

Deficiencia del inhibidor de la esterasa C1: documento de consenso

M.M. Gompels¹, R.J. Lock¹,
M. Abinun², C.A. Bethune³, G. Davies⁴,
C. Grattan⁵, A.C. Fay⁶, H.J. Longhurst⁷,
L. Morrison¹, A. Price⁸, M. Price⁹
y D. Watters⁸

¹Departamento de Inmunología e Inmunogenética, Consorcio North Bristol de los NHS, Hospital Southmead, Bristol, Reino Unido. ²Departamento de Pediatría, Hospital General de Newcastle, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ³Departamento de Inmunología, Hospital Derriford, Plymouth, Reino Unido. ⁴Departamento de Pediatría, Hospital Great Ormond Street, Londres, Reino Unido.

⁵Departamento de Dermatología, Hospital de la Universidad de Norfolk y Norwich, Reino Unido.

⁶Departamento de Inmunología, Hospital General de Newcastle, Newcastle upon Tyne, Reino Unido.

⁷Departamento de Inmunología, Hospital de St. Bartholomew, Londres, Reino Unido.

⁸Asociación de Inmunodeficiencia primaria, Alliance House, Caxton Street, Londres, Reino Unido. ⁹Departamento de Dermatología, Consorcio de Hospitales de Brighton y Sussex, Reino Unido

Aceptado para publicación el 2 de diciembre de 2004

Correspondencia: Dr. M.M. Gompels, Immunology and Immunogenetics, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Bristol BS10 5NB, Reino Unido.

E-mail: mark.gompels@nbt.nhs.uk

Introducción

Este documento fue encargado por la Primary Immunodeficiency Association (PIA) y representa un consenso entre los pacientes, los expertos y la literatura publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y el control de la deficiencia del inhibidor de la esterasa C1.

En el presente documento, en el término deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (C1INH) se englobarán los tipos congénitos (angioedema hereditario [AEH] de tipo I y II) y adquiridos (deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 adquirida [conocida anteriormente como angioedema adquirido, AEA]) de la enfermedad. Obsérvese que se trata de

Resumen

Presentamos un documento de consenso sobre el diagnóstico y control de la deficiencia del inhibidor de la esterasa C1, un síndrome que se caracteriza clínicamente por episodios recurrentes de angioedema. En el angioedema hereditario, una enfermedad autosómica dominante poco frecuente, la función del inhibidor de la esterasa C1 se reduce por el deterioro de la transcripción o producción de una proteína no funcionante. El diagnóstico se confirma por la presencia de un C4 sérico bajo y ausencia o disminución importante de la concentración o de la función del inhibidor de la esterasa C1. Esta afección puede provocar un edema laríngeo mortal, o una sintomatología indistinguible de una obstrucción del tracto gastrointestinal. Las crisis pueden precipitarse por un traumatismo, una infección u otros estimulantes. El tratamiento se clasifica según la respuesta y el lugar de la tumefacción clínica. El tratamiento agudo de las crisis graves consiste en la infusión del concentrado del inhibidor de la esterasa C1 y en el caso de las crisis leves, andrógenos atenuados y/o ácido tranexámico. El tratamiento profiláctico consiste en la administración de andrógenos atenuados y/o ácido tranexámico. Hay varios productos nuevos en estudio, como un inhibidor de la esterasa C1 modificado por ingeniería genética, un inhibidor de calicreína y un antagonista del receptor B2 de bradicinina. En cada sección se incluye un consejo especial sobre el diagnóstico y el control (profilaxis y tratamiento de urgencias), las situaciones especiales (infancia, embarazo, anticonceptivos, viajes y cuidados dentales) y la descripción de los servicios necesarios.

Palabras clave: deficiencia del inhibidor de la esterasa C1, angioedema hereditario, consenso, tratamiento, control

un trastorno poco frecuente y que gran parte de la literatura se basa en estudios de casos o series pequeñas de casos. El síndrome de AEH de tipo III se menciona cuando procede, pero no forma parte del espectro de la deficiencia de C1INH y, como tal, no se aborda con detalle en este documento. Los valores de evidencia utilizados se mencionan en la tabla 1.

Antecedentes

La deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (hereditaria o adquirida [AEH/AEA]) se caracteriza por la aparición de tumefacciones subcutáneas y submucosas en cualquier parte

Tabla 1. Niveles de evidencia; cuando procede, se ha indicado el nivel de evidencia existente, en apoyo de las opiniones que se expresan en este documento, de la siguiente forma:

Nivel 1	Estudio aleatorizado y controlado
Nivel 2	Estudio clínico no aleatorizado o series de casos
Nivel 3	Informes de casos
Nivel 4	Opinión de expertos
Nivel 5	Ninguno

de la piel y de los aparatos respiratorio y gastrointestinal. En su forma hereditaria los síntomas aparecen al inicio de la vida y normalmente se acompañan por una historia familiar. Aunque hay algunas publicaciones dispersas de esta enfermedad que pueden llevarnos hasta el siglo pasado, el angioedema hereditario alcanzó su propia identidad en 1963 (ver las revisiones de Cicardi y cols. [1] y Fay y Abinun [2]).

Genética y prevalencia

La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante con una tasa de mutaciones espontáneas en torno al 25%, habiéndose descrito al menos 100 mutaciones diferentes de los genes del C1INH [3]. Se ha estimado una prevalencia de la enfermedad de 1/50.000, sin sesgos entre los distintos grupos étnicos.

Si bien no es frecuente encontrar la enfermedad sin síntomas, la variabilidad de la frecuencia e intensidad de éstos es muy variable [4]. Parece que la correlación entre los síntomas y el tipo de defecto genético entre los pacientes procedentes de la misma familia es pequeña o nula, por lo que se muestran amplias diferencias en el fenotipo a pesar de compartir la misma mutación [4].

En el AEH de tipo I (hasta el 85% de todos los pacientes) hay una deficiencia de la cantidad de proteína inhibidora C1 en plasma que es consecuencia del funcionamiento de un único gen. No obstante, las concentraciones plasmáticas son habitualmente del 5% al 30% de la normalidad y no del 50% que se podría esperar [5]. Esta diferencia se puede explicar por el aumento del catabolismo del C1INH, incluso en los pacientes asintomáticos, y posiblemente por la disminución de su producción [3,5]. También hay algunos datos que indican que las sustituciones de ciertos aminoácidos en el AEH de tipo I afectan el transporte intracelular del C1INH y dan lugar a una disminución importante o deterioro total de la secreción de proteínas [3].

En el AEH de tipo II la concentración del C1INH circulante es normal o alta, pero no totalmente funcionante. Los estudios *in vitro* demuestran que la producción del C1INH en el AEH de tipo II es normal, al contrario de lo que sucede en pacientes con enfermedad de tipo I [5]. Las concentraciones plasmáticas elevadas del C1INH disfuncionante aparecen porque la proteína mutante se secreta con normalidad y no puede formar complejos con las proteasas, que aumentan su semivida en la circulación. Las proteínas dis-

funcionantes a menudo son consecuencia de la sustitución del residuo Arg444 en el locus activo, pero también pueden ser consecuencia de cambios en varias posiciones fuera del bucle del locus reactivo.

Bork y cols. [6] describieron por primera vez el AEH de tipo III en un artículo en el que se describían casos con características clínicas típicas de la deficiencia de C1INH con una concentración y función normales y un C4 normal. Todos los casos eran mujeres y el modo de herencia parecía ser dominante.

Se considera que el AEA afecta a la décima parte de pacientes que el AEH, aunque puede ser una infraestimación. El AEA se presenta en pacientes mayores, no hay historia familiar y se asocia a una enfermedad linfoproliferativa o, con menor frecuencia, a fenómenos de autoinmunidad [7,8].

Inmunología

El C1INH es el principal regulador de los pasos de activación precoz de la vía clásica del complemento. Esta proteína se produce principalmente en el hígado, pero también en los monocitos activados y en otras células [9]. El C1INH también regula la activación de la calicreína, de la plasmina en la vía de la fibrinólisis, del factor XI en la cascada de la coagulación y del factor XIIa activado. En presencia de la deficiencia de C1INH puede activarse de forma incorrecta o excesiva la vía clásica del complemento. Los complejos inmunes desencadenan la activación del primer componente C1 a esterasa de C1, que actúa con sus sustratos naturales C4 y C2 para formar el complejo C4b2a. La formación de este nuevo complejo (y la activación asociada de C3) provoca la producción de péptidos anafilácticos, quimiotácticos y vasoactivos (C2b, C3a, C5a). El inhibidor de la proteína C1 bloquea tanto la activación espontánea de C1 y la formación de C1 activado, con lo que no se permite crear el complejo C2,4.

En el sistema de liberación de cininas el C1INH regula la conversión de precalicreína a calicreína, por lo que la deficiencia de C1INH da paso al aumento de calicreína que, a su vez, aumenta la producción de bradicinina. También se han descrito los efectos inhibidores del C1INH sobre el factor XIIa, el factor XIa y la plasmina. El resultado final es un aumento de la permeabilidad vascular y un edema masivo local incontrolado. Si bien hay un cierto debate en torno al componente exacto que contribuye al angioedema, cada vez hay más datos que indican la participación de bradicinina [4,10-12].

Diagnóstico

Clínico

El diagnóstico de una deficiencia de C1INH se sospecha por la historia de crisis recurrentes de angioedema y de dolor abdominal (tabla 2). Los síntomas consisten en edema

Tabla 2. Características diagnósticas que obligan al estudio de la deficiencia del inhibidor de la esterasa C1

Angioedema
Recurrente
>24 horas
No pruriginoso
No responde a antihistamínicos
Exantema serpiginoso
Sin urticaria
Dolor abdominal no explicado
Recurrente
“Cólico”
Historia familiar
C4 bajo

recurrente circunscrito no pruriginoso que no deja fovea. El dolor periférico no es habitualmente una característica, a menos que la tumefacción se produzca en zonas de presión o donde el tejido subcutáneo sea escaso. El edema puede afectar prácticamente a cualquier parte del tegumento, pero es más frecuente en las extremidades [13]. Los episodios de tumefacción también pueden afectar a las vías respiratorias altas, incluidas la lengua, la faringe y la laringe, lo que contribuye al 15-33% de la mortalidad por la enfermedad que se ha publicado en la literatura [14]. El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son los síntomas dominantes aproximadamente en el 25% de todos los pacientes y son el resultado de la constricción de la pared intestinal y el edema mesentérico [15]. La urticaria no es una característica de la deficiencia de C1INH, aunque se ha descrito un eritema prodrómico hasta en el 25% de los casos cuyo cuadro puede confundirse con urticaria [16,17].

Clásicamente, el edema y la tumefacción se desarrollan gradualmente durante varias horas, aumentando lentamente durante 12-36 horas y remitiendo después de 2-5 días. No obstante, los pacientes pueden tener crisis abdominales con un dolor de inicio muy brusco e intenso y sin edema visible. En algunos pacientes pueden aparecer crisis de tumefacción cada semana, mientras que en otros se presentan sólo una o dos veces al año.

El angioedema puede precipitarse por traumatismos tisuulares leves, como los que produce el dentista (que parece ser la causa hasta en el 50% de todos los casos) [18,19], algunos fármacos como los estrógenos [20] o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el estrés emocional o la infección [21].

Las crisis agudas de dolor abdominal simulan una urgencia quirúrgica y, antes de establecer el diagnóstico de AEH, los pacientes se someten innecesariamente a una apendicectomía o una laparotomía exploratoria. De igual modo, después del diagnóstico siempre existe la preocupación sobre si las urgencias abdominales verdaderas no serán atendidas quirúrgicamente a tiempo [4]. Los estudios con bario realizados durante la crisis aguda muestran un edema submucoso

masivo con espículas y engrosamiento o borramiento de los pliegues [22]. La afectación gastrointestinal parece ser segmentaria y transitoria con reversión a la normalidad tras varios días de crisis. En una publicación sobre la endoscopia realizada durante una crisis aguda de la deficiencia de C1INH se describió la mucosa gástrica como difusamente enrojecida y edematosa, con superficie mucosa haciendo protrusión en las zonas afectadas simulando la presencia de un tumor submucoso [23]. El estudio histológico de la zona protruyente apenas muestra una infiltración moderada de las células inflamatorias de la lámina propia [23]. Estos resultados son relativamente inespecíficos, la respuesta al tratamiento con concentrado de C1INH puede ser la única forma de diferenciar una afección quirúrgica de una crisis aguda de la deficiencia de C1INH [4].

Laboratorio

Las pruebas de laboratorio deben realizarse en un laboratorio acreditado y registrado con un programa adecuado de garantía de la calidad (p. ej., el UK National External Quality Assessment Scheme). La concentración sérica de C4 es una buena prueba de cribado de la deficiencia de C1INH, ya que el C4 sérico es invariablemente bajo en el AEH no tratado (C4 <30% de la concentración media normal) [24]. Se ha demostrado que la sensibilidad de un C4 bajo es del 100% en la deficiencia de C1INH no tratada, con un valor predictivo negativo del 100% que la convierte en una prueba de cribado eficaz [24]. Hay que medir la concentración de C4 en todos los pacientes en los que se sospecha una deficiencia de C1INH. Si el C4 es normal, habitualmente no es necesario continuar con el estudio del C1INH [24]. Si la concentración de C4 es baja, entonces debe evaluarse la concentración y función del C1INH.

Para el diagnóstico del AEH de tipo I (85% de los casos) hay que demostrar las concentraciones bajas de la proteína inhibidora de C1 mediante inmunoquímica. Si su concentración es normal o alta (y la de C4 es baja) debe estudiarse la función del C1INH [18,25]. Si no hay función sugiere un defecto de tipo II. Todas estas pruebas deben realizarse en una muestra de suero reciente (o congelada recién extraída), es decir, de menos de 4 horas de extracción.

Si la función o la concentración del C1INH es baja y si el C4 es bajo, se repetirá la extracción para confirmar el resultado, ya que los falsos positivos son frecuentes ante la prevalencia baja de la afección [24]. Todos los estudios deben realizarse sin tratamiento, incluida la administración del concentrado de C1INH o de plasma fresco congelado, para permitir la reversión hasta las concentraciones reales sin tratamiento. Idealmente, debe transcurrir más de una semana, pero debe ser más tiempo si los resultados se encuentran en el límite.

La interpretación es difícil en los niños muy pequeños debido a la escasez de datos sobre los intervalos de referencia en niños. La concentración de C4 no es un indicador

fiable en los niños muy pequeños, ya que, de nuevo, el intervalo de referencia se ha ampliado hacia abajo con respecto al intervalo de referencia de los adultos [26]. Los datos indican que el C1INH se reduce en un 30-50% en los recién nacidos sanos (análisis de sangre de cordón), tanto antigénica como funcionalmente [27]. En los niños menores de un año de edad la concentración baja del C1INH (menor del 30% de la concentración media del adulto) confirma el diagnóstico de AEH, aunque no se puede excluir el diagnóstico en un niño menor de un año de edad cuando la concentración y función del C1 sean normales. En este caso, las investigaciones deben repetirse cuando el niño tenga más de un año.

Hay datos que indican que los escollos del diagnóstico son frecuentes, encontrándose en 11 de 42 casos revisados recientemente que el diagnóstico es cuestionable [28]. En los casos establecidos o transferidos debe revisarse la validez del diagnóstico. Debe dudarse del diagnóstico de AEH en presencia de una concentración o función baja del C1INH con un C4 normal. Nuestro consejo es que, en este caso, se verifique la concentración del C1INH con otro método (nivel de evidencia 4). Actualmente, no está indicado estudiar la base genética sistemáticamente, pero en ciertos casos el estudio genético puede ser útil. Cuando se establece el diagnóstico, para monitorizar el efecto del tratamiento se puede usar la concentración de C4 y la concentración y función del C1INH.

Control

Prevención primaria

El control de los pacientes con deficiencia de C1INH debe cubrir sus necesidades a largo plazo, a corto plazo y agudas. Para el control general es importante buscar y tratar los factores desencadenantes de las crisis que son susceptibles de tratamiento.

Hay que buscar y tratar infecciones dentales y otros focos de infección, que pueden activar el complemento [29,30]. Puede ser útil erradicar *Helicobacter pylori* [31,32] (nivel de evidencia 3). Se aconsejará a los pacientes y a sus médicos generales (MG) el tratamiento precoz de los cuadros infecciosos.

Al aconsejar sobre el uso de anticonceptivos y el tratamiento hormonal sustitutivo debe resaltarse la evitación de estrógenos (véase más adelante en el apartado "Situaciones especiales: anticonceptivos"). También debe evitarse el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) por sus efectos sobre la vía de calicreína-bradicinina [33], ya que tanto el AEH como el AEA pueden manifestarse por primera vez después del tratamiento con inhibidores de la ECA o estrógenos [34,35] (nivel de evidencia 3). Los antagonistas del receptor de angiotensina II también inducen angioedema en sujetos sanos [36,37], aunque la mayoría de los pacientes con este tipo de angioedema inducido por el inhibidor de la ECA toleran bien los antagonistas del

receptor de angiotensina II [38]. Estos últimos pueden usarse con precaución en pacientes con deficiencia de C1INH. Para el tratamiento de primera línea de la hipertensión en pacientes con deficiencia de C1INH puede plantearse el uso de betabloqueantes o diuréticos. No hay datos a favor o en contra del uso de metildopa para controlar la hipertensión en este grupo de pacientes.

Las crisis pueden ser más frecuentes en momentos de estrés fisiológico o psicológico, por lo que puede ser suficiente usar fármacos profilácticos sólo en estos períodos, con lo que se minimizan los acontecimientos adversos. No obstante, hay un grupo de pacientes que necesitarán profilaxis a largo plazo intermitente o continuada.

El umbral del tratamiento debe definirse de forma conjunta entre el médico y el paciente y debería incluir la evaluación de la gravedad, la frecuencia y la naturaleza potencialmente mortal de las crisis, lo cual, junto a las circunstancias del paciente, permitirá la elaboración del plan de tratamiento más apropiado.

Profilaxis a largo plazo

La pauta de cada sujeto afectado depende de la intensidad de la enfermedad. Las crisis de angioedema periférico (en extremidades o tronco), aunque son desagradables y molestas, no son peligrosas aunque sean frecuentes, y pueden no requerir profilaxis a largo plazo (dependiendo de la opinión del paciente). No obstante, se ha demostrado que la administración profiláctica de antifibrinolíticos (ácido tranexámico [39] o ácido epsilon-aminocaproico (EACA; no aprobado en Reino Unido) [40]) y/o andrógenos atenuados sintéticos (danazol [41,43] o estanozol [43,46]) reduce la frecuencia o intensidad de las crisis (nivel de evidencia 2/3). En los hombres adultos pueden usarse otros andrógenos (metiltestosterona [47], fluoximesterona [48] y oximetolona [48,49]) (nivel de evidencia 3). Los derivados no 17-alfa alquilados, como nandrolona, parecen ser ineficaces y no deben utilizarse [43].

En cada individuo con episodios periféricos leves se debe ajustar gradualmente el nivel de tratamiento, evaluando los efectos de un ciclo de ácido tranexámico antes de los andrógenos atenuados. El tratamiento de mantenimiento debe valorarse en cualquier paciente que haya tenido más de un episodio de dolor abdominal intenso en un año o cualquier episodio de tumefacción en la cabeza y el cuello, con tumefacciones periféricas o genitales frecuentes o que necesite tratamiento con concentrado más de una vez al año. Los episodios mortales han aparecido en pacientes que previamente tenían sólo crisis leves o benignas [50] (nivel de evidencia 2).

Antifibrinolíticos

Los antifibrinolíticos inhiben la activación del plasminógeno, con el consecuente "ahorro" del consumo del C1INH. Estos fármacos disminuyen el número e intensidad de las

crisis [19] pero no son tan eficaces en esta indicación como los andrógenos atenuados [40] (nivel de evidencia 2). Sus efectos adversos consisten en náuseas, vértigo, diarrea, hipotensión postural, cansancio y calambres musculares, con aumento de las concentraciones de las enzimas musculares [1,39,40,51-53] (nivel de evidencia 2/3), y existe un riesgo teórico de formación de trombos y episodios de trombosis [18]. No obstante, en las publicaciones más recientes se ha propuesto que estos efectos adversos son menos frecuentes de lo que se pensaba y no se ha demostrado ningún aumento de la formación de trombos tras su uso a largo plazo en menorragias [53]. El hallazgo de tumores en la retina e hígado en los animales de experimentación después del uso a largo plazo del ácido tranexámico [18] ha limitado su uso en Estados Unidos [15], pero no en Europa [54,55]. Aunque se ha propuesto el efecto teratógeno del EACA en el período de crecimiento y desarrollo embrionario [18,56], este fármaco se está usando en Estados Unidos [57] y se ha utilizado en niños [58] y, sorprendentemente, se recomienda su uso durante el embarazo [59].

Debería usarse una dosis inicial de 1-1,5 g de ácido tranexámico hasta dos o tres veces al día [60], dependiendo de la gravedad de la enfermedad, disminuyendo hasta 0,5 g una o dos veces al día cuando la crisis vaya remitiendo. La posología debe ajustarse en los niños (tabla 3). La diarrea puede ser el efecto adverso limitante. Se avisará a los pacientes de esta posibilidad y, si es necesario, se ajustará la dosis para evitar su aparición (nivel de evidencia 4).

Aunque no se han encontrado signos de teratogenia en los estudios con animales, recomendamos evitar el uso de ácido tranexámico durante el embarazo, si es posible. En el *British National Formulary* (BNF) se indica que deben realizarse periódicamente exploraciones oculares y pruebas de función hepática (PFH), a la vez que se reconoce que la base de evidencias en que se apoya esta recomendación es mínima. Proponemos estudiar el fondo de ojo una vez al año, derivando al paciente si se presentan síntomas, y las PFH se realizarán cada 6 meses.

Andrógenos atenuados

Los andrógenos atenuados aumentan la biosíntesis de muchas proteínas, incluida la producción hepática de la proteína C1INH [18]. Los más usados son danazol, estanzol y oxandrolona. Sus efectos secundarios dependen de la dosis utilizada y consisten en aumento de peso, virilización, dolores y calambres musculares, dolores de cabeza, depresión, cansancio, náuseas, estreñimiento, irregularidades menstruales y alteraciones de la función hepática [46,61,62] (nivel de evidencia 3). La disminución de la velocidad de crecimiento en niños [63-65] es la principal contraindicación para su uso en este grupo de edad. Los andrógenos provocan masculinización de los fetos femeninos [66,67], por lo que está contraindicado su uso durante el embara-

zo. Los andrógenos, en particular los andrógenos 17-alfa alquilados, tienen efectos adversos como la ictericia colostásica [68], peliosis hepática [69] y adenoma hepatocelular [70-73]. Los casos observados de adenoma hepatocelular entre pacientes con deficiencia de C1INH en la profilaxis a largo plazo con danazol han sido motivo de preocupación [74] (nivel de evidencia 3). La dosis de danazol de 200 mg una o dos veces al día suele ser suficiente en los adultos, previniendo las crisis en el 80% de los casos [7] (nivel de evidencia 2). Debido a las amplias variaciones entre sujetos que padecen la afección es necesario ajustar la posología en cada caso según las necesidades, y puede requerirse una dosis hasta de 400 mg dos veces al día. Por el contrario, una vez que se consigue el control de los síntomas muchos pacientes se mantienen bien con dosis de tan solo 100 mg tres veces por semana. Puede usarse estanzol en dosis de hasta 5 mg una o dos veces al día en los países en que esté aprobado su uso [46]. Para facilitar un ajuste posológico más apropiado se ha introducido el comprimido de 2 mg. Estanzol se comercializa en el Reino Unido sólo por importación y exclusivamente para un paciente en concreto. La dosis recomendada en el adulto de oxandrolona es de 2,5 mg hasta 20 mg en dos o cuatro dosis divididas [75]. También en este caso hay que ajustar la dosis según las necesidades individuales. En algunos casos puede ser útil el tratamiento combinado, por ejemplo, andrógenos atenuados más ácido tranexámico.

Algunos hombres y muchas mujeres tienen efectos secundarios problemáticos o inaceptables con la dosis prescrita de andrógenos atenuados. Es importante explicar las ventajas y las desventajas de la pauta de tratamiento para comentar todos los efectos adversos posibles y monitorizar su aceptabilidad.

Profilaxis a largo plazo con C1INH

La profilaxis con C1INH a largo plazo puede ser necesaria cuando el ácido tranexámico o los esteroides no son eficaces o tolerados o cuando están contraindicados, por ejemplo, en caso de enfermedad tromboembólica subyacente o durante el embarazo. Antes de recomendar un tratamiento periódico es necesario optimizar el acceso al C1INH en las crisis agudas, mediante la formación del tratamiento a domicilio si es necesario. En casos excepcionales en los que este método no consigue un control suficiente de los síntomas puede ser necesaria la infusión periódica de 500-1.000 U de C1INH dos veces por semana.

Profilaxis a corto plazo

La profilaxis a corto plazo para procedimientos quirúrgicos es el tercer componente del tratamiento en estos pacientes. Cuando se planifica una cirugía o un trabajo dental se puede administrar una infusión del concentrado de C1INH hasta 24 horas antes [25] o inmediatamente antes

Tabla 3. Resumen del tratamiento. La pauta de cada paciente afectado depende de la gravedad de su enfermedad y, por tanto, se ajustará a las necesidades individuales. A continuación se expone una orientación sobre la posología y se resumen los consejos citados en el texto

Intervención	Tratamiento	Posología (adulto)	Posología (niños)	Pruebas de monitorización
Profilaxis a largo plazo	Andrógenos atenuados	Danazol 200 mg una o dos veces al día; hasta 400 mg/día en <20% de los casos Estanzol hasta 5 mg una o dos veces al día Oxandrolona 2,5-20 mg dividiendo las dosis 2-4 veces al día (usar la dosis de mantenimiento eficaz más baja, valorar una pauta de administración en días alternos o 2 veces por semana)	[Sólo si está indicado (muy poco frecuente), consultar el texto] Danazol 100-200 mg/día (usar la dosis de mantenimiento eficaz más baja, valorar una pauta de administración en días alternos o 2 veces por semana)	Cada 6 meses: pruebas de función hepática Anual: perfil lipídico Cada 2 años: ecografía hepática (anual después de 10 años de tratamiento)
	Ácido tranexámico	Dosis inicial 1-1,5 g 2-3 veces al día, disminuyendo hasta 0,5 g una o dos veces al día	1-2 g al día; la posología depende de la edad y del tamaño; la norma general es usar 50 mg/kg/día (usar la dosis de mantenimiento eficaz más baja, valorar una pauta de administración en días alternos o 2 veces por semana)	Cada 6 meses: pruebas de función hepática
Profilaxis a corto plazo (p. ej., para un problema dental)	Concentrado de inhibidor de la esterasa C1	500-1.500 U hasta 24 horas antes del procedimiento	<10 años de edad 500 U, >10 años de edad 1.000 U hasta 24 horas antes del procedimiento	
	Andrógenos atenuados	Danazol 100-600 mg/día durante 48 horas antes y después del procedimiento Estanzol 2-6 mg/día durante 48 horas antes y después del procedimiento	Danazol 300 mg/día los 5 días previos y 48 horas después del procedimiento	
	Ácido tranexámico	1 g cuatro veces al día durante 48 horas antes y después del procedimiento	500 mg cuatro veces al día durante 48 horas antes y después del procedimiento	
Tratamiento de urgencia en crisis agudas	Concentrado de inhibidor de la esterasa C1	500-1.500 U; infusión adicional y reevaluación si los síntomas persisten durante >2 horas	<10 años de edad 500 U, >10 años de edad 1.000 U	Basal: pruebas de función hepática, virología de la hepatitis
	Andrógenos atenuados	Danazol hasta 1 g/día Estanzol hasta 16 mg/día		
	Ácido tranexámico	1 g cuatro veces al día durante 48 horas		
	Plasma fresco congelado	2 unidades (sólo para su uso cuando no se disponga del concentrado del inhibidor de la esterasa C1)		Basal: pruebas de función hepática, virología de la hepatitis
Embarazo	Alivio del dolor	Según proceda		
	Andrógenos atenuados	Contraindicado		
	Ácido tranexámico	Puede usarse con precaución		
	Concentrado de inhibidor de la esterasa C1	Tratamiento de urgencias citado anteriormente. Los casos graves requieren una sustitución periódica		

del procedimiento, dependiendo de las circunstancias de cada caso [55,76]. Es imposible predecir los requisitos de cada sujeto en esta situación, aunque la masa corporal y las necesidades previas pueden ser indicadores útiles. En general, será suficiente una infusión de 1.000 U de concentrado

en la mayoría de los trabajos dentales y en la mayoría de las cirugías programadas en los adultos, pero las necesidades pueden variar entre 500 y 1.500 U. Puede necesitarse una segunda dosis, en particular si hay infección en el postoperatorio.

También pueden administrarse antifibrinolíticos o andrógenos atenuados, comenzando 5 días antes del procedimiento y hasta 2 días después [54]. No hay datos sobre la eficacia del concentrado frente a los andrógenos atenuados en esta indicación. Se ha usado ácido tranexámico en dosis diarias de 4 g (1 g cuatro veces al día) en los adultos [77,78] o 2 g (500 mg cuatro veces al día) en los niños [55], 48 horas antes y después de la cirugía. No obstante, la mayoría de los autores prefieren usar andrógenos atenuados, cuando no se usa el concentrado, incluso en niños [18,54] en dosis de 100-600 mg/día para danazol o 2-6 mg/día para estanozolol, los 5 días previos y 48 horas después de la cirugía [1,18,46,54]. Véase información sobre los cuidados dentales más adelante, en "Cuidados dentales".

Posesión de concentrado de C1INH

Todos los pacientes con deficiencia de C1INH deben tener la oportunidad de tener en su domicilio C1INH en una dosis terapéutica suficiente para tratar una urgencia laríngea, ya que el 50-75% de los casos tendrá una crisis potencialmente mortal en algún momento de su vida [1,79].

En una auditoría realizada en el Reino Unido se ha demostrado que la posesión del fármaco en el domicilio podría reducir el número de acontecimientos adversos evitables [80] (nivel de evidencia 2). Para obtener la máxima eficacia también es útil mantener buenas relaciones con los servicios locales de urgencias y disponer de un plan de control del tratamiento.

Posesión en el domicilio: administración dirigida por el propio paciente

El control de la administración del concentrado de C1INH dirigida por el paciente es un proceso que requiere estandarización, por lo que a continuación se exponen las recomendaciones adaptadas de las Normas TRIC (TRIC Guidelines for Home Therapy and Home therapy for C1 INH deficiency) del Hospital St. Bartholomew, como ejemplo de normas de evaluación que deben implantarse antes de comenzar la terapia a domicilio (tabla 4).

La terapia a domicilio requiere la entrega del concentrado y la formación de los colaboradores relacionados con todos los pacientes elegibles con deficiencia de C1INH (tabla 5). De esta forma se consigue un método rápido, cómodo y, probablemente, seguro, de tratar las crisis agudas del angioedema [80], lo que tiene un gran valor cuando el acceso al tratamiento de urgencias puede ser difícil por problemas de recursos o localización geográfica.

No obstante, hay otros problemas importantes de seguridad, como la necesidad de un refrigerador para el almacenamiento del producto. Es tranquilizador que la experiencia haya demostrado que el producto mantiene su eficacia a menos que su almacenamiento no sea el adecuado (p. ej., cuando está 6 meses a 25 °C) (nivel de evidencia 4). Muy

Tabla 4. Recomendaciones para el programa de terapia a domicilio, adaptado de las Normas TRIC (TRIC Guidelines for Home Therapy and Home therapy for C1 INH deficiency) del Hospital St. Bartholomew. El inmunólogo o especialista designado y la enfermera especialista de inmunología (o el equipo de terapia a domicilio debidamente acreditado) evaluará la idoneidad del sujeto para entrar en el programa, según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión en el programa

- Deficiencia demostrada del inhibidor de la esterasa C1
- El uso y cumplimiento de la terapia profiláctica deben ser óptimos
- Para mantener las habilidades de infusión necesarias, el paciente deberá requerir infusiones del inhibidor de la esterasa C1 al menos cada 3 meses
- El paciente debe estar motivado para cumplir el programa de terapia a domicilio y todas sus implicaciones, y debe estar dispuesto a ser responsable de la administración de la terapia a domicilio. Antes de comenzar el programa debe obtenerse el consentimiento por escrito confirmando este punto
- El paciente debe recibir orientación sobre el riesgo de infecciones transmisibles por uso de un derivado de la sangre y deberá demostrar que así lo entiende y otorgar su consentimiento informado por escrito para recibir el tratamiento
- El paciente debe tener una pareja dispuesta a acudir al programa de terapia a domicilio que esté presente cuando se necesite administrar el tratamiento
- La confirmación por escrito del apoyo a la terapia a domicilio debe acordarse con el médico general del paciente, incluido el tratamiento de soporte de urgencia o una vía acordada de asistencia de urgencia
- El paciente debe tener acceso a un teléfono mientras se esté administrando el tratamiento
- El paciente debe tener un buen acceso venoso
- El paciente debe aceptar llamar a una ambulancia si la autocanulación no tiene éxito cuando se requiera el concentrado
- En la mayoría de los casos, la terapia a domicilio no se emplea en niños (véase el apartado "Concentrado de inhibidor de la esterasa C1 en niños")

recientemente se ha estudiado el comportamiento de una formulación nueva con pruebas de almacenamiento a temperatura ambiente, demostrándose una buena estabilidad a largo plazo [81]. La experiencia recopilada con el C1INH indica que las reacciones adversas son muy poco frecuentes. Con el programa de terapia a domicilio con inmunoglobulina intravenosa se ha podido demostrar que es posible tratar a los pacientes con un "compañero de infusión", controlando las infusiones y los acontecimientos adversos de forma segura en el domicilio. Como es probable que el C1INH sea necesario cuando el paciente no se encuentre bien, debe ser posible el tratamiento de urgencias durante 24 horas en un hospital local y los pacientes y sus cuidadores deben saber que esta opción puede ser necesaria. También es necesario mantener el nivel técnico de la administración de infusiones en el domicilio, lo que puede hacerse practicando con

Tabla 5. Programa de formación para la terapia a domicilio

Debe incluir las siguientes áreas clave:

- Uso apropiado del concentrado
- Lavado de las manos
- Mantener la asepsia
- Suministro y almacenamiento del concentrado y del equipo
- Preparación del equipo para la administración del concentrado
- Procedimiento de comprobación del producto, como concentración o fecha de caducidad
- Demostración de la técnica correcta para reconstituir la solución
- Canulación con mariposa
- Obtención de muestras de sangre antes de la inyección o infusión
- Administración de la inyección y control de la infusión
- Control de las reacciones adversas
- Formación de la inyección automática de adrenalina o epinefrina (para el tratamiento de la anafilaxia debida a la infusión)
- Eliminación del equipo
- Documentación, por ejemplo, el registro del número de lote
- Datos documentados de la formación y nivel técnico del sujeto
- Recepción y monitorización de los registros de infusión y de otra documentación relevante ante cualquier signo de problemas
- Investigación de las reacciones o eventos adversos y adopción de las medidas apropiadas
- Información continuada a la enfermera especialista o adjunto de inmunología de cualquier aspecto relevante sobre la asistencia y tratamiento
- Cumplimiento de las visitas a consulta
- Realización de una entrevista anual sobre el nivel técnico del sujeto para administrar la inyección o infusión
- Relación con el sujeto, su médico general, el adjunto de inmunología, el farmacéutico y otro personal sanitario relevante

infusiones de solución salina y con sesiones periódicas de formación.

La terapia a domicilio no puede proporcionarse si no se sigue un protocolo correcto (tablas 4 y 5). Cuando se hace así, el programa de terapia a domicilio debe incluir automáticamente una auditoría sistemática que permita recopilar datos sobre su seguridad y eficacia.

Posesión en el domicilio: administración dirigida por el personal sanitario

Es posible que los pacientes no deseen la autoadministración de C1INH, o no se vean capaces o no puedan hacerlo. En estos casos, se puede suministrar el concentrado que el paciente tiene para su uso bajo la supervisión del personal sanitario, que puede ser el médico general o el personal de urgencias o de cualquier otro departamento que le atienda normalmente. El hecho de que sea el paciente quien guarde el fármaco reduce los tiempos de espera de las infusiones [80] (nivel de evidencia 2).

Cualquier programa de este tipo debe acompañarse por la información apropiada del paciente, con consejos sobre los procedimientos a seguir para conseguir nuevos envases del concentrado.

Monitorización de los efectos adversos del tratamiento

Ácido tranexámico

En el *BNF* se recomienda realizar exploraciones oculares periódicamente en los pacientes que reciben ácido tranexámico a largo plazo, sabiendo que esta observación se basa en datos no satisfactorios [60]. En el *BNF* también se recomienda la comprobación periódica de las pruebas de función hepática (nivel de evidencia 4).

Está contraindicado usar ácido tranexámico en la enfermedad tromboembólica activa, por lo que proponemos un cribado de trombofilia antes de comenzar el tratamiento cuando hay historia personal o familiar de enfermedad tromboembólica (nivel de evidencia 4).

Andrógenos atenuados

Las pruebas de función hepática deben realizarse cada 6 meses, ya que tanto el ácido tranexámico como los andrógenos atenuados provocan alteraciones. Danazol y otros andrógenos atenuados afectan al metabolismo lipídico, con lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y se hace necesario comprobar su situación en el momento del primer diagnóstico. Después, será necesario estudiar los lípidos en ayunas sólo cuando el cribado inicial sea anormal, cada seis meses o un año. Cuando no se aumente la dosis de andrógenos atenuados y no se produzcan cambios de peso o de dieta, es suficiente comprobar las concentraciones lipídicas una vez al año si se mantienen estables después de los primeros 12 meses (nivel de evidencia 4).

Ecografía hepática

Se ha publicado la aparición de adenomas hepatocelulares en pacientes con deficiencia de C1INH durante la profilaxis a largo plazo con danazol [74] (nivel de evidencia 3), lo que indica que sería útil el cribado ecográfico. Hasta la fecha, no hay datos que indiquen el alcance del problema ni la frecuencia con que se requiere el cribado.

La administración de danazol y de otros esteroides 17-alfa-alquilados se asocia a un aumento de riesgo de peliosis hepática y adenoma hepático [82]. Recomendamos efectuar una ecografía basal en todos los pacientes que reciben habitual o periódicamente ciclos de andrógenos atenuados y repetirla cada 2 años, o cada año cuando el tratamiento dure más de 10 años. Esta recomendación se basa en opiniones de expertos (nivel de evidencia 4) [74,83-85].

Tratamiento de urgencias

El tratamiento de las crisis agudas depende de su gravedad. Los episodios de tumefacción periférica no suelen requerir tratamiento, pero la administración de estanozol (hasta 16

mg/día [86]) o danazol (hasta 1 g/día) al comienzo de la crisis acorta su duración. La afectación de las vías respiratorias altas comienza lentamente, pero se han descrito casos en los que la progresión se ha producido antes de 20 min [50]; los cambios de voz y la aparición de disfagia indican un riesgo elevado de obstrucción total de la vía respiratoria. Si se sospecha una afectación de las vías respiratorias se debe administrar rápidamente concentrado de C1INH. La dosis requerida variará en cada caso, dependiendo de la masa corporal y de la gravedad de la situación. En una situación que ponga en riesgo la vida del paciente recomendamos usar 1.000-1.500 U, siendo suficiente con 500-1.000 U en otras situaciones. La administración del concentrado de C1INH acorta la duración de las crisis aproximadamente entre un tercio y la mitad el tiempo hasta el comienzo del alivio de los síntomas [25].

En cuanto a las crisis agudas de edema abdominal, el alivio del dolor debe comenzar en un nivel apropiado. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son útiles para el tratamiento del dolor abdominal y si la crisis es grave se puede iniciar la infusión de concentrado de C1INH en la misma dosis citada anteriormente. La intervención precoz previene el dolor evitable y reduce las interferencias con la vida del paciente, que debe ser vigilado estrechamente hasta que los síntomas comiencen a mejorar. La mediana de tiempo hasta el comienzo del alivio de los síntomas después de la infusión del concentrado es de 0,5-1,5 horas, con su resolución completa tras 24 horas [25]. Si los síntomas persisten con una intensidad elevada 2 horas después de la infusión se debe administrar más concentrado de C1INH y valorarse la exclusión de otros diagnósticos.

El concentrado de C1INH se comercializa en toda Europa desde comienzos de los años 1980 [87] y se ha demostrado su eficacia en series de casos y en un estudio controlado [76,88,89] (nivel de evidencia 2). Si no se dispone del concentrado, se puede usar plasma fresco congelado (PFC) o plasma tratado con un detergente o disolvente (nivel de evidencia 3), aunque pueden empeorar los síntomas durante la fase aguda [15,18,56] porque contiene concentraciones altas de los componentes del complemento. Se ha evaluado el efecto del plasma tratado con disolvente o detergente (Octaplas, Octapharma AG, Viena, Austria) en el AEH, pero hay pocos datos sobre su eficacia [90].

Tampoco hay estudios clínicos aleatorizados en los que se compare la administración de plasma con la del concentrado de C1INH o con placebo. El riesgo de transmisión de patógenos es mayor cuando se usa plasma [91,92], por lo que no es una alternativa aceptable cuando se prevé un tratamiento de urgencia.

Para tratar el angioedema y la hipovolemia que se asocian a reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 se usa adrenalina. En el contexto del AEH hay pocos datos que demuestren su eficacia en relación con otros tratamientos.

Nuevos tratamientos potenciales

Los nuevos inhibidores del sistema fibrinolítico, como el inhibidor de la calicreína DX88 (Dyax Corp., Cambridge, Massachusetts, EE.UU.) y el inhibidor del receptor B2 de bradicinina Icatibant (Jerini AG, Berlín, Alemania) son prometedores en el tratamiento de la deficiencia de C1INH [93] y está comenzando su desarrollo en estudios clínicos. También se ha creado un C1INH recombinante (Pharming Group NV, Leiden, Países Bajos) y los estudios estarán ya disponibles en un futuro próximo [94].

Situaciones especiales

Embarazo y parto

El tratamiento de la enfermedad durante el embarazo plantea problemas especiales. Entre los artículos publicados, hay casos aislados en los que se describe el empeoramiento de la enfermedad [95] (nivel de evidencia 3), pero en pocos se atribuye el parto prematuro o el nacimiento de fetos muertos a la enfermedad [96,97]. En una serie de 25 embarazos de mujeres con la enfermedad sólo en dos aumentó la frecuencia de las crisis y en ningún caso este aumento guardó relación con el parto [18] (nivel de evidencia 2). Lo ideal es que se interrumpa la administración de todos los fármacos profilácticos durante el embarazo y, si es posible, antes de la concepción. Es importante saber que los andrógenos atenuados están contraindicados durante el embarazo [98]. Si se necesita profilaxis, puede usarse con precaución el ácido tranexámico que, aunque atraviesa la placenta, no hay datos que indiquen que sea teratógeno. Además, no parece aumentar la incidencia de episodios tromboembólicos [99] (nivel de evidencia 2). Las crisis graves que se produzcan durante el embarazo deben tratarse con concentrado, igual que en las mujeres no gestantes. Los casos graves requieren tratamiento sustitutivo permanente con C1INH.

No está demostrado que la deficiencia de C1INH sea causa frecuente de complicaciones en el parto vaginal, aunque las consecuencias de una crisis durante el parto son potencialmente graves. Se debe comentar cada caso con el obstetra, prestando especial atención al riesgo obstétrico (p. ej., si es primigrávida), a la historia de deficiencia de C1INH y a las opiniones de la paciente. El tratamiento obstétrico más seguro sería administrar antes del parto una infusión de 500-1.000 U del concentrado de C1INH [100]. En un embarazo de bajo riesgo sin tratamiento previo con el concentrado de C1INH recomendamos que se tenga preparado el C1INH en la sala de partos. Puede haber una tumefacción local de la vulva y en los lugares de infusión, que no se tratará si la obstrucción uretral no es un problema [21]. Si se realiza un parto quirúrgico, se prefiere la anestesia regional a la intubación endotraqueal para evitar el traumatismo laríngeo [101] (nivel de evidencia 3). En todas las situaciones

el médico debe saber que el posparto es el período de máximo riesgo de crisis agudas.

Anticonceptivos

Los estrógenos deben evitarse siempre que sea posible, ya que el uso de los anticonceptivos orales combinados exacerba los síntomas de AEH [102,103] (nivel de evidencia 3). En un estudio reciente se ha descrito que más del 60% de los pacientes con AEH de tipo I o III tienen crisis más frecuentes cuando reciben estrógenos [20] (nivel de evidencia 2). En general, se prefiere usar medicamentos que contengan sólo progesterona, fármaco que tiene un efecto levemente protector. No hay datos publicados sobre el uso y la seguridad de los dispositivos intrauterinos.

Cuidados dentales

El traumatismo puede precipitar el edema agudo en caso de deficiencia de C1INH. Por tal motivo, el trabajo del dentista comporta un riesgo de desencadenar una crisis. Se han descrito crisis laríngeas mortales después de una extracción dental [88], aunque las crisis son impredecibles. Puede realizarse un trabajo dental extenso sin complicaciones y, por el contrario, un trabajo pequeño puede desencadenar la crisis [104].

Se avisará a todos los pacientes del aumento de riesgo de crisis en las 36 horas siguientes a los procedimientos dentales, para que tengan preparado un acceso rápido al tratamiento sustitutivo con C1INH en caso de que se presente la crisis [104], independientemente de si han recibido profilaxis. A la hora de la profilaxis, las recomendaciones deben tener en cuenta el procedimiento dental propuesto y las reacciones previas que haya tenido el paciente.

Para la profilaxis se ha propuesto el empleo de danazol, de concentrado de C1INH y de PFC [88,104,106]. Creemos que en la mayoría de los procedimientos dentales (p. ej., en caso de extracciones) es preferible la corrección con C1INH, una medida más fisiológica que el tratamiento con andrógenos atenuados y que tiene más probabilidades de reponer las concentraciones normales de C1INH. Además, el uso de C1INH supera muchas dudas relacionadas con la adherencia del tratamiento con esteroides anabolizantes (nivel de evidencia 4).

Viajes

La Primary Immunodeficiency Association (PIA) da los siguientes consejos a los pacientes con AEH que van de viaje por el Reino Unido y por el extranjero. Éstos y otros consejos pueden consultarse en la página web de la PIA (<http://www.pia.org.uk>). Los consejos pueden englobarse en dos categorías generales, los administrativos generales y los relacionados con el tratamiento de urgencia.

Consejos generales

Lleve un brazalete de Alerta Médica. Rellene el formulario E111 en su oficina local de Correos si va de viaje por Europa y contrate un seguro de viajes que cubra el AEH. Comente la situación con su médico con tiempo suficiente para poder preparar la medicación y el tratamiento de urgencia. Necesitará un informe de su médico para pasar el C1INH en los controles del aeropuerto. Los medicamentos deben declararse en los puestos de facturación y llevarse en la mano en una bolsa refrigerada.

Consejos de urgencias

Lleve un escrito de su médico con las instrucciones pertinentes para el tratamiento de urgencia y un número de teléfono de urgencias de 24 horas (traducido, si viaja por el extranjero). Todos los pacientes con AEH deben recibir una dosis de urgencia del C1INH que llevarán consigo cuando viajen por el extranjero, además del tratamiento estándar.

Niños

Las crisis aparecen durante la infancia en la mayoría de los casos [18,107]. Aunque el diagnóstico se establece habitualmente en la segunda o tercera década de la vida [18,108,109], es bien sabido que entre el 50% y el 75% de los pacientes tiene su primera crisis a los 12 años de edad. Los datos obtenidos en el grupo más extenso estudiado (más de 340 pacientes de 120 familias diferentes) y seguido durante más de 20 años [1,4,7,54,110] confirman que los síntomas comenzaron antes de los 5 años de edad casi en el 40% de los casos, y antes de los 15 años en el 75% de los casos. Los datos recogidos en niños más pequeños sólo aportan datos más llamativos, ya que la mayoría de los casos tiene sus primeros síntomas en la primera infancia, antes de los 6 años de edad [58,111]. Algunos pacientes tendrán sus primeros síntomas antes, incluso antes de un año de edad [27,110,112,113]. Las crisis de los niños no son tan frecuentes ni tan graves como en los adultos, excepto el dolor cólico abdominal recurrente que aparece en el 40-80% de los niños [55,58,107].

Es importante comentar que las crisis de edema laríngeo pueden aparecer a cualquier edad y que ponen en riesgo la vida del sujeto [79]. Por tal motivo, es necesario estudiar a los niños a una edad temprana, en particular cuando haya historia familiar. Hay pocos datos que confirmen el intervalo de referencia de la concentración de C1INH en los niños muy pequeños, por lo que proponemos estudiar las concentraciones tanto de C4 como de C1INH para confirmar el diagnóstico en estas circunstancias.

Profilaxis a largo plazo de las crisis en niños

Se trata de un tema relativamente inexplorado [58,111] y, según la mayoría de las referencias, no se recomienda el uso

Tabla 6. Aspectos importantes sobre la profilaxis potencial a largo plazo de la deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 en niños

Cuatro crisis por año que pudieran requerir ingreso, y cuando las soluciones intravenosas deben administrarse con precaución
El uso de andrógenos atenuados raramente está indicado como profilaxis a largo plazo en la pubertad

de antifibrinolíticos y andrógenos por los efectos secundarios graves que provocan estos fármacos [25,76].

Aunque también se producen crisis graves o potencialmente mortales de la deficiencia de C1INH durante la infancia, son menos frecuentes. Aunque las primeras revisiones sugieren que la profilaxis raramente es necesaria en los niños [15,55], esta opinión ha evolucionado al aumentar la experiencia con ácido tranexámico. La profilaxis a largo plazo está justificada no sólo en niños con afección grave, definida por crisis de edema laríngeo o crisis frecuentes (más de una crisis cada 3 meses) y recurrentes de dolor abdominal que provoca problemas y discapacidad. En esta situación, se prefiere usar antifibrinolíticos a los andrógenos [54,58,111], ajustando la dosis individualmente a medida que el niño va creciendo para conseguir la dosis mínima eficaz independientemente de las concentraciones séricas de C4 y/o C1INH, tanto si se usan antifibrinolíticos y/o andrógenos para la profilaxis a largo plazo. El uso profiláctico de andrógenos atenuados raramente está indicado y si el ácido tranexámico es ineficaz se puede valorar el empleo habitual de infusiones de concentrado de C1INH (tabla 6).

Andrógenos atenuados

El tratamiento con andrógenos atenuados se asocia a un aumento de riesgo de androgenización, pubertad prematura, fusión ósea acelerada con limitación del crecimiento, trastornos hepáticos, aterogénesis y problemas conductuales. El uso de danazol en niños [114,115], particularmente su efecto potencial sobre el desarrollo, es motivo de preocupación incluso cuando se usa con cautela [116,117]. Es importante mantener una dosis mínima eficaz y la administración intermitente del tratamiento [118]. Los andrógenos atenuados pueden ser útiles en niños con crisis abdominales frecuentes (>1/mes). En este caso, se deben usar los andrógenos atenuados durante el menor tiempo posible y con la menor dosis eficaz posible. Se aconseja su retirada precoz y se recomienda controlar al paciente junto a su pediatra.

Los pacientes con AEH tratado a largo plazo con danazol tienen un aumento teórico del riesgo de arteriosclerosis, si bien es cierto que se ha publicado un aumento de la incidencia de hipertensión arterial [83,119] y que el uso a largo plazo de los andrógenos disminuye la concentración de lipoproteínas de alta densidad [15,120-122].

Antifibrinolíticos en niños

Se ha utilizado ácido tranexámico en dosis de 50 mg/kg/día [54] o 1,5 g/día [52,55] a largo plazo con ventajas similares y sin efectos secundarios. La administración a largo plazo de una dosis alta de EACA (12-24 g/día) en niños se asoció a efectos secundarios en todos los casos, pero el control de los síntomas aún fue satisfactorio cuando la dosis se ajustó según las necesidades del niño (6 g/día y 12 g/día en niños <11 años de edad y >11 años de edad, respectivamente), sin efectos secundarios desagradables [58].

Se ha propuesto que el uso a largo plazo de antifibrinolíticos podría predisponer también a la arteriosclerosis [58,123] mediante la inhibición de plasmina, lo que resulta ser particularmente importante si la profilaxis a largo plazo debe comenzar durante la infancia porque el tratamiento puede durar varias décadas.

Concentrado de C1INH en niños

El concentrado de C1INH se ha utilizado con éxito en el tratamiento sustitutivo a largo plazo en adultos seleccionados [124], y más recientemente se ha demostrado que es mejor que placebo en un estudio controlado doble ciego [76]. En un estudio no controlado sobre el seguimiento a largo plazo de 14 niños con deficiencia de C1INH se trataron las crisis agudas de 6 niños con una dosis única de 500 U de concentrado de C1INH (Immuno AG, Viena, Austria) en 30 ocasiones independientes. La progresión del edema facial y laríngeo se abortó 30-60 min después de la infusión y desapareció gradualmente en las siguientes 24-36 horas. La dosis tuvo que repetirse después de 60 minutos sólo en dos ocasiones porque continuaba la progresión del edema laríngeo. Cuando se midieron las concentraciones de C1INH y C4, 12 y 24 horas después de la infusión en 2 pacientes se demostró el incremento esperado. Ninguno de los niños requirió intubación endotraqueal o traqueotomía y no se observaron efectos adversos.

A partir de los beneficios clínicos que se observaron en estos pacientes se ha propuesto el papel favorable del concentrado de C1INH en la profilaxis a largo plazo en niños [76], apoyando algunas propuestas iniciales [15,125]. En niños es difícil mantener la terapia a domicilio por los problemas técnicos que plantea el acceso intravenoso, aunque se ha demostrado que la disponibilidad a domicilio del concentrado reduce el tiempo de acceso en los adultos [80] y la posesión del concentrado en el domicilio debe tener beneficios similares en los niños [76,125,126]. Se debe aconsejar que se busque tratamiento y asistencia médica ante los primeros signos de crisis que afecten a las vías respiratorias altas. Las desventajas de este enfoque sobre el control de la crisis son el precio [117] y la posibilidad de la transmisión vírica. A pesar de que no se ha demostrado la transmisión vírica con los productos pasteurizados actuales, se requiere cautela cuando se recomiende la administración de un de-

rivado sanguíneo, en particular en relación con las infecciones emergentes.

El edema abdominal en niños puede ser el principal síntoma de presentación en una crisis aguda. En ese caso, habrá que descartar todas las demás causas de dolor abdominal en la infancia. La característica principal del edema abdominal en estos casos es el dolor abdominal intenso, habitualmente con vómitos, que dura varias horas y que puede simular una apendicitis aguda. El tratamiento precoz de los síntomas es eficaz y reduce la necesidad de tratamiento en el futuro. También puede evitar una cirugía impropia, por lo que puede ser útil tener concentrado de C1INH en el domicilio. Es importante instituir un plan de control de la asistencia para cada paciente, garantizando un suministro suficiente del fármaco y su reposición inmediata después de cada uso para que siempre esté disponible la dosis adecuada en caso de nuevas crisis. Véanse los detalles sobre la posesión de C1INH en el domicilio en "Posesión de concentrado de C1INH".

La dosis terapéutica apropiada dependerá del tamaño del niño y debe acordarse con el especialista.

Seguridad vírica del concentrado de C1INH

Como sucede con cualquier producto derivado de plasma, la seguridad vírica siempre es motivo de preocupación. Hay publicaciones sobre la transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) con concentrados de C1INH que se utilizaban antes de 1985, en los que no se habían incorporado métodos de inactivación viral [110,127,128]. En varios estudios se confirmó la seguridad de un tratamiento con calor en la producción del concentrado de C1INH [25,76,128,129] sin transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHC o virus de la hepatitis G (VHG). No obstante, es esencial mantener vigilados a los pacientes tratados con el concentrado [130] (tabla 7).

El paciente debe estar informado de los riesgos potenciales de infección vírica, con una explicación clara del perfil de seguridad del producto, de los riesgos comparativos de

otros tratamientos y del riesgo de fracaso en el tratamiento del angioedema laríngeo. Recomendamos mantener esquemas de monitorización, con un cribado de hepatitis B, hepatitis C, alanina aminotransferasa (ALT) y almacenamiento de suero y ADN antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda efectuar pruebas de función hepática cada 6 meses si se ha infundido el concentrado. Muchas de estas dificultades podrían superarse si los preparados de C1INH recombinante tuvieran éxito.

Por analogía con las recomendaciones que se dan a los pacientes hemofílicos [131], se debe vacunar a los pacientes que no sean inmunes a la hepatitis A o B y que reciban actualmente, o pudieran requerir, derivados sanguíneos. Obsérvese que no está aprobado el uso de la vacuna de la hepatitis A en niños menores de un año de edad.

El PFC es eficaz en el tratamiento de las crisis agudas [132,133] y en la profilaxis a corto plazo [101,134,135] pero comporta un riesgo significativo de transmisión de gérmenes patógenos, reacciones anafilactoides, aloinmunización y volumen intravascular excesivo [15,25]. El PFC se usa cuando no se disponga de C1INH, pero no es aceptable cuando se prevé el tratamiento de urgencia o como tratamiento profiláctico [109,136,137].

Especificación de servicios

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio debe establecerse sólo con resultados de un laboratorio que cuente con la acreditación CPA y que reciba la información del inmunólogo clínico.

Tratamiento local frente a tratamiento regional

Se debe comprobar que en cada zona hay centros con un inmunólogo y una enfermera especializada que reciben la información. Estos centros deben tener un número suficiente de pacientes y experiencia para diagnosticar los casos y desarrollar planes de control individualizados, protocolos escritos y hojas de consejos para los pacientes, por ejemplo, sobre cómo y dónde buscar asistencia en caso de urgencia, el estudio correcto de los familiares y el control general de la afección. La formación sobre terapia a domicilio debe ser posible y el dermatólogo, u otro médico designado al efecto, monitorizará a los pacientes más alejados siguiendo los protocolos y derivándolos al centro de referencia según proceda.

Información

Los pacientes deben tener información por escrito de su afección y de su tratamiento, de los efectos adversos relacionados con éste y un plan para obtener tratamiento de urgencia.

Tabla 7. Consejos sobre la utilización del concentrado del inhibidor de la esterasa C1

El concentrado del inhibidor de la esterasa C1 sólo debe usarse en las crisis graves de tumefacción cuando haya riesgo de afectación de las vías respiratorias, en las crisis graves de dolor abdominal o enfermedad no controlada
Debe monitorizarse periódicamente la función hepática y el estado vírico de estos pacientes y mantenerse registros de todas las infusiones administradas
El paciente debe recibir una información completa de los riesgos potenciales y debe participar en las decisiones terapéuticas
Se prestará atención a los pacientes vacunados que no estén inmunizados frente a la hepatitis A o B

Formación para administrar las infusiones

- Un experto en inmunología o equivalente debe controlar el programa de formación de la terapia a domicilio.
- Un especialista en inmunología o equivalente debe mantener la relación entre los servicios de urgencias y los MG sobre el tratamiento de las crisis agudas de la deficiencia de C1INH.
- Un especialista en inmunología o equivalente será el eje central de la educación continuada y servirá de apoyo para el paciente en relación con cualquier aspecto sobre el programa de tratamiento de su AEH.
- Tratamiento de urgencias: tratamiento en el servicio de urgencias, en atención primaria y terapia a domicilio.

Servicios de urgencias

El servicio de urgencias debe tener a mano el plan o protocolo de tratamiento de los pacientes con deficiencia de C1INH. Las esperas prolongadas en la sala de espera del servicio de urgencias es un factor importante que altera el trabajo, la educación y la calidad de vida del paciente, disuadiéndole de acudir en busca del tratamiento apropiado. Los protocolos deben incluir los mecanismos que den prioridad a estos pacientes, por ejemplo, mediante la asistencia por personal de enfermería según el protocolo con la supervisión del médico cuando sea necesario.

La enfermera de inmunología o la enfermera especialista debe servir de enlace con los médicos y las enfermeras del servicio de urgencias para comprobar que se tiene la información necesaria sobre la deficiencia de C1INH y que conocen a los pacientes afectados por esta enfermedad en su zona.

Los médicos y las enfermeras también deben saber cómo obtener y administrar el concentrado de C1INH, aspecto que deberá constar en el protocolo.

El personal de urgencias también debe tener acceso a los especialistas (inmunología) si se necesita asesoría, aspecto que también deberá constar en el protocolo.

Médicos generales

Debe enviarse un plan o protocolo de tratamiento para el control de la deficiencia de C1INH a los MG, que deben conocer a todos los pacientes con deficiencia de C1INH registrados en su consulta. El MG debe estar informado si el paciente pretende infundirse el concentrado en su domicilio. Deben proporcionarse las medidas de urgencia apropiadas ante las posibles complicaciones.

La enfermera de inmunología o la enfermera especialista debe colaborar con el MG sobre las preocupaciones o problemas que plantea la terapia a domicilio u otros aspectos relevantes relacionados con el control de los pacientes con deficiencia de C1INH.

Mediciones de resultados

En el contexto del entorno clínico, los siguientes son los aspectos candidatos (es decir, mensurables) para la valoración de la gestión clínica en caso de una auditoría clínica.

- Número de crisis agudas por paciente y año.
- Puntuaciones de calidad de vida.
- Tiempo entre la crisis o el dolor y la administración del tratamiento.
- Frecuencia de las visitas a urgencias.
- Muerte.
- Efectos adversos del tratamiento, por ejemplo, pruebas anormales de la función hepática o ecografía hepática.
- Cumplimiento de las normas en los centros.

Registro de pacientes

Para aumentar el conocimiento profesional sobre el AEH y mejorar la atención a los pacientes, se recomienda a las unidades regionales que envíen los detalles de sus casos al registro europeo. En Internet puede encontrarse un formulario para ello, en <http://www.haeregister.org>.

Perspectiva del paciente

Objetivos clave de los pacientes con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1

- Cada paciente con deficiencia de C1INH debe ser capaz de controlar los síntomas por anticipado, de forma que se mantenga su seguridad personal y se produzcan las interrupciones mínimas de una vida sana y productiva.
- Todos los pacientes tienen derecho a un acceso universal al control eficaz de la deficiencia de C1INH.
- Hay que evitar los diagnósticos erróneos, el tratamiento inapropiado y los procedimientos quirúrgicos innecesarios.

Consecución de los objetivos clave

Para ello, es necesario:

- Derivar a todos los pacientes a un especialista que tenga experiencia en el tratamiento de la deficiencia de C1INH.
- Reconocer la importancia que tiene la enfermera especializada en la educación y el apoyo de los pacientes con deficiencia de C1INH.
- Mantener una comunicación eficaz entre los miembros del equipo encargados de la asistencia del paciente.
- Difundir la información entre los profesionales sanitarios y los pacientes.
- Establecer una red y compartir la información entre todos los especialistas responsables del tratamiento de los pacientes con deficiencia de C1INH, de forma que se aplique un abordaje acordado en los aspectos centrales del control de la deficiencia de C1INH.

Criterios de valoración

- El paciente tiene una mejor calidad de vida, tiene más probabilidades de mantener su empleo y contribuir plenamente a la vida de su comunidad, lo que disminuye la necesidad de apoyo.
- En otras enfermedades crónicas se ha demostrado que las demandas de servicios sanitarios serán menores si el paciente está informado y acepta la responsabilidad de su enfermedad.
- La eficacia de este enfoque se demostraría porque se producen menos visitas al MG, a los consultores o servicios de urgencias, un menor uso de los servicios de ambulancia y una menor necesidad de tratamiento en el hospital.

Angioedema adquirido

En una publicación reciente de Cicardi y cols. [8] se ha demostrado que, durante el seguimiento a largo plazo (hasta 24 años, mediana de 8 años), en la mayoría de los casos se presentaron trastornos linfoproliferativos, predominantemente gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), aspecto importante porque aproximadamente el 1% de las GMSI evolucionan cada año a mieloma o trastornos relacionados [138]. Una minoría de casos se asocia a procesos malignos no hematológicos, infección o trastornos autoinmunes. Cuando fuera posible, el tratamiento de la patología subyacente puede dar lugar a la resolución del trastorno [20,32] (nivel de evidencia 3). Por lo demás, el tratamiento es similar al del AEH. En este grupo son más eficaces los antifibrinolíticos que los andrógenos atenuados [8] (nivel de evidencia 2). En las series de Cicardi y cols. [8] fue necesario el tratamiento con concentrado de C1INH en 12 de 28 pacientes, de los cuales tres fueron haciéndose progresivamente resistentes.

Exención de responsabilidades

Si bien creemos que los consejos y las informaciones contenidas en estas normas son verdaderos y precisos en el momento de su envío a la imprenta, los autores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal por cualquier error u omisión que pudiera haberse cometido.

Desarrollo de la consulta

El Grupo Asesor del proyecto desarrolló los estándares junto a los consultores del proyecto (véanse los nombres de los miembros en la tabla 8).

Las consultas de los estándares en borrador se realizaron mediante:

- Un taller de trabajo facilitado durante un día con representantes de las organizaciones interesadas de toda la nación.
- Reuniones individuales con grupos profesionales, organizaciones de voluntarios del sector y grupos regionales de profesionales.
- Solicitud de comentarios por escrito de todos los sujetos y organizaciones invitados a las reuniones anteriores.
- Los estándares en borrador se pudieron consultar en las páginas de la Primary Immunodeficiency Association (<http://www.pia.org.uk>) y de la Primary Immunodeficiency Network (<http://www.ukpin.org.uk/News/C1-inhibitor.doc>), donde se solicitaron comentarios.

Declaración

Todos los miembros del grupo asesor han leído y aprobado la versión final de este documento (tabla 8). Los miembros del grupo asesor se seleccionaron de forma que aportasen toda una gama de experiencia y conocimientos en inmunología. El grupo en conjunto ha asesorado el proyecto y el con-

Tabla 8. Miembros del grupo asesor

Presidente	Mark M. Gompels	Adjunto de inmunología	Hospital Southmead, Bristol
Miembros del grupo	Mario Abinun	Adjunto de pediatría	Hospital Newcastle General
	Claire A. Bethune	Adjunto de inmunología	Hospital Derriford, Plymouth
	Graham Davies	Adjunto de pediatría	Hospital Great Ormond Street, Londres
	Clive Grattan	Adjunto de dermatología	Hospital Universitario de Norfolk y Norwich
	Anne C. Fay	Adjunto de inmunología	Dispensario Royal Victoria, Newcastle upon Tyne
	Robert J. Lock	Científico clínico de inmunología	Hospital Southmead, Bristol
	Hilary J. Longhurst	Adjunto de inmunología	Hospital St. Bartholomew, Londres
	Leigh Morrison	Enfermera especialista de inmunología	Hospital Southmead, Bristol
	Anne Price	Representante de los pacientes	Asociación de Inmunodeficiencia Primaria, Alliance House, Caxton Street, Londres
	Megan Price	Adjunto de dermatología	Hospitales Universitarios de Brighton y Sussex
David Watters	Presidente ejecutivo	Asociación de Inmunodeficiencia Primaria, Alliance House, Caxton Street, Londres	
Equipo de redacción	Mark M. Gompels		Hospital Suthmead, Bristol
	Robert J. Lock		Hospital Suthmead, Bristol
	Leigh Morrison		Hospital Suthmead, Bristol

senso en general. M.M.G., R.J.L. y L.M. formaron el equipo de redacción y cada miembro del grupo elaboró un borrador de cada sección del documento.

Referencias bibliográficas

- Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982; **284**:2–9.
- Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol* 2002; **55**:266–70.
- Tosi M. Molecular genetics of C-inhibitor. *Immunobiology* 1998; **199**:358–65.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M *et al.* Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998; **199**:366–76.
- Prada AE, Zahedi K, Davis AE. Regulation of C1-inhibitor synthesis. *Immunobiology* 1998; **199**:377–88.
- Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; **356**:213–7.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; **71**:206–15.
- Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**:274–81.
- Johnson AM, Alper CA, Rosen FS, Craig JM. C-1 inhibitor: evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioedema. *Science* 1971; **173**:553–4.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; **3**:311–17.
- Zahedi R, Bissler JJ, Davis AE, Andreadis C, Wisniewski JJ. Unique C1 inhibitor dysfunction in a kindred without angioedema. II. Identification of an Ala443→Val substitution and functional analysis of the recombinant mutant protein. *J Clin Invest* 1995; **95**:1299–305.
- Zahedi R, Wisniewski J, Davis AE. Role of the P2 residue of complement 1 inhibitor (Ala443) in determination of target protease specificity: inhibition of complement and contact system proteases. *J Immunol* 1997; **159**:983–8.
- Carrer FMJ. The C-1 inhibitor deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; **30**:793–804.
- Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988; **17**:1082–6.
- Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *JAMA* 1990; **88**:656–64.
- Starr JC, Brasher GW. Erythema marginatum preceding hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1974; **53**:352–5.
- Williamson DM. Reticulate erythema – a prodrome in hereditary angio-oedema. *Br J Dermatol* 1979; **101**:549–52.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; **84**:580–93.
- Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; **83**:462–4.
- Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; **114**:294–8.
- Chappatte O, De Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy. Case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; **95**:938–42.
- Pearson KD, Buchignani JS, Shimkin RM, Frank MM. Hereditary angioneurotic edema of the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; **116**:256–61.
- Hara T, Shiotani A, Matsunaka H *et al.* Hereditary angioedema with gastrointestinal involvement: endoscopic appearance. *Endoscopy* 1999; **31**:322–4.
- Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PE. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002; **55**:145–7.
- Kunschak M, Engl W, Maritsch F *et al.* A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; **38**:540–9.
- Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, MacCallum C. Age- and sex-specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer. *Clin Chem* 1988; **34**:1618–21.
- Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994; **35**:184–7.
- Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angioedema (Type 1 and Type 2). *Br J Dermatol* 2003; **148**:719–23.
- Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; **10**:129–34.
- Cicardi M, Frangi D, Bergamaschini L, Gardinali M, Sacchi G, Agostoni A. Acquired C1 inhibitor deficiency with angioedema symptoms in a patient infected with *Echinococcus granulosus*. *Complement* 1985; **2**:133–9.
- Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**:713–4.
- Farkas H, Gyeny L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999; **37**:513–18.
- Tisch M, Lampl L, Groh A, Maier H. Angioneurotic edemas of the upper aerodigestive tract after ACE-inhibitor treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; **259**:419–21.
- Berkun Y, Shalit M. Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during treatment with ACE inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **87**:138–9.
- Kleiner GI, Giclas P, Stadtmauer G, Cunningham-Rundles C. Unmasking of acquired autoimmune C1-inhibitor deficiency by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **86**:461–4.
- Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Safety* 2002; **25**:73–6.
- Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002; **22**:1173–5.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: out-

- come after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004; **164**:910–3.
- 39 Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; **287**:452–4.
 - 40 Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double blind study. *N Engl J Med* 1972; **286**:808–12.
 - 41 Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; **295**:1444–8.
 - 42 Rothbach C, Green RL, Levine MI, Fireman P. Prophylaxis of attacks of hereditary angioedema. *Am J Med* 1979; **66**:681–3.
 - 43 Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980; **65**:75–9.
 - 44 Gould DJ, Cunliffe WJ, Smiddy FG. Anabolic steroids in hereditary angioedema. *Lancet* 1978; **i**:770–1.
 - 45 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1981; **68**:181–7.
 - 46 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol* 1987; **80**:855–60.
 - 47 Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; **53**:739–45.
 - 48 Davis PJ, Davis FB, Charache P. Longterm therapy of hereditary angioedema (HAE). Preventive management with fluoxymesterone and oxymetholone in severely affected males and females. *Johns Hopkins Med J* 1974; **135**:391–8.
 - 49 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of impeded androgen (oxymetholone) therapy of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1979; **64**:275–80.
 - 50 Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**:349–54.
 - 51 Nilsson IM, Andersson L, Bjorkman SE. Epsilon-aminocaproic acid (E-ACA) as a therapeutic agent based on 5 year's clinical experience. *Acta Med Scand Suppl.* 1966; **448**:1–46.
 - 52 Agostoni A, Marasini B, Cicardi M, Martignoni G, Uziel L, Pietrogrande M. Hepatic function and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema undergoing long-term treatment with tranexamic acid. *Allergy* 1978; **33**:216–21.
 - 53 Rybo G. Tranexamic acid therapy is effective treatment in heavy menstrual bleeding. *Clin Update Safety Ther Adv* 1991; **4**:1–8.
 - 54 Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Storti E. Clinical problems in the C1-inhibitor deficient patient. *Behring Inst Mitt*, 1993; **93**:306–12.
 - 55 Abinun M. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema, a genetically determined deficiency of C1 inhibitor. Thesis. University of Belgrade Medical School, 1988.
 - 56 Donaldson VH. Therapy of 'the neurotic edema'. *N Engl J Med* 1972; **286**:835–6.
 - 57 Van Dellen RG. Long-term treatment of C1 inhibitor deficiency with epsilon-aminocaproic acid in two patients. *Mayo Clin Proc* 1996; **71**:1175–8.
 - 58 Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child* 1974; **49**:636–40.
 - 59 Naish P, Barratt J. Hereditary angioedema. *Lancet* 1979; **i**:611.
 - 60 British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Antifibrinolytic drugs and haemostatics. British National Formulary. Oxford, UK: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2003.
 - 61 Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980; **93**:809–12.
 - 62 Cicardi M, Bergamaschini L, Tucci A *et al.* Morphologic evaluation of the liver in hereditary angioedema patients on long-term treatment with androgen derivatives. *J Allergy Clin Immunol* 1983; **72**:294–8.
 - 63 Keele DK, Worley JW. Study of an anabolic steroid: certain effects of oxymetholone on small children. *Am J Dis Child* 1967; **113**:422–30.
 - 64 Spooner JB. Classification of side effects to danazol therapy. *J Int Med Res* 1977; **5** (Suppl. 3):15–17.
 - 65 Smith CS, Harris F. Preliminary experience with danazol in children with precocious puberty. *J Int Med Res* 1977; **5** (Suppl. 3):109–13.
 - 66 Castro-Magana M, Cheruvanky T, Collipp PJ, Ghavarni-Maibodi Z, Angulo M, Stewart C. Transient adrenogenital syndrome due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child* 1981; **135**:1032–4.
 - 67 Schwartz RP. Ambiguous genitalia in a term female infant due to exposure to danazol *in utero*. *Am J Dis Child* 1982; **136**:474.
 - 68 Wynn V. Metabolic effects of danazol. *J Int Med Res* 1977; **5** (Suppl. 3):25–35.
 - 69 Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, Randell JB, Murray-Lyon IM. Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet* 1977; **2**:262–3.
 - 70 Johnson FL, Lerner KG, Siegel M *et al.* Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1972; **ii**:1273–6.
 - 71 Ziegenfuss J, Carabasi R. Androgen and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1973; **ii**:262.
 - 72 Cattani D, Vesin P, Wautier J, Kalifat R, Meignan S. Liver tumours and steroid hormones. *Lancet* 1974; **1**:878.
 - 73 Ferman J, Levy Y, Bouscary D *et al.* Danazol-induced hepatocellular adenoma. *Am J Med* 1990; **88**:529–30.
 - 74 Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet* 1999; **353**:1066–7.
 - 75 BTG Pharm. Oxandrin Fact Sheet, 2003. Available at: http://www.oxandrin.com/hiv/about/ox_factsheet.html.
 - 76 Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; **334**:1630–4.
 - 77 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol* 1977; **60**:38–40.
 - 78 Ward Booth P. Hereditary angioedema. *Lancet* 1979; **i**:611.
 - 79 Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; **163**:1229–35.
 - 80 Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE *et al.* Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114** (3 Suppl.):S51–131.
 - 81 Schulte U, Hofmann P. Stability of a new formulation of C1-esterase-inhibitor concentrate at room temperature. *International*

- Clinical Practice Series. Tunbridge Wells, Kent: Wells Medical Ltd, 2004.
- 82 Anthony PP. Liver tumours. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; **2**:501–22.
 - 83 Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990; **54**:64–72.
 - 84 Kahn H, Manzarbeitia C, Theise N, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Danazol-induced hepatocellular adenomas. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1991; **115**:1054–7.
 - 85 Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002; **36**:707–9.
 - 86 Anabolic Steroids (systemic). US National Library of Medicine, 2004. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202035html>.
 - 87 Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA *et al*. Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1980; **302**:542–6.
 - 88 Bork K, Barnstedt S. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; **161**:714–18.
 - 89 Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasini B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980; **44**:299–301.
 - 90 Inbal A, Epstein O, Blickstein D, Kornbrot N, Brenner B, Martinowitz U. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; **4**:599–604.
 - 91 Chandra S, Groener A, Feldman F. Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products. *Thromb Res* 2002; **105**:391–400.
 - 92 De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci* 2003; **29**:247–54.
 - 93 Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002; **109**:1057–63.
 - 94 Wolff MW, Zhang F, Roberg JJ *et al*. Expression of C1 esterase inhibitor by the baculovirus expression vector system: preparation, purification, and characterization. *Protein Expr Purif* 2001; **22**:414–21.
 - 95 Logan RA, Greaves MW. Hereditary angio-oedema: treatment with C1 esterase inhibitor concentrate. *J R Soc Med* 1984; **77**:1046–8.
 - 96 Osler W. Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888; **95**:362–7.
 - 97 Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein–kinin analyses. *J Intern Med* 1996; **239**:119–30.
 - 98 British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pregnancy. *British National Formulary*. Oxford, UK: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2003.
 - 99 Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; **70**:238–40.
 - 100 Böckers M, Bork K. Kontrazeption und Schwangerschaft beim hereditären Angioödem. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; **112**:507–9.
 - 101 Hopkinson RB, Sutcliffe AJ. Hereditary angioneurotic oedema. *Anaesthesia* 1979; **34**:183–6.
 - 102 Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992; **33**:35–8.
 - 103 Bouittet L, Ponard D, Drouot C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003; **206**:106–9.
 - 104 Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med* 1991; **20**:139–42.
 - 105 Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Med Assoc* 2003; **134**:1088–94.
 - 106 Farkas H, Gyeny L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; **57**:404–8.
 - 107 Donaldson VH, Rosen FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; **37**:1017–27.
 - 108 Bork K, Witzke G. Hereditary angioneurotic edema. Clinical aspects and extended diagnostic and therapeutic possibilities. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; **104**:405–9.
 - 109 Brickman CM, Hosea SW. Hereditary angioedema. *Int J Dermatol* 1983; **22**:14–7.
 - 110 Agostoni A. Inherited C1 inhibitor deficiency. *Complement Inflamm* 1989; **6**:112–18.
 - 111 Abinun M, Mikuska M, Milosavljevic J. Problems of longterm prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Periodicum Biologorum* 1986; **88** (Suppl. 1):221–2.
 - 112 Bedford S. Hereditary angio-oedema. *Proc R Soc Med* 1971; **64**:1049–50.
 - 113 Ohela K. Hereditary angioneurotic oedema in Finland. Clinical, immunological and genealogical studies. *Acta Med Scand* 1977; **201**:415–27.
 - 114 Tappeiner G, Hintner H, Glatzl J, Wolff K. Hereditary angio-oedema: treatment with danazol. Report of a case. *Br J Dermatol* 1979; **100**:207–12.
 - 115 Rajagopal C, Harper JR. Successful use of danazol for hereditary angio-oedema. *Arch Dis Child* 1981; **56**:229–30.
 - 116 Barakat A, Castaldo AJ. Hereditary angioedema: danazol therapy in a 5-year-old child. *Am J Dis Child* 1993; **147**:931–2.
 - 117 Farkas H, Harmat G, Gyeny L, Füst G, Varga L. Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children. *Lancet* 1999; **354**:1031–2.
 - 118 Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; **13**:153–61.
 - 119 Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**:194–6.
 - 120 Fraser IS, Allen JK. Danazol and cholesterol metabolism. *Lancet* 1979; **1**:931.
 - 121 Allen JK, Fraser IS. Cholesterol, high density lipoprotein and danazol. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; **53**:149–52.
 - 122 Oliver MF. Hypercholesterolaemia and coronary heart disease: an answer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; **288**:423–4.
 - 123 Champion RH, Lachmann PJ. Hereditary angio-oedema treated with E-aminocaproic acid. *Br J Dermatol* 1969; **81**:763–5.

- 124 Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**:677–82.
- 125 Abinun M, Mikuska M. Hereditary angioedema in children: treatment with C1 inhibitor concentrate. 7th International Congress of Immunology, Berlin, 144A. Berlin: Gustav Fischer Verlag, 1989.
- 126 Abinun M. Hereditary angio-oedema in children. *Lancet* 1999; **353**:2242.
- 127 Agostoni A, Cicardi M. Replacement therapy in hereditary and acquired angioedema. *Pharmacol Res* 1992; **6** (Suppl. 2):148–9.
- 128 Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995; **35**:209–12.
- 129 Klarmann D, Kreuz W, Joseph-Steiner J, Ehrenforth S. Hepatitis C and pasteurized C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1996; **36**:84–5.
- 130 Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; **334**:1666–7.
- 131 United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation Executive Committee. Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders, 2004. Available at: <http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc>.
- 132 Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet* 1969; **1**:326–30.
- 133 Beck P, Willis D, Davies GT, Lachmann PJ, Sussman M. A family study of hereditary angioneurotic oedema. *Q J Med* 1973; **42**:317–39.
- 134 Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1975; **55**:386–93.
- 135 Gibbs PS, LaSosso AM, Moorthy SS, Hutton CE. The anesthetic and perioperative management of a patient with documented hereditary angioneurotic edema. *Anaesth Analg* 1977; **56**:571–3.
- 136 Lieberman A. The use of fresh-frozen plasma in hereditary angioedema. *JAMA* 1994; **272**:518.
- 137 Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1996; **41**:541–4.
- 138 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; **346**:564–9.


Content'Ed Net®
Communications S. L.

Maestro Lasalle, 36
28016 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@contentednet.com

Título y publicación originales:

“C1 inhibitor deficiency: consensus document”, M.M. Gompels, *et al.*
Clinical and Experimental Immunology, 2005; 139: 379–394.

© 2005 British Society for Immunology.

Copyright de la traducción al castellano © 2005 Content'Ed Net Communications S.L.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, British Society for Immunology, sus licenciatarios y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Sin embargo, la responsabilidad de la exactitud de la traducción es exclusivamente de Content'Ed Net Communications S.L. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado.

Content'Ed Net Communications S.L. es el agente exclusivo de venta de separatas de British Society for Immunology en español, francés, italiano y portugués.

ES-BW-ZL-012405-MA

Dep. legal: B-00.000-05

