edelman J, Williams-Herman D, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017 May 1;38(3):216-21. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038.
- Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):557-70. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.003.
- Bouillet L, Defendi F, Hardy G, Cesbron JY, Boccon-Gibod I, Deroux A, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med*. 2019 Jan;48(1 Pt 1):55-62. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.015.
- Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2015 Dec;70(12):1553-8. doi: 10.1111/all.12731.
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-96. doi: 10.1111/all.13384.
- Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 23;376(8):717-28. doi: 10.1056/NEJMoa1605767.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1131-40. doi: 10.1056/NEJMoa1613627.
- Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019 Oct 2;8:212605. doi: 10.7573/dic.212605. Erratum in: *Drugs Context*. 2019 Dec 30;8: PMID: 31645881; PMCID: PMC6788388.
- Betschel S, Avilla E, Kanani A, Kastner M, Keith P, Binkley K, et al. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):310-7.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056.
- Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with Intravenous Plasma-Derived C1-Inhibitor in Pregnant Women with Hereditary Angioedema: A Systematic Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1875-80.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.009.

18. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Apr;114(4):281-288.e7. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.003.
19. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Sep;26(6):537-44. doi: 10.1111/pai.12425.
20. Maurer M, Aberer W, Agondi R, Al-Ahmad M, Al-Nesf MA, Ansotegui I, et al. Definition, aims, and implementation of GA2 LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence. *Allergy.* 2020 Aug;75(8):2115-23. doi: 10.1111/all.14293.
21. Caballero MT, Cabañas RM. Angioedema. 1ª ed. España: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2016. p. 11-12.

---

No se declararon conflictos de interés asociados a la publicación de este artículo.

Autor correspondiente:  
Óscar Calderón Llosa  
E-mail: oscarcalderonll@gmail.com