



Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte I: Enfoque diagnóstico

Clinical practice guidelines: screening, diagnosis and management of acute events and prophylaxis of hereditary angioedema – Part I: Diagnostic approach

Óscar Calderón Llosa^{1,2}, Danny Roy Muñoz Campos^{1,2}, José Ignacio Larco Sousa^{1,3}, Erika Arruda-Chaves^{1,4}, Enrique Cachay Rojas^{1,5}, Javier Rolando Pérez Rojas^{1,6}, Edgar Emilio Matos Benavides^{1,7}, Jeanett Feliciano Carrillo Bermúdez^{1,8}, Mijahil Pavel Cornejo Ortega^{1,9}, Eduardo Tapia Risco^{1,6}, Gonzalo Deza Ruiz^{1,6}, José Enrique Gereda Solari^{1,10}, Jorge Arturo Aguilar Segura^{1,11}, Liliana Mateo Florián^{1,12}, Carlos Enrique Arauco Mejía⁶, Marco Julio García Reynoso⁹, Silvia Vargas Chugo¹³, Isabel Chaw Ortega¹⁴, Karina Castilla Montes¹⁵, Carolina Castilla Montes¹⁵

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.

En esta primera parte de la Guía de Práctica Clínica, presentamos las recomendaciones para el enfoque diagnóstico del AEH.

Palabras clave: Angioedema hereditario, tamizaje, diagnóstico, 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 tests for C1 inhibitor esterase, and genetic studies. In this first part of the Clinical Practice Guide, we present the recommendations for the diagnostic approach of HAE.

Keywords: Hereditary angioedema, screening, diagnosis, 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):382-93.

Lista completa de recomendaciones

a. Factores de riesgo y prevención

Pruebas de tamizaje

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	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deberían ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio: – C1-INH cuantitativo y actividad funcional. – C4 complemento.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con clínica sugestiva de AEH pero sin historia familiar, se sugiere el estudio genético de estar disponible o las pruebas de laboratorio.	A favor fuerte

b. Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

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	Sugerimos realizar una anamnesis amplia, basada en investigar la sintomatología en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos: cutáneos, subcutáneos, mucosos, submucosos y viscerales; historia de dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y ausencia de prurito.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes pediátricos, al igual que los adultos la anamnesis es fundamental, junto con la historia clínica familiar, debemos prestar atención al signo prodromico de eritema marginado, presente en niños.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool	Síntomas frecuentes: – Angioedema. – Angioedema recurrente. – Ausencia de urticaria. – Predominante en sexo femenino. – Dolor/inflamación abdominal recurrente en el pasado. – Antecedentes familiares de AEH. – Ausencia de respuesta a la terapia tradicional para el angioedema.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients	Tener en consideración, que en pacientes pediátricos, el inicio promedio de los síntomas, puede oscilar entre 4 y 12 años.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Prestar particular atención a la relación ingesta de estrógenos, con aparición de episodios agudos en pacientes de sexo femenino.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El diagnóstico de AEH se sospecha, cuando el paciente presenta un (01) criterio clínico más un (01) criterio bioquímico o apoyo al diagnóstico.	A favor fuerte

Diagnósticos diferenciales

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	Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos), por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradicinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínico, corticoide, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema.	A favor fuerte

Apoyo al diagnóstico

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	Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Se recomienda el análisis o estudio genético para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen <i>SERPING1</i> . Las pruebas genéticas, pueden ser importantes en los casos de mosaicismos, para permitir un asesoramiento genético correcto.	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	Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento está anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II. Los resultados anormales deberían ser confirmados.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Dado que existen mutaciones de novo, se recomienda evaluar profundamente a los pacientes con sintomatología y clínica sugerente de AEH, pese a la ausencia de un contexto familiar o déficit hereditario de C1-INH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En el caso de las gestantes, las mediciones de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de C4 complemento, suelen decrecer durante el embarazo en mujeres saludables y vuelven a la normalidad después del parto; por lo tanto, hay que tomar con cautela los resultados y repetirlos después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda medir el nivel de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de medir el nivel de C4 complemento, en todos los niños con episodios de angioedema recurrente sin urticaria.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Las pruebas genéticas aumentan la confiabilidad del diagnóstico en niños y pueden ser útiles, en casos en los cuales, las mediciones bioquímicas no son concluyentes y la mutación genética de los padres conocida.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Toda prueba temprana del complemento, realizada en descendientes de pacientes con AEH tipo I/II, debería ser repetida después de la edad de 1 año de vida.	A favor fuerte

Desarrollo de preguntas y recomendaciones basadas en evidencia

El AEH 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. Factores de riesgo y prevención

1. Pregunta clínica: ¿A quién se debería realizar las pruebas de tamizaje? y ¿qué pruebas deberían emplearse para los casos sospechosos 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	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deben ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio en forma oportuna: C1-INH cuantitativo y su actividad funcional. C4 complemento.
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas.
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica C1-INH, llamado <i>SERPING1</i> , ubicado en el cromosoma 11. La mutación causal, se hereda de uno de los padres o puede aparecer de novo en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar, no se debe excluir un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico diferencial de AEH.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El análisis del gen <i>SERPING1</i> , puede ser útil en casos de diagnóstico no definido o para propósitos de investigación. Este estudio también resulta útil cuando existe discrepancia entre la clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio, se usa también en recién nacidos, infantes y otros casos específicos, como en pacientes con inicio tardío de la enfermedad o sin historia familiar de 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	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deberían ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio: – C1-INH cuantitativo y actividad funcional. – C4 complemento.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con clínica sugestiva de AEH, pero sin, historia familiar se sugiere el estudio genético de estar disponible o las pruebas de laboratorio.	A favor fuerte

b. Diagnóstico**2. Pregunta clínica: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del AEH?**

Nivel de evidencia	Evidencia
C: Calidad baja - Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La ubicación de las zonas, donde los episodios agudos o crisis de AEH son más frecuentes: periféricos cutáneos (46%), abdominales (34%), múltiples (12%), faciales (5%) y laríngeos (3%).
C: Calidad baja - Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La gravedad de los episodios agudos o crisis de AEH por presentación, suelen ser: moderada (48%), leve (28%) y severa (24%).
C: Calidad baja - Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La duración media de los episodios agudos o crisis de AEH, manejadas con terapias específicas es de 10 h, mientras que sin tratamiento es de 45 h.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El inicio de la sintomatología suele ser en la infancia o adolescencia, aunque podría comenzar a cualquier edad (existe el caso documentado en un varón de 04 meses de edad con AEH), usualmente, se presenta a los 12 años en promedio y progresa con el tiempo.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Entre los síntomas y signos más evidentes, se encuentran la inflamación de los tejidos en general y de las vías aéreas superiores (edema laríngeo), dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y falta de respuesta a tratamiento convencional con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El edema subcutáneo es el signo más común y temprano en los pacientes con AEH. El eritema marginado es el signo prodromico más frecuente en niños, siendo confundido frecuentemente con cuadros de urticaria.
A: Calidad alta - Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool	Nueve expertos participaron en el estudio Delphi: De 08 síntomas y signos específicos de pacientes con AEH identificados, 03 síntomas y signos alcanzaron consenso: (1) ausencia de urticaria, (2) dolor abdominal recurrente/hinchazón, y (3) falta de respuesta a la terapia dirigida a alérgicos. El estudio retrospectivo incluyó 107 pacientes (n = 66 con AEH; n = 41 sin AEH). Los pacientes con AEH tenían mayor probabilidad de tener antecedentes familiares de AEH (71%; P <.0001), angioedema recurrente previo (96%; P <.002) y dolor abdominal recurrente previo (77%; P <.0001), y sólo el 6% respondió a tratamientos de alergia (P <.0001). La herramienta empleada: AEH-RT tenía un 98% de sensibilidad y especificidad.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Las zonas afectadas con mayor frecuencia, son: cara o rostro, extremidades, genitales, orofaringe, laringe y sistema digestivo. Sin embargo, pueden ocurrir manifestaciones clínicas como: cefaleas intensas generadas por edema cerebral, retención urinaria y pancreatitis aguda.

Nivel de evidencia	Evidencia
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	La frecuencia y severidad de las manifestaciones clínicas descritas varían entre los individuos; se ha reportado que sólo el 5% de los pacientes con AEH son asintomáticos y el 25%, desarrollan sintomatología esporádica; asimismo, los estudios refieren que el edema laríngeo con respecto a otros edemas, tiene una ocurrencia del 1%, sin embargo, más del 50% de los pacientes con AEH, lo han experimentado.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Durante la adolescencia, los pacientes experimentan un incremento sustancial en la actividad de la enfermedad, con particular énfasis en pacientes del sexo femenino, debido a la menstruación o al uso de anticonceptivos con estrógenos. Se puede observar, además, la presencia de hematomas, ocasionalmente en las zonas afectadas por el angioedema, sin embargo, lo que llama la atención particularmente, es la relación de ingesta de estrógenos y la presentación del episodio agudo.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<p>Criterios diagnósticos:</p> <p>I. Criterios clínicos primarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> Angioedema subcutáneo no inflamatorio que dura más de 12 horas. Dolor abdominal con etiología no específica que duras más de 6 horas. Edema laríngeo. <p>II. Criterios clínicos secundarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> Historia familiar de AEH. <p>III. Criterios bioquímicos o de apoyo al diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> Deficiencia cuantitativa de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas). Deficiencia funcional de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas). Mutación en el gen que codifica C1-INH-<i>SERPING1</i>.

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	Sugerimos realizar una anamnesis amplia, basada en investigar la sintomatología en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos: cutáneos, subcutáneos, mucosos, submucosos y viscerales; historia de dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y ausencia de prurito.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes pediátricos, al igual que los adultos la anamnesis es fundamental, junto con la historia clínica familiar, debemos prestar atención al signo prodrómico de eritema marginado, presente en niños.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool	<p>Síntomas frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Angioedema. – Angioedema recurrente. – Ausencia de urticaria. – Predominante en sexo femenino. – Dolor /inflamación abdominal recurrente en el pasado. – Antecedentes familiares de AEH. – Ausencia de respuesta a la terapia. tradicional para el angioedema. 	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients	Tener en consideración, que en pacientes pediátricos, el inicio promedio de los síntomas puede oscilar entre 4 y 12 años.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Prestar particular atención a la relación ingesta de estrógenos, con aparición del episodio agudo en pacientes de sexo femenino.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El diagnóstico de AEH se sospecha, cuando el paciente presenta un (01) criterio clínico más un (01) criterio bioquímico o apoyo al diagnóstico.	A favor fuerte

3. Pregunta clínica: ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
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	El diagnóstico diferencial del AEH, inicia con conocer y reconocer las diferencias entre los compuestos mediadores del edema: <ul style="list-style-type: none"> – Angioedemas mediados por bradiginina. – Angioedemas mediados por histamina.
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	<p>Angioedemas mediados por bradiginina:</p> <p>AEA-C1-INH (Angioedema Adquirido debido a la deficiencia de C1-INH): Es menos frecuente y presenta síntomas similares que el AEH tipo I y II. En las pruebas de laboratorio los valores cuantitativos y funcionales del C1-INH, y C4 complemento son indistinguibles del AEH tipo I (disminuidos). Suele empezar a una edad más tardía, en presencia de enfermedades subyacentes como linfomas o gammapatía monoclonal benigna, los síntomas constitucionales o síntomas B, muestran frecuentemente niveles de C1q disminuidos. Se debe realizar mediciones de C1q, para investigar pacientes con sospecha de AEA-C1-INH, especialmente los casos con inicio de episodios de angioedema después de los 40 años y sin antecedentes familiares. C1q es casi siempre normal en AEH. C1q es bajo en el 75% de pacientes con AEA-C1-INH. C1q puede ser normal en AEA-C1-INH especialmente en pacientes que toman andrógenos anabólicos. Muchos pacientes con AEA-C1-INH tienen autoanticuerpos que inactivan el C1-INH.</p>

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	<p>Angioedemas mediados por bradichinina: AEH- C1n- INH (AEH con niveles de C1-INH normales o debido a mutaciones genéticas): comparten algunas características clínicas y opciones terapéuticas con el AEH tipo I y II son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) AEH-FXII: con mutación en el gen F12. 2) AEH-AGPT1: con mutación en el gen de la Angiopoyetina-1. 3) AEH-PLG: con mutación en el Plasminógeno. 4) AEH-Cininógeno: con mutación del Cininógeno. Recientemente descrito. 5) AEH-D: de origen desconocido, debido probablemente a mutaciones aún pendientes de estudio.
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	<p>Angioedemas mediados por bradichinina: AE-ECA: Angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.</p>
B: Calidad moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<p>Mediados/Inducido por mastocitos y/o basófilos: Es el más común a comparación que el AEH. La ocurrencia de ronchas no excluye que sea AEH y la ausencia de ellas tampoco excluye que sea AE por mastocitos o basófilos. La urticaria puede estar o no estar presente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alérgico. 2) Espontáneo crónico: <ol style="list-style-type: none"> 2.1) Autoinmune. 2.2) Autoalérgico. 2.3) Desconocido. 3) Asociado a AINES: <ol style="list-style-type: none"> 3.1) Exacerbado por AINES. 3.2) Inducido por AINES. 4) Por drogas con acción directa como: agentes bloqueadores neuromusculares, opioides, vancomicina, medios de contraste de yodo.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<p>Angioedema Idiopático (AEI): Es un tipo de angioedema no hereditario y es diagnosticado, en aquellos casos en los cuales, las causas conocidas de angioedema han sido excluidas. Hay alguna evidencia, que la bradichinina podría ser el mediador involucrado, pero esta evidencia aún no es definitiva.</p>

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	<p>Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos), por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradichinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínicos, corticoides, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema.</p>	A favor fuerte

4. Pregunta clínica: ¿Cómo se diagnóstica el AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Alrededor del 13% de los individuos, en una gran cohorte española de 444 pacientes, no tenían síntomas. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas.
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH, llamado <i>SERPING1</i> , ubicado en el brazo largo del cromosoma 11. La mutación causal, se hereda de uno de los padres o aparece de novo en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar no debe excluir el debut de un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico de AEH.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La secuencia del gen <i>SERPING1</i> puede ser de apoyo, en el trabajo diagnóstico de pacientes con AEH tipo I y II (incluyendo diagnóstico prenatal). Sin embargo, las pruebas bioquímicas sobre C1-INH, son efectivas y menos costosas que las pruebas genéticas. La secuencia del ADN, además, puede pasar por alto las mutaciones, tales como, las que crean empalmes crípticos (<i>creating cryptic splice sites</i>).
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se observa que la historia familiar positiva, podría no estar presente hasta en un 25% de pacientes que debutan con AEH.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Entre los exámenes de apoyo al diagnóstico, debe considerarse la medición en el laboratorio de las siguientes pruebas bioquímicas: <ul style="list-style-type: none"> – C1-INH cuantitativo y actividad funcional; – C4 complemento.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En el AEH I: La función y niveles de C1-INH y proteína C4 pueden estar disminuidos. En el AEH II: La función de C1-INH está disminuida, el nivel de proteína C1-INH está normal o aumentada y el nivel de proteína C4 está disminuida (sensibilidad y especificidad son limitadas). Los niveles de C3 complemento y CH50 se espera sean normales en AEH y estas pruebas no son de ayuda.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En los niños, la valoración del complemento en sangre venosa periférica (suero/plasma), carece de valores de referencia. Sin embargo, en el AEH tipo I y II en < un (01) año de vida, el nivel de C1-INH y/o actividad funcional suelen estar fisiológicamente disminuidos. La medición de C4 complemento, no resultó útil para diagnosticar AEH tipo I y II, en niños menores de un (01) año de vida, además, los niveles de C4 complemento suelen ser frecuentemente bajos en infantes saludables. El diagnóstico prenatal, no ha sido extendido en la práctica clínica y las razones incluyen, que la mutación del gen de C1-INH de los padres afectados, no son detectadas entre el 8% al 10% de los casos sospechosos; las mutaciones idénticas pueden ser asociadas con fenotipos sustancialmente diferentes y se observa que, sólo los avances en la terapia muestran una mejora importante, en la calidad de vida de los pacientes con AEH tipo I y II.

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	Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Se recomienda el análisis o estudio genético, para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen <i>SERPING1</i> . Las pruebas genéticas, pueden ser importantes en los casos de mosaicismos, para permitir un asesoramiento genético correcto.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento esta anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar diagnóstico de AEH tipo I o II. Los resultados anormales deberían ser confirmados.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Dado que existen mutaciones de novo, se recomienda evaluar profundamente a los pacientes con sintomatología y clínica sugerente de AEH, pese a la ausencia de un contexto familiar, o déficit hereditario de C1-INH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En el caso de las gestantes, las mediciones de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de C4 complemento, suelen decrecer durante el embarazo en mujeres saludables y vuelven a la normalidad después del parto; por lo tanto, hay que tomar con cautela los resultados y repetirlos después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda medir el nivel de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de medir el nivel de C4 complemento, en todos los niños con angioedema recurrente sin urticaria, más aún, si es que no observan respuesta con tratamiento antihistamínico/corticoideo.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Las pruebas genéticas aumentan la confiabilidad del diagnóstico en niños y pueden ser útiles, en casos en los cuales, las mediciones bioquímicas no son concluyentes y la mutación genética de los padres conocida.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Toda prueba temprana del complemento, realizada en descendientes de pacientes con AEH tipo I y II, debería ser repetida después de la edad de 1 año de vida.	A favor fuerte

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, Wullemin 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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