

CONSENSO SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH) EN ARGENTINA

Consensus on the diagnosis and treatment of hereditary angioedema (HAE) in Argentina

Daniel O. Vazquez^{1*}, Darío O. Josviack^{2*}, Claudio A. Fantini^{3*}, Natalia L. Fili^{4*}, Alejandro M. Berardi^{5*}, Ricardo D. Zwiener^{6*}, René A. Baillieu^{7*}, Gonzalo F. Chorzepa^{8*}, Gabriel O. Fueyo^{9*}, Claudia M. Garcia^{10*}, Gabriel Gattolin^{11*}, Mónica B. Marocco^{12*}, Claudio A. S. Parisi^{13*}, Marcelo D. Strass[±], José E. Fabiani^{±±}

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52 Supl 1:6-13

INDICE.

Antecedentes	6
Presentación clínica	6
A. Recomendaciones para el diagnóstico	7
B. Recomendaciones para el control de las crisis	8
C. Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a corto plazo	9
D. Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a largo plazo.....	10
E. Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en situaciones especiales:	12
Embarazo	12
Pediatria	12

F. Recomendaciones para el control del angioedema hereditario en el contexto del sistema de salud argentino	12
Conclusiones	13
Referencias seleccionadas	13

ANTECEDENTES

- El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad poco frecuente, de prevalencia estimada de 1 caso entre 10.000 a 50.000 personas y caracterizada por episodios impredecibles de edema que pueden durar varios días.
- Afecta por igual a hombres y mujeres, a las distintas etnias y está asociado con una morbimortalidad significativa (13%).
- Las formas más frecuentes son causadas por deficiencia o mal funcionamiento de la proteína plasmática denominada inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH).
- Fisiopatológicamente, la enfermedad se caracteriza por un aumento en la producción o actividad de bradiquinina (BK) que se une al receptor tipo 2 de BK (RB2) y produce un aumento de permeabilidad vascular localizada.
- En el AEH se reconoce una herencia autosómica dominante cuyo gen se localiza en el cromosoma 11.8 en los tipos I y II.
- La ausencia de antecedentes familiares no excluye al AEH, ya que hasta el 25% de los pacientes no los tienen (mutaciones *de novo*).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Los edemas mucosos y submucosos (crisis) pueden afectar el rostro, la laringe, las extremidades, los genitales, el aparato gastrointestinal, etc.
- En los niños menores de 10 años, los cólicos intestinales y el edema de las extremidades son las manifestaciones más habituales.

1. Clínica Privada Monte Grande, Servicio de Alergia, Buenos Aires, Argentina.
2. Instituto de Medicina Respiratoria, Rafaela, Santa Fe, Argentina.
3. HIGA Oscar Alende, Unidad de Alergia e Inmunología, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.
4. Hospital Público Materno Infantil de Salta, Salta, Argentina.
5. Instituto de Asma, Alergias y Enfermedades Respiratorias, Corrientes, Argentina.
6. Hospital Universitario Austral, Servicio de Alergia e Inmunología, Pilar, Buenos Aires, Argentina.
7. Centro de Alergia Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.
8. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina.
9. Centro Cardiológico Trelew, Chubut, Argentina.
10. Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Buenos Aires, Argentina.
11. Centro Respiratorio Infantil. Rosario, Santa Fe, Argentina.
12. Hospital Aeronáutico de Córdoba, Argentina.
13. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
± Fallecido el 18 de septiembre 2021.
±± Fallecido el 6 de julio de 2020, durante la elaboración final del trabajo.

* Miembros de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) / Miembros del Comité Científico de Angioedema Hereditario de la AAAeIC.

Correspondencia: Daniel Vazquez. drdovazquez@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: XXX | Aceptado: XXX

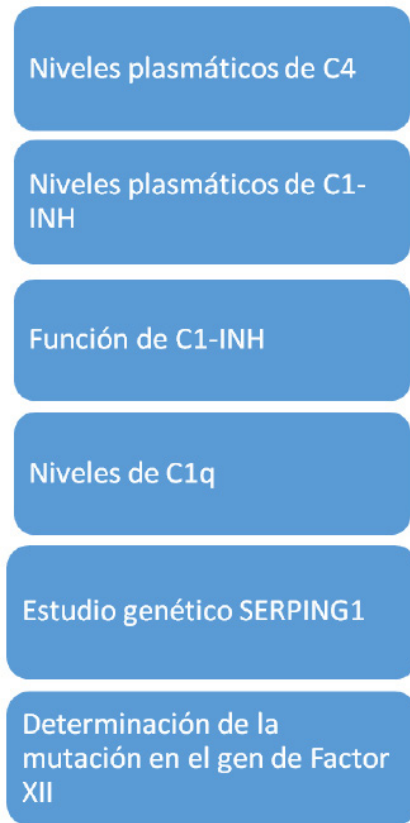


Figura 1. Factores sospecha diagnóstica de angioedema hereditario (AEH).

- La frecuencia y la severidad de las crisis varían mucho entre los individuos, las familias y dentro de la misma familia (polimorfismo clínico).
- Los ataques suelen progresar durante las primeras 24 hs y se resuelven espontáneamente en las 48 a 96 hs. siguientes.
- En algunos casos, las crisis pueden ser fatales si compromete la laringe, y constituyen un desafío para el personal de salud.
- La edad de inicio es en general durante las dos primeras décadas de la vida.
- El diagnóstico con frecuencia se realiza tardíamente (cercano a la tercera década de la vida).

El AEH tiene:

- Gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.
- Trastornos psicológicos (depresión y ansiedad).
- Alteraciones en las actividades cotidianas (p. ej., deporte), en la vida social y de pareja
- Alto ausentismo escolar y/o laboral.

	Niveles de C4	Niveles de C1-INH	Función de C1-INH	Niveles de C1q
AEH tipo I (85% casos)	↓	↓	↓	⊥
AEH tipo II (15 % casos)	↓	⊥ ↑	↓	⊥
AEH nC1-INH	⊥	⊥	⊥	⊥

Tabla 1. Pruebas de laboratorio en la evaluación del AEH.

Nota: Repetir los análisis un mes después, si da alterado el primer análisis. AEH: angioedema hereditario. C1q: fracción I q del complemento.

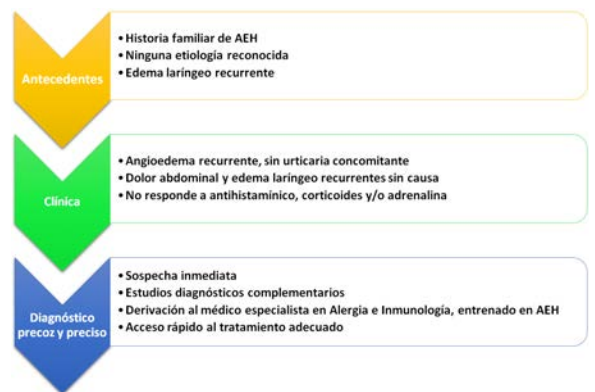


Figura 2. Objetivos del manejo del angioedema hereditario.

- Gran consumo de recursos sanitarios por estudios y/o terapias innecesarias a las que son sometidos los pacientes.

A. RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO

Se recomienda sospechar la presencia de AEH en pacientes que se presentan clínicamente con: angioedema recurrente sin urticaria concomitante, dolor abdominal recurrente para el que no se identifica ninguna causa, o edema laríngeo recurrente, particularmente si hay antecedentes familiares de AEH y/o no responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina.

Se recomienda ante la sospecha clínica de AEH, medir los niveles plasmáticos de C4, C1-INH y evaluar la función del C1-INH para llegar al diagnóstico (Figura 4 y Tabla 1).

- **Sospecha de AEH con nC1-INH:** se debe sospechar la presencia de AEH con nC1-INH en pacientes con historia de angioedema recurrente, que no respondan al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina y en el análisis comple-

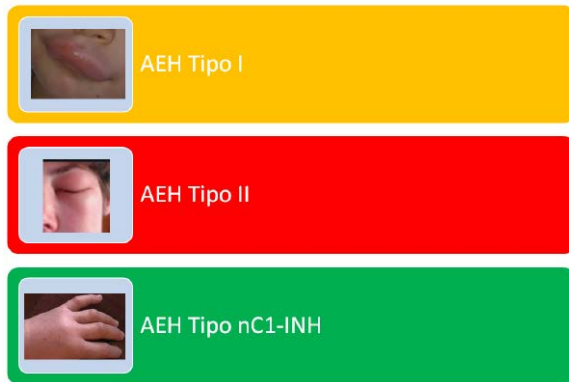


Figura 3. Clasificación del angioedema hereditario.

mentario se encuentran niveles normales de C4, de C1-INH y de la función de C1-INH (Tabla 1). En este grupo de pacientes, se recomienda realizar estudios genéticos asociados cuando sea posible para confirmar el diagnóstico.

- Estudios genéticos: las mutaciones genéticas identificadas a la fecha se muestran en la Tabla 2.
- En el caso de no poder contar con las evaluaciones genéticas complementarias, se recomienda hacer el diagnóstico de AEH nC1-INH en pacientes con:
 - a) historia de angioedema recurrente,
 - b) niveles de C4, del C1-INH y la función del C1-INH normales,
 - c) historia familiar de AEH y la falta de eficacia de altas dosis de antihistamínicos y corticoides en el tratamiento de las crisis.

TIPS PARA RECORDAR

- En el **angioedema adquirido**, clínicamente similar al AEH
 - Sin antecedentes familiares.
 - Pacientes mayores de 40 años.
 - Asociado a síndrome linfoproliferativo, enfermedad autoinmune o paraproteinemias, entre otras causas.
 - Se observa descenso de los niveles de la fracción 1q del complemento (C1q), no observado en el AEH.
 - El dosaje de los niveles de C1q en consecuencia contribuye al diagnóstico diferencial, por lo que se recomienda su implementación.
- Dado que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico son limitadas, se recomienda que los resultados **sean repetidos un mes después** para confirmar los hallazgos iniciales.
- El tratamiento **no debe ser demorado** a la espera de la confirmación diagnóstica si la sospecha es alta.
- En la Tabla 4 se presentan las recomendaciones para el tratamiento de AEH en Argentina.



Figura 4. Métodos diagnósticos disponibles en Argentina.

B. RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS

(Tablas 3 y 4)

Se recomienda en presencia de una crisis de AEH tratar tempranamente al paciente para reducir la duración y la severidad del ataque.

- El tratamiento precoz reduce tanto la severidad como el tiempo de duración de las crisis.
- Se recomienda que el tratamiento sea efectuado una vez que el paciente identifique los primeros síntomas de la crisis, para evitar su progresión en intensidad y en el tiempo.
- La severidad de la crisis no puede ser prevista durante las etapas tempranas de la misma.
- Esta recomendación aplica tanto para los pacientes con AEH tipo I, II y con AEH nC1-INH.

En pacientes con **AEH tipo I y II**, en Argentina a la fecha se dispone para el manejo de las crisis:

- **C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)**: Con la dosis de 20 U/kg endovenosa se observó una reducción significativa en el tiempo de resolución de la crisis.
- **Icatibant** es un péptido sintético que actúa como antagonista selectivo competitivo del receptor B2 de bradiquinina. La eficacia de icatibant fue evaluada con la dosis de 30 mg por vía subcutánea. Se observó mejoría dentro de las 4 horas y en el tiempo medio en alcanzarla.
- **Plasma fresco congelado (PFC)**: podría ser efectivo en reducir el tiempo de recuperación, así como la severidad de la crisis, pero la calidad de la evidencia es baja y su recomendación de uso está limitada a situaciones en las que no se dispone de los tratamientos antes mencionados. La dosis es 10 ml/kg endovenoso.

Interrupción de anticonceptivos orales (ACOe), terapia de reemplazo hormonal (estrógenos) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): se

Tabla 2. Tipos de AEH nC1-INH descriptos a la fecha.

TIPO	Gen involucrado	Cambio de nucleótido	Cromosoma
AEH-FXII	<i>F12</i>	<i>c.983C > A</i>	5
AEH-FXII	<i>F12</i>	<i>c.983C > G</i>	5
AEH-FXII	<i>F12</i>	<i>c.971_1018 + 24del72</i>	5
AEH-FXII	<i>F12</i>	<i>c.892_909dup</i>	5
AEH-PLG	<i>PLG</i>	<i>c.988A > G</i>	6
AEH-ANGPT1	<i>ANGPT1</i>	<i>c.807G > T</i>	8
AEH-KNG1	<i>KNG1</i>	<i>c.1136T > A</i>	3
AEH con mutación en genioferlina	<i>HAE-FXII</i>		
AEH con mutación en gen heparán sulfato			

F12: gen del factor XII de la coagulación. *FXII:* proteína del factor XII de la coagulación. *KNG1:* gen de kininógeno 1. *PLG:* gen de plasminógeno. *ANGPT1:* gen de angiopovetina 1.

recomienda la interrupción del tratamiento con ACOe, o terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos y su reemplazo por progestinas, así como la discontinuación del uso de IECA, y la de sartanes y algunos hipoglucemiantes como el sacubitril por ser considerados desencadenantes de crisis.

En pacientes con AEH nC1-INH no se han publicado ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de las intervenciones antes mencionadas en crisis:

- **C1-INH dp:** existen series de casos y cohortes pequeñas que han demostrado que el tiempo en la recuperación así como la severidad han sido menores respecto al no tratamiento.
- **Icatibant:** hay alguna evidencia de eficacia.
- **Interrupción de anticonceptivos orales (ACOe), terapia de reemplazo hormonal (estrógenos) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):** se recomienda la interrupción del tratamiento con ACOe, o la terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos y su reemplazo por progestinas, así como la discontinuación del uso de IECA por ser considerados desencadenantes de crisis.

C. RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LAS CRISIS A CORTO PLAZO (Tablas 3 y 4)

Se recomienda, en todo paciente con AEH, considerar la profilaxis de las crisis a corto plazo ante procedimientos médicos, quirúrgicos u odontológicos programados para reducir riesgo de crisis*

* Las recomendaciones aplican para el manejo de las crisis en AEH tipo I, II y nC1-INH

- Se entiende por **profilaxis a corto plazo** al acto de medicar antes de la exposición a un procedimiento determinado con el fin de reducir el riesgo de aparición de una crisis.
- El trauma ocurrido durante un procedimiento odontológico, cirugías (menores y/o mayores), endosco-

pias, parto y situaciones estresantes pueden desencadenar ataques que pongan en riesgo la integridad de los pacientes.

- No es posible determinar qué procedimiento puede llegar a generar estos episodios en cada individuo.
- El médico tratante debe estar en aviso de los procedimientos a los cuales el paciente se va a someter y evaluar si es necesario llevar adelante la profilaxis a corto plazo en base a frecuencia y severidad de episodios previos y la respuesta terapéutica.
- El paciente debe estar educado y entrenado con respecto a posibles desencadenantes y su manejo.
- No existen ensayos clínicos controlados y randomizados que hayan evaluado la eficacia de las intervenciones en la profilaxis a corto plazo en pacientes con AEH.
- **C1-INH dp:** la dosis es 20 U/kg endovenosa, autoadministrada. Suministrada 1 hora antes de un procedimiento, se observó reducción del 30% al 15% en el riesgo de crisis laríngeas y/o faciales tras la realización de extracciones dentales.
- **Andrógenos atenuados:** existen algunos reportes y series de casos que evaluaron la efectividad en la profilaxis a corto plazo. El uso de danazol podría ser contemplado comenzando 5 días antes del procedimiento y manteniendo el tratamiento durante 2 a 3 días después en una dosis de 2.5 a 10 mg/kg/día (máximo 600 mg) por vía oral. Podría ser una alternativa cuando C1-INH dp no está disponible. Los andrógenos atenuados están contraindicados durante el embarazo y en edades pediátricas y no está indicado en el AEH nC1-INH.

D. RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LAS CRISIS A LARGO PLAZO (Tablas 3 y 4)

Se recomienda en todo paciente con AEH, evaluar la necesidad de profilaxis de las crisis a largo plazo teniendo en cuenta para ello aspectos relacionados con las crisis, así como el acceso al tratamiento y el impacto en la calidad de vida entre los factores más importantes*

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones para el diagnóstico y manejo del paciente con AEH en Argentina.

<p>A. Recomendaciones para el diagnóstico de AEH en Argentina Se recomienda sospechar la presencia de AEH en pacientes que se presentan clínicamente con: angioedema recurrente sin urticaria concomitante, dolor abdominal recurrente para el que no se identifica ninguna causa o edema laríngeo recurrente, particularmente si hay antecedentes familiares de AEH y/o no responden al tratamiento habitual. Se recomienda, ante la sospecha clínica de AEH, medir los niveles plasmáticos de C4, los niveles plasmáticos de CI-INH y evaluar la función del CI-INH para llegar al diagnóstico. Se recomienda ante la presencia de una alteración en cualquiera de los valores antes solicitados (niveles plasmáticos de C4, del CI-INH y la función del CI-INH, repetir el estudio para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o tipo II. Se recomienda hacer el diagnóstico de AEH tipo I en pacientes con sospecha clínica y niveles plasmáticos de C4, de CI-INH y la función del CI-INH bajos y de AEH tipo II en pacientes con sospecha clínica y niveles plasmáticos de C4 y función del CI-INH bajos, pero niveles cuantitativos del CI-INH normales o elevados. Se recomienda sospechar la presencia de AEH con CI inhibidor normal (AEH nCI-INH) en pacientes con historia de angioedema recurrente con niveles plasmáticos de C4, del CI-INH y la función del CI-INH normales y que no respondan al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina. Se recomienda, ante la sospecha de AEH nCI-INH, realizar estudios genéticos cuando sea posible, para confirmar el diagnóstico. Se recomienda hacer el diagnóstico de AEH nCI-INH en pacientes con: a) historia de angioedema recurrente, b) niveles de C4, del CI-INH y la función del CI-INH normales, c) la presencia de una variante genética relacionada o la historia familiar de AEH y la falta de eficacia a altas dosis de antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina.</p>
<p>B. Recomendaciones para el manejo de las crisis de AEH en Argentina Se recomienda en presencia de una crisis de AEH tratar de forma precoz al paciente para reducir la duración y la severidad del ataque*. Se recomienda tratar toda crisis de AEH dado que su severidad no puede ser prevista durante las etapas tempranas de la misma*. En pacientes con AEH tipo I y II, se recomiendan los siguientes tratamientos para el manejo de las crisis: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Icatibant. Plasma fresco congelado (PFC). En pacientes con AEH nCI-INH, se recomiendan los siguientes tratamientos para el manejo de las crisis: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Icatibant. *Las recomendaciones aplican para el manejo de las crisis en AEH tipo I, II, nCI-INH.</p>
<p>Recomendaciones generales sobre tratamientos concomitantes en pacientes con AEH en Argentina* Interrumpir el tratamiento con anticonceptivos orales a base de estrógenos o terapias de reemplazo hormonal a base de estrógenos. Interrumpir el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Las recomendaciones aplican para el manejo de pacientes con AEH tipo I, II, nCI-INH.</p>
<p>C. Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a corto plazo del AEH en Argentina Se recomienda en todo paciente con AEH, considerar la profilaxis de las crisis a corto plazo ante procedimientos médicos, quirúrgicos u odontológicos programados*. En pacientes con AEH, se recomiendan los siguientes tratamientos para el manejo de la profilaxis a corto plazo*: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Andrógenos atenuados**. *Las recomendaciones aplican para la profilaxis de las crisis en AEH tipo I, II y nCI-INH. ** Andrógenos atenuados no se recomiendan para el AEH nCI-INH.</p>
<p>D. Recomendaciones para la profilaxis de las crisis a largo plazo del AEH en Argentina Se recomienda en todo paciente con AEH, evaluar la necesidad de profilaxis de las crisis a largo plazo*. Al momento de decidir la profilaxis a largo plazo, se recomienda tener en cuenta la cantidad de episodios previos, así como la severidad de los episodios, el acceso a unidades de emergencia y el impacto en la calidad de vida que las crisis han tenido*. Se recomienda que el especialista junto con el paciente, tomen la decisión de iniciar o detener la profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH*. Se recomienda evaluar periódicamente la necesidad de detener la profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH*. En pacientes con AEH tipo I y II, se recomiendan los siguientes tratamientos para la profilaxis de las crisis a largo plazo: Lanadelumab. Andrógenos atenuados. Ácido tranexámico**. En pacientes con AEH nCI-INH, se recomiendan los siguientes tratamientos para la profilaxis de las crisis a largo plazo ***: Ácido tranexámico. Progestinas. Andrógenos atenuados. *Las recomendaciones aplican para el manejo de la profilaxis en AEH tipo I, II y nCI-INH. ** En situaciones especiales, no como primera línea. *** Existe escasa evidencia en calidad y cantidad, sin embargo, otros factores pueden influenciar la decisión.</p>
<p>E1. Recomendaciones para el manejo del AEH durante el embarazo en Argentina* Se recomienda considerar la profilaxis de las crisis a corto plazo en pacientes embarazadas ante determinadas situaciones específicas (historia de crisis severas o instrumentación intraparto). Para el manejo de las crisis, se recomiendan los siguientes tratamientos durante el embarazo: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Para la profilaxis a corto plazo, se recomiendan los siguientes tratamientos durante el embarazo: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Para la profilaxis a largo plazo durante el embarazo, se recomienda evaluar, por parte del especialista, el beneficio/riesgo en cada caso y determinar la mejor estrategia a seguir. *Las recomendaciones se establecen para AEH tipo I y II.</p>
<p>E2. Recomendaciones para el manejo del AEH durante la edad pediátrica en Argentina* Para el manejo de las crisis, se recomiendan los siguientes tratamientos: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Icatibant (a partir de los 2 años). Plasma fresco congelado. Para la profilaxis a corto plazo, se recomiendan los siguientes tratamientos: CI inhibidor derivado plasmático (CI-INH dp). Para la profilaxis a largo plazo, se recomiendan los siguientes tratamientos: Lanadelumab (a partir de los 12 años). *Las recomendaciones se establecen para AEH tipo I y II.</p>
<p>F. Recomendaciones para el manejo del AEH considerando el sistema de salud en Argentina Se recomienda, ante la sospecha de AEH, derivar al paciente a un especialista en Alergia e Inmunología debidamente capacitado en el manejo de esta enfermedad para el diagnóstico preciso y precoz del paciente. El especialista tratante del paciente con AEH debe: Evaluar por igual la efectividad, así como la seguridad de la medicación y la calidad de vida del paciente con el tratamiento en curso. Usar herramientas objetivas para evaluar la carga de la enfermedad en cada consulta, con el fin de obtener niveles de control, actividad y severidad de esta. Ser responsable de reportar la presencia de eventos adversos sospechosos de estar asociados al tratamiento o la falta de efectividad ante el ente regulatorio competente.</p>

Tabla 4. Tratamientos disponibles por grupo, indicación y vía de uso en Argentina.

Producto (nombre comercial)	Indicación			Vía de uso	Grupo y dosis			Auto- administración
	Crisis	PCP	PLP		adultos	pediatría	embarazo	
CI-INH dp	Sí	Sí	No	IV	Sí 20 U/kg (crisis y PCP)	Sí 20 U/kg (crisis y PCP)	Sí 20 U/kg (crisis y PCP)	Sí
Icatibant	Sí	No	No	SC	Sí 30 mg	Sí 0.4 mg/kg (hasta un máximo de 30 mg)	No-	Sí
Lanadelumab	No	No	Sí	SC	Sí 300 mg c/15 días	Sí (a partir de 12 años) 300 mg	No-	Sí
Andrógenos atenuados	No	Sí	Sí	Oral	Sí 2.5 a 10 mg/kg/día, máximo 600 mg	No-	No-	Sí
Ácido tranexámico	No	No	Sí	Oral	Sí 2000-6000 mg/día	No-	No-	Sí
Plasma fresco congelado	Sí	No	No	IV	Sí 10 ml/kg	Sí 10 ml/kg	No	no

PCP: profilaxis a corto plazo. PLP: profilaxis a largo plazo. IV: intravenosa. SC: subcutánea.

* Las recomendaciones aplican para el manejo de la profilaxis a largo plazo en AEH tipo I, II y nCI-INH

- Se entiende por **profilaxis de las crisis a largo plazo** al procedimiento de mantener un tratamiento de forma continua para prevenir la aparición de ataques en el tiempo.

Al momento de decidir la profilaxis a largo plazo, se recomienda tener en cuenta:

- Cantidad de episodios previos.
- Severidad y localización de los episodios.
- Acceso a unidades de emergencia y al tratamiento.
- Impacto en la calidad de vida.

Se recomienda que el especialista junto con el paciente tomen la decisión de iniciar o suspender la profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH*.

- Una vez iniciada la profilaxis, se debe controlar la efectividad, la seguridad y la adherencia del paciente a la misma.
- Los pacientes deben ser evaluados de forma periódica.
- En aquellos pacientes que han permanecido sin crisis por un determinado período de tiempo, se podría evaluar su interrupción.
- En el caso de interrumpirlo, la decisión debe ser consensuada con el paciente y se debe contar con acceso al tratamiento de las crisis a demanda por si llegaran a producirse.

Las siguientes opciones se encuentran disponibles en el país para las profilaxis de las crisis a largo plazo en pacientes con AEH tipo I y II:

- Lanadelumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la activación de kalicreína plas-

mática. Se administra por vía subcutánea en dosis de 300 mg cada dos semanas o intervalos de 4 semanas en algunos pacientes con buen control de la enfermedad.

- Andrógenos atenuados:** la evidencia de efectividad proviene de series de casos y el perfil de seguridad es cuestionado en determinadas situaciones. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son: virilización, trastornos menstruales, disminución de la libido, hirsutismo y aumento de peso, principalmente. Están contraindicados en mujeres durante el embarazo y en pacientes pediátricos pueden interferir con su desarrollo y maduración. Por lo anterior es que los andrógenos no deben ser considerados como tratamiento de primera línea en la profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH.
- Ácido tranexámico:** existe escasa información en pocos pacientes donde se observó reducción en la frecuencia de crisis. Es importante identificar posibles efectos adversos tales como molestias gastrointestinales, mialgias y riesgo de trombosis, por lo que su recomendación de uso es la de considerarlo como alternativa en aquellos en los que no se cuente con otras opciones a la dosis de 2000 a 6000 mg/día por vía oral.

En pacientes con **AEH nCI-INH** existe escasa evidencia en calidad y cantidad. La información proviene de series de casos:

- El uso de andrógenos atenuados, progestinas y ácido tranexámico es incluso menor a la que se cuenta en AEH tipo I y II.
- Debido a esto se enfatiza el uso cuidadoso de estas opciones, en los pacientes cuya condición clínica lo amerite y sopesar riesgos y beneficios ante la ausencia de otras alternativas.

E. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL AEH EN SITUACIONES ESPECIALES (Tablas 3 y 4)

EMBARAZO

- No hay evidencia a la fecha que haya determinado que el embarazo puede incrementar o reducir la frecuencia de crisis.
- El parto por vía vaginal no sería un desencadenante de crisis, pero el criterio del experto y de la historia de la paciente van a determinar si es conveniente realizar profilaxis a corto plazo.
- La eficacia y seguridad se desprende de casos y series con una calidad baja de la evidencia para el AEH Tipo I y II:
- **Para el manejo de las crisis, se recomienda:**
- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- **Para la profilaxis a corto plazo, se recomienda:**
- C1 inhibidor derivado plasmático (C1-INH dp)
- **Para la profilaxis a largo plazo durante el embarazo, se recomienda evaluar, por parte del especialista, el beneficio/riesgo en cada caso y determinar la mejor estrategia a seguir.**

PEDIATRÍA

- El defecto genético responsable del AEH tipo I y II está presente desde el nacimiento.
- Los síntomas son infrecuentes durante la etapa neonatal o la infancia siendo la edad de presentación más frecuente entre los 4 y 18 años. Se ha descrito que solo el 50% de las niñas y niños afectados tienen síntomas de la enfermedad al llegar a los 12 años de edad y 90% entre los 23 a 25 años.
- El edema subcutáneo es la manifestación clínica más común y precoz. Los síntomas abdominales constituyen una presentación frecuente y muchas veces no reconocida, y el eritema marginado constituye un signo prodromático habitual (42% a 58%).
- La severidad de las crisis se suele incrementar durante la pubertad, sobre todo en mujeres.
- Respecto al curso de la enfermedad, cuanto más temprano se inician los síntomas, más grave y limitante puede ser, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y el manejo apropiado desde el inicio de esta.
- Las recomendaciones de tratamiento se establecen para el AEH Tipo I y II.

Manejo de crisis

- **C1-INH dp:** la efectividad es similar a la reportada en adultos. Con la dosis 20 U/kg endovenosa autoadministrada se demostró reducción en el tiempo de recuperación de la crisis y disminución

en la frecuencia de las mismas con un perfil de seguridad controlado.

- **Icatibant** ha sido evaluado en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y aprobado para su uso en esta población. Se redujo el tiempo de recuperación de las crisis a partir de la hora de uso *vs.* no tratamiento. Dependiendo de la edad del paciente, la dosis recomendada es de 0.4 mg/kg (hasta máximo de 30 mg) subcutáneo.
- **PFC:** sólo existe información que proviene de cohortes retrospectivas. Estaría indicado en el manejo de las crisis cuando no se cuente con otras alternativas a la dosis de 10 ml/kg endovenoso.

Profilaxis a corto plazo

- **C1-INH dp:** la dosis es 20 U/kg endovenosa.

Profilaxis a largo plazo

- **Lanadelumab:** en niños mayores de 12 años, en dosis de 300 mg subcutáneo cada 2 a 4 semanas.

F. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL AEH CONSIDERANDO EL SISTEMA DE SALUD EN ARGENTINA

Se recomienda, ante la sospecha de AEH, derivar al paciente a un especialista en Alergia e Inmunología debidamente capacitado en el manejo de AEH para el diagnóstico preciso y precoz del paciente, así como un seguimiento personalizado.

Se recomienda usar herramientas objetivas para que el especialista evalúe de forma periódica el nivel de control, actividad y la carga de la enfermedad.

- La carga que la enfermedad genera en los pacientes debe ser evaluada y controlada de forma periódica.
- En la actualidad se cuenta con instrumentos genéricos (EQ-5D, SF-36, SF-12) así como instrumentos específicos (HAE-QoL, AE-QoL) que evalúan la calidad de vida en esta enfermedad.
- Los instrumentos específicos son los más recomendados para el seguimiento de los pacientes. El tratamiento ha impactado positivamente en su calidad de vida.

Se recomienda que todo paciente con AEH participe activamente en la decisión terapéutica y sea entrenado para la autoinfusión del tratamiento implementado.

- Todos los pacientes deben tener acceso al tratamiento instaurado por el profesional tratante.
- El paciente debidamente informado de los aspectos

de la enfermedad, de las opciones de tratamiento y del objetivo de este debe, junto con su médico, tomar la decisión de iniciar y mantener el tratamiento.

- Los tratamientos disponibles en Argentina presentan vías alternativas de uso (oral, endovenosa o subcutánea) (Tabla 4).
- La aparición de **terapias de administración por vía subcutánea** de fácil uso e implementación son en la actualidad las preferidas ya que contribuyen a controlar la enfermedad en términos de frecuencia de crisis, así como a la mejoría en la calidad de la vida y a reducir la carga de la enfermedad.

El especialista tratante del paciente con AEH debe ser responsable de reportar la presencia de eventos adversos sospechosos de estar asociados al tratamiento o la falta de efectividad ante el ente regulatorio competente.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han generado muchos avances en la identificación y en el manejo del paciente con AEH. En el presente consenso, proponemos aspectos esenciales a seguir en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con AEH tipo I, II y con AEH nC1-INH en Argentina. Creemos que su uso y difusión lograrán nuestro objetivo primordial que es el de optimizar el cuidado de los pacientes afectados en nuestro medio.

Para información más detallada recurrir al manuscrito original en: Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwiener RD, et al. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. Rev Alerg Mex. 2021; 68 Supl 2:s1-s22.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334:1666-7.
2. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:458-67.
3. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011;66:1604-11.
4. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72:300-13.
5. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2019;15:72.
7. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.
8. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
9. Fabiani JE, Avigliano A, Dupont JC. Hereditary angioedema. Long-term follow-up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:267-71.
10. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1575-96.
11. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
12. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.
13. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2011;107:529-37.
14. Farkas H. Pharmacological Management of Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency in Pediatric Patients. *Paediatric drugs* 2018;20:135-51.
15. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:1131-40.
16. Hwang G, Johri A, Ng S, et al. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2019;11:937-44.
17. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;320:2108-21.
18. Hakl R, Kuklinek P, Krcmova I, et al. Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. *Journal Clin Immunol* 2018;38:810-5.
19. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1733-41 e3.
20. Zuraw, BL, Bork K, Bowen NJ, Christiansen SC, Cicardi M, Farkas H, Frank MM, Zanichelli A. Focus on Bradykinin-Mediates angioedema. Zuraw Editor. *The Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2010; 30: Supplement 1 : 1-63