

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA:
TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO
DE EPISODIOS AGUDOS Y
PROFILAXIS DEL AEH.**

Perú-2020, Agosto.

Guía de práctica clínica: Tamizaje, Diagnóstico, Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH.

Lima: Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, 2020.

81 p. : 21 x 29.7 cm.

1. ANGIOEDEMA HEREDITARIO 2.TAMIZAJE 3. DIAGNÓSTICO 4. MANEJO DE EPISODIOS AGUDOS 5. PROFILAXIS 6. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

ISBN -

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N°: 2020-

Copyright © Todos los derechos están reservados -Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.

Lima, Perú

Teléfono: (511) 477-7777

Correo electrónico: info@spaii.org.pe / oscarcalderonll@gmail.com

Página Web: www.spaii.org.pe

INDICE

I. Generalidades	
▪ Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía	pag. 3
▪ Conformación del GEG	pag. 4
▪ Siglas y acrónimos	pag. 6
▪ Declaración de conflictos de interés	pag. 6
▪ Antecedentes	pag. 11
II. Métodos	
▪ Alcance y objetivos de la GPC	pag. 12
▪ Ámbito asistencial	pag. 13
▪ Formulación de las preguntas	pag. 13
▪ Identificación de desenlaces	pag. 14
▪ Búsqueda de la evidencia	pag. 14
▪ Revisión y síntesis de la evidencia identificada	pag. 15
▪ Graduación de la evidencia	pag. 16
▪ Formulación de las recomendaciones	pag. 18
▪ Revisión Externa	pag. 19
III. Resumen de la Guía de Práctica Clínica	
▪ ¿Qué es el AEH?	pag. 21
▪ Flujogramas del manejo del problema	pag. 24
▪ Lista completa de recomendaciones	pag. 25
IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia	
a. Factores de Riesgo y Prevención	
▪ Conceptos generales /específicos.	
▪ Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.	
▪ Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.	pag. 39
▪ Recomendaciones.	
b. Diagnóstico	
▪ Conceptos generales/específicos.	
▪ Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.	
▪ Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.	pag. 40
▪ Recomendaciones.	
c. Tratamiento	
▪ Conceptos generales /específicos.	
▪ Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.	
▪ Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.	pag. 49
▪ Recomendaciones	
d. Monitoreo y Seguimiento del Paciente	
▪ Conceptos generales /específicos.	
▪ Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.	
▪ Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.	pag. 63
▪ Recomendaciones	
V. Plan para actualización de la GPC	pag. 66
VI. Plan para evaluación y monitoreo de la GPC	pag. 66
VII. Referencias Bibliográficas	pag. 67
VIII. Anexos	
▪ Tabla de Medicamentos de 1ra y 2da Línea para AEH	pag. 69
▪ Tabla de Formato de Preguntas PICO	pag. 70
▪ Tabla de Resumen de Nivel de evidencias	pag. 71
▪ Protocolo de Uso de Ácido Tranexámico	pag. 72
▪ Protocolo de Uso de Danazol	pag. 74
▪ Protocolo de Uso de Ecallantide	pag. 76
▪ Métodos recomendados para la determinación de los niveles de complemento para el diagnóstico de AEH-C1-INH y AEA-C1-INH.	pag. 79

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE EPISODIOS AGUDOS Y PROFILAXIS DEL AEH

I. GENERALIDADES:

I.1. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA:

El Angioedema Hereditario (AEH) es una enfermedad que pertenece al grupo de las denominadas enfermedades huérfanas o raras. En el Perú se estima que entre 600 a 700 personas podrían padecer de AEH tipo I o II, sin contar con el reconocimiento de su patología y menos con alguna opción terapéutica específica a su alcance, que ayude a controlar las manifestaciones clínicas. Además de estos 2 tipos de AEH, existen otras variantes que aún se encuentran en fase de estudio a nivel mundial, dentro de ellas la más frecuente y estudiada es la denominada anteriormente AEH tipo III o estrógeno dependiente, al ser las mujeres las más afectadas, cabe precisar que en este conteo, no se han incluido los casos de Angioedema Adquirido (AEA), que al igual que las otras variedades de angioedema, se encuentran actualmente en estudio y tienen como común denominador el ser mediados por la bradicinina.

Es importante señalar, que el angioedema se clasifica en 2 grandes grupos, los mediados por histamina y los mediados o inducidos por bradicinina; los primeros responden al manejo tradicional de la triada: antihistamínico, corticoide y adrenalina; este último, se usa en casos severos, mientras que los mediados por bradicinina obviamente no responden a esta triada dado que la causalidad de su fisiopatología, no está relacionada a la secreción de histamina por los mastocitos.

Ahí radica la importancia, de elaborar una Guía de Práctica Clínica, que oriente el manejo clínico de estos pacientes, dado que al ser una enfermedad poco conocida para los profesionales de la salud, es común, que al encontrarse con estos pacientes en los tópicos de emergencias y urgencias, les brinden el manejo tradicional para el angioedema mediado por histamina o frecuentemente denominado angioedema alérgico, lo que incrementa los riesgos, dado que se prolonga el periodo de intervención oportuna y se expone al paciente, a complicaciones innecesarias por desconocimiento de la fisiopatología del AEH.

Actualmente, en el Perú se han diagnosticado veinte (20) pacientes como AEH, con alteración del C1 inhibidor esterasa, tres (03) como AEH con C1 inhibidor esterasa normal (donde las alteraciones genéticas podrían estar afectando al nivel del Factor XII de la coagulación, Plasminógeno, Angiopoyetina, Cininógenos o aún de causa desconocida), uno (01) con AEA, y seis (06) pacientes, se encuentran aún pendientes de realizar los análisis sanguíneos, en ellos, la clínica es compatible con angioedema mediado por bradicinina, ya que no mejoran con corticoides ni antihistamínicos; y si lo hacen, es con andrógenos atenuados (Danazol) o antifibrinolíticos (Ácido tranexámico), medicamentos

que se pueden utilizar, en países donde no se encuentran disponibles los tratamientos específicos.

Pero se tiene conocimiento, de acuerdo a lo informado por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, que deben existir alrededor de 700 pacientes con AEH tipo I y II (alteración del C1-INH), sin contar con el antes denominado Tipo III (variantes sin alteración del C1-INH), que además, deben acudir a la emergencia de los diferentes establecimientos de salud por angioedema recurrente, refractario a tratamiento tradicional y que a la fecha, desconocen la etiología de su cuadro clínico.

Por ello, es indispensable realizar un adecuado tamizaje de la población con antecedentes familiares de AEH y/o con historia de angioedema recurrente refractario a tratamiento convencional, a fin de proveerles un diagnóstico definitivo, clasificación y la atención necesaria, para garantizar su seguridad y mejorar su pronóstico. En ese sentido, esta guía de práctica clínica se convierte en una herramienta útil para los profesionales de la salud y sus pacientes.

I.2. CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR:

La Sociedad Científica Peruana de Alergia, Asma e Inmunología (SPAAI), conocedor de la actual problemática de salud, donde los errores médicos se consolidan como una de las principales causas de muerte y siendo la variabilidad de la práctica clínica la causa básica; surge la necesidad de estandarizar las buenas prácticas clínicas a través de documentos informativos que brinden directrices científicamente comprobadas, con la finalidad de orientar al profesional de la salud de las diferentes especialidades que involucran la atención sanitaria de pacientes con AEH, hacia una práctica clínica basada en la mejor evidencia disponible; por ello, la Sociedad Científica, decidió conformar un Comité para la elaboración de una Guía de Práctica Clínica, con la finalidad de liderar el proceso de desarrollo de Tecnologías Sanitarias de la Información, el mismo que está conformado por los siguientes profesionales de la salud:

El grupo elaborador de la GPC se encuentra conformado por:

Nº	Nombres:	Cargo:
01	M.C. Óscar Calderón Llosa	Médico Alergólogo del Servicio de Alergología - Clínica SANNA El Golf.
02	M.C. Danny Roy Muñoz Campos	Médico Especialista en Inmunología y Alergia - Clínica SANNA El Golf.
03	M.C. José Ignacio Larco Sousa	Médico Alergólogo del Servicio de Alergología - Clínica San Felipe.
04	M.C. Erika De Arruda Chaves	Médica Alergista e Inmunóloga Clínica - Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica Angloamericana.

05	M.C. Enrique Cachay Rojas	Médico Especialista en Inmunología y Alergia - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
06	M.C. Javier Rolando Pérez Rojas	Médico Especialista en Inmunología y Alergia - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
07	M.C. Edgar Emilio Matos Benavides	Médico Especialista en Inmunología y Alergia - Instituto Nacional de Salud del Niño.
08	M.C. Jeanett Felician Carrillo Bermúdez	Médica Especialista en Inmunología Clínica y Alergología - Complejo Hospitalario PNP Luis N. Saenz.
09	M.C. Mijahil Pavel Cornejo Ortega	Médico Médico Especialista en Reumatología - Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
10	M.C. Eduardo Tapia Risco	Médico Especialista en Medicina de Emergencia y Desastres – Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
11	M.C. Gonzalo Deza Ruiz	Médico Especialista en Medicina de Interna – Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
12	M.C. Carolina Castilla Montes	Médica Especialista en desarrollo de Tecnologías Sanitarias para la Información y Gestión de la Calidad.
13	Odont. Karina Castilla Montes	Odontologa Especialista en desarrollo de Tecnologías Sanitarias para la Información.

El grupo revisor externo de la GPC se encuentra conformado por:

Nº	Nombres:	Cargo:
01	M.C. José Enrique Gereda Solari	Médico Alergista e Inmunólogo – Clínica Ricardo Palma
02	M.C. Jorge Arturo Aguilar Segura	Médico Alergólogo - Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica AUNA Delgado
03	M.C. Liliana Mateo Florian	Médica Inmunóloga y Alergóloga - Especialista en Inmunología y Alergia – Hospital Militar Central
04	M.C. Carlos Enrique Arauco Mejía	Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina de Emergencia y Desastres – Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
05	M.C. Marco Julio Garcia Reynoso	Médico Especialista en Inmunología y Reumatología – Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Revisores metodológicos:

Nº	Nombres:	Cargo:
01	M.C. Silvia Vargas Chugo	Médica Especialista en Gestión de la Calidad – Hospital Nacional Hipólito Unánue-MINSA.
02	M.C. Isabel Chaw Ortega	Médica Especialista en Pediatría y Gestión de la Calidad – Essalud-Sede Central.

I.3. SIGLAS Y ACRÓNIMOS:

- AEA: Angioedema Adquirido
- AEH: Angioedema Hereditario
- AEH-FXII: Con mutación en el gen F12.
- AEH-AGPT1: Con mutación en el gen de la Angiopoyetina-1.
- AEH-PLG: Con mutación en el Plasminógeno.
- AEH-D: De origen desconocido, debido a mutaciones desconocidas.
- AEH-RT: Herramienta para evaluar síntomas y signos del AEH en estudio Delphi.
- AGREE II: Herramienta de calidad para evaluación del rigor metodológico de las guías de práctica clínica.
- AE-ECA: Angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- AMSTAR: Herramienta de calidad para evaluación del rigor metodológico de las revisiones sistemáticas.
- ASIS: Análisis de Situación de Salud
- C1-INH: Inhibidor de C1.
- GEG: Grupo elaborador de la guía de práctica clínica
- GPC: Guía de Práctica Clínica
- GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- HMWK: Cininógeno de alto peso molecular
- JADAD: Herramienta de calidad para evaluación del rigor metodológico de los estudios primarios.
- NTS: Norma técnica de Salud
- Pnf C1-INH: Inhibidor de C1 en Plasma nanofiltrado
- RAM: Reacción adversa medicamentosa
- SERPING1: Gen que presenta el defecto a heredarse en el AEH

I.4. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES:

Los miembros del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el Tamizaje, Diagnóstico, Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH, declaran no tener ningún conflicto de interés, siendo el único objetivo del GEG, el desarrollo de la presente Guía, con la finalidad de estandarizar la mejor práctica asistencial, en lo que a Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de las crisis o episodios agudos y Profilaxis para casos confirmados y sospechosos de AEH. Siendo el resumen de su Declaración de Conflictos de Interés, la siguiente:

Dr. Oscar Calderón Llosa es Médico Alergólogo y es Miembro de la SPAAI, presta servicios como speaker de Pint Pharma y Sanofi, y es investigador para SPAAI y no ha recibido becas de investigación de ninguna institución.

Dr. Danny Muñoz Campos es Médico Inmunólogo y Alergólogo, Miembro de la SPAAI, presta servicios como médico asistente en la Clínica SANNA El Golf.

Dr. José Ignacio Larco Sousa es Médico Alergólogo y es Miembro de la SPAAI, prestó servicios como speaker para laboratorios como: Novartis, Sanofi y Faes, y es sub-investigador en el ensayo clínico PEARL, no ha recibido becas de investigación de financiadas por ninguna institución.

Dra. Erika De Arruda Chaves es Médica Inmunóloga y Alergóloga, Miembro de la SPAAI, presta servicios como médica asistente en la Clínica Angloamericana.

Dr. Enrique Cachay Rojas es Médico Inmunólogo y Alergólogo, Miembro de la SPAAI, presta servicios como médico asistente en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD y en la Clínica Centenario Peruano Japonesa.

Dr. Javier Pérez Rojas es Médico Inmunólogo y Alergólogo, Miembro de la SPAAI, presta servicios como médico asistente en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de ESSALUD y en la Clínica Angloamericana.

Dr. Edgar Matos Benavides es Médico Inmunólogo y Alergólogo, Miembro de la SPAAI, presta servicios como médico asistente en el Instituto Nacional de Salud del Niño del Ministerio de Salud.

Dra. Jeanett Feliciano Carrillo Bermúdez es Médica Inmunóloga Clínica y Alergóloga, Miembro de la SPAAI, presta servicios como médico asistente en el Complejo Hospitalario P.N.P. de Luis N. Suarez de la Sanidad.

Dr. Mijahil Pavel Cornejo es Médico Reumatólogo, presta servicios como médico asistente en Hospital Nacional Arzobispo Loayza del Ministerio de Salud.

Dr. Eduardo Tapia Risco es Médico Emergenciólogo, presta servicios como médico asistente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de ESSALUD y en la Clínica Maison de Santé del Este.

Dr. Gonzalo Deza Ruiz es Médico Internista, presta servicios como médico asistente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de ESSALUD.

Dra. Carolina Castilla Montes, se ha desempeñado como consultor independiente en el desarrollo de Tecnologías Sanitarias para TSI-Lean Salud Consultores, brinda apoyo como asesor metodológico en Hospitales Nacionales y Sociedades Científicas en Lima, Perú; no mantiene vínculo laboral con la SPAAI y no he recibido becas de investigación financiadas por ninguna institución.

Dra. Karina Castilla Montes, se ha desempeñado como consultor independiente en el desarrollo de Tecnologías Sanitarias para TSI-Lean Salud Consultores, no mantiene vínculo laboral con la SPAAI y no he recibido becas de investigación financiadas por ninguna institución.

Asimismo, adjuntamos el formato empleado y suscrito por el grupo elaborador:

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Por favor conteste cada una de las preguntas. Si su respuesta a cualquiera de ellas es "si", describa brevemente las circunstancias en la última página de este formulario. El término "si" se refiere a usted o sus familiares más cercanos (esposa o pareja con quien usted tenga una relación personal o similar y sus hijos). "Entidad comercial" incluye cualquier negocio o asociación industrial, institución de investigación u otra empresa cuyo financiamiento es derivado principalmente de fuentes comerciales con un interés relacionado al tema o materia de la reunión o trabajo. "Organización" incluye organización gubernamental, internacional o sin fines de lucro. "Reuniones", incluye una serie de reuniones.

1. Empleo y consultorías.

Dentro de los pasados 4 años, ha recibido usted algún tipo de remuneración de una entidad comercial o de alguna otra organización, con interés en el área objeto del presente grupo de trabajo.

1a Empleado	Si	No
1b Consultor (incluye servicios de asesoría técnica entre otros)	Si	No

2. Apoyo a la Investigación

Dentro de los pasados 4 años, usted o su investigación ha recibido financiamiento de una entidad comercial o de otro tipo de organización con intereses relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.

2a Apoyo en la investigación, incluye financiamiento, colaboración, auspicio, y otro tipo de transferencia de fondos.	Si	No
2b Apoyo no-monetario valorado en más de S/1000 en total (incluye equipamiento, instalaciones, asistentes de investigación, pago de viajes a reuniones de trabajo etc.)	Si	No
2c Apoyo incluye honorarios) por pertenecer a un grupo de conferencistas, dar conferencias, o entretenimiento para Instituciones comerciales u otros, organización con algún tipo de interés en el área de estudio del presente grupo de trabajo.	Si	No

3. Interés de Inversión

Tiene usted actualmente inversiones (valoradas en más de S/.10.000) en una Institución comercial con algún Interés en el de estudio del presente grupo de trabajo. Por favor incluir inversiones indirectas.

3a. Acciones, bonos y otras opciones de manejo de valores	Si	No
---	----	----

3b Intereses en empresas comerciales (por ejemplo: propiedades. Asociaciones, empresas, membresías o manejo de interés de empresas).	Si	No
--	----	----

4. Propiedad Intelectual

tiene usted derechos sobre alguna prioridad intelectual que puede ser beneficiada o perjudicada por los resultados del presente grupo de trabajo.

4a Patentes, marcas o derechos de autor (incluyendo solicitudes pendientes)	Si	No
4b Propiedad sobre "conocimientos de cómo se produce" en una máquina, tecnológica o proceso.	Si	No

5. Posiciones o declaraciones publicas

5a Como parte de un proceso regulatorio. Legislativo o judicial, ha usted proveído una opinión o testimonio de experto relacionado al área de estudio del presente grupo de trabajo para una entidad comercial u otro tipo de organización.	Si	No
5b Ha ocupado usted algún cargo o puesto de trabajo en alguna entidad, de forma remunerada o no remunerada, en la cual usted habrá representado los intereses o defendido alguna posición relacionados de estudio del presente grupo de trabajo.	Si	No

6. Información adicional

6a Si no lo ha declarado aun, ha trabajado usted para algún competidor del producto del área de estudio del presente grupo de trabajo, o su confidencial de propiedad de un competidor o crear para usted una ventaja competitiva personal, profesional, financiera o de negocios.	Si	No
6b En su conocimiento el resultado del presente grupo de trabajo podría beneficiar o afectar adversamente los intereses de una tercera parte con quien usted tiene intereses comunes sustanciales en el ámbito personal, profesional, financieros o de negocios.	Si	No
6c Excluyendo al Ministerio de Salud, alguna entidad ha pagado o contribuido con sus gastos de traslado en conexión con este grupo de trabajo.	Si	No
6d Ha recibido usted algún pago (aparte de costos de traslado) u honorarios para hablar públicamente en la materia de este grupo de trabajo.	Si	No
6e existe algún aspecto en su historial o circunstancias personales no abordados aun que puedan ser percibidos como que pueden influenciar en su objetividad e independencia.	Si	No

7. Tabaco, Alcohol y Comida Rápida (responda estas preguntas sin considerar su implicancia con el área de interés del presente grupo de trabajo)

Dentro de los pasados 4 años ha sido empleado o recibido apoyo para investigación u otra forma de financiamiento o ha tenido alguna otra relación profesional con alguna entidad directamente involucrada con la producción, manufactura, distribución o venta de tabaco, alcohol comida rápida o representados sus intereses de alguna de estas entidades.	Si	No
---	----	----

8. explicación de las respuestas afirmativas

Si la respuesta a alguna de las preguntas anteriores fue un "si", describa las circunstancias en que esto se ha dado en el siguiente cuadro. Si usted no describe la naturaleza del potencial conflicto de interés o si usted no describe la magnitud o valor involucrado cuando sea relevante, el conflicto será asumido como significativo.	Si	No
---	----	----

Núm. 1-4 Tipo de interés, número de pregunta y categoría (ej.: propiedad intelectual, 4a derechos de autor) y una descripción básica de los detalles	Nombre de la compañía, organización o institución	Pertenece a usted, un miembro de su familia, unidad de investigación u otro	Cantidad de ingreso o valor de interés (si no se especifica se asumirá como significativo)	Interés actual (o año en que terminó).
Número 5-6: Describe el tema, las circunstancias específicas, las partes involucradas y cualquier otro detalle relevante				

Consentimiento a revelación de información

Al completar y firmar este formato, yo doy consentimiento a que se revele cualquier potencial conflicto de interés a los otros integrantes del grupo de trabajo y en el reporte de resultados del producto de trabajo.

Declaración:

Yo declaro por mi honor que la información anteriormente descrita, es verdadera y completa hasta donde tengo conocimiento.
Si hubiera algún cambio en la información provista, yo notificaré inmediatamente al personal debidamente responsable y llenaré una nueva declaración de conflicto de interés que describa los cambios ocurridos. Esto incluye cualquier cambio antes y durante las reuniones de trabajo, así como durante el periodo de publicación de los resultados obtenidos o cualquier actividad concerniente al tema de este grupo de trabajo.

(Tomado del Formato de Conflicto de Intereses de la OPS.)

Fecha:

Firma:

I.5. ANTECEDENTES:

La GPC para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de los Episodios Agudos y Profilaxis del AEH, no cuenta con una Guía de Práctica Clínica como antecedente para este fin, en el Perú; en ese contexto la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología dentro de sus facultades como sociedad científica, ha decidido contribuir con el desarrollo del sector salud, a través de la elaboración de esta GPC en versión extensa considerando las disposiciones de la normativa vigente.

II. MÉTODOS:

II.1. ALCANCE Y OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Establecer las recomendaciones para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH en pacientes adultos, gestantes y niños; con la finalidad de optimizar y estandarizar el procedimiento de atención sanitaria, fomentando la toma de decisiones basadas en evidencias y en el uso racional de los recursos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Brindar recomendaciones sustentadas en la medicina basada en evidencias sobre el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH; con la finalidad de contribuir a la recuperación y espaciamiento de los episodios agudos o crisis, mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes afectados.
- Dar a conocer al AEH como una posibilidad diagnóstica en los Centros de Emergencia y Urgencias, estandarizando el concepto, diagnóstico y manejo de los episodios agudos o crisis para la toma de decisiones terapéuticas clínicas en forma oportuna.
- Favorecer el uso apropiado de los métodos de ayuda diagnóstica para establecer el diagnóstico, la valoración de los episodios agudos o crisis de AEH, como medida de control en hospitalización y para el monitoreo post alta durante la evolución del cuadro clínico, así como para la detección temprana de complicaciones.
- Conocer en forma detallada, el tratamiento médico de las diferentes manifestaciones clínicas identificables que presenta el AEH, para garantizar el acceso oportuno y el abordaje terapéutico idóneo.
- Ofrecer una opción terapéutica específica, para el manejo de los episodios agudos de AEH en emergencia, hospitalización y al alta de los pacientes con diagnóstico de AEH.
- Contribuir a la disminución de las secuelas físicas y psicológicas, asociadas a la recurrencia de episodios agudos, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con AEH.

ALCANCE:

La presente GPC tendrá un alcance que inicia con la atención en emergencia y culmina en el seguimiento del paciente con AEH en consultorio externo. Para ello brinda recomendaciones orientadas al tamizaje de casos sospechosos, diagnóstico con base en los criterios clínicos y de apoyo al diagnóstico para confirmación de sospechosos, manejo de los episodios agudos o crisis y la prevención de episodios agudos o crisis a través de la profilaxis a corto y largo plazo.

II.2. AMBITO ASISTENCIAL:

La presente GPC ha sido diseñada para su uso en establecimientos de salud del I, II y III nivel, que cuenten con UPSS Emergencia/Urgencia para manejo de los episodios agudos y tengan la capacidad de responder ante la presencia de casos de anafilaxia; si cuentan con las UPSS hospitalización/observación es útil en caso se requiera ingresar al paciente para estudios o por complicaciones, otra opción es la referencia a un establecimiento de mayor complejidad y la UPSS Consultorio externo, para tamizaje, seguimiento y profilaxis del AEH.

II.2.1. USUARIOS DIANA DE LA GUÍA

Esta guía será de particular interés para los profesionales de la salud que prestan sus servicios en las UPSS Emergencia: Medicina General, Medicina de Emergencia y Desastres, Medicina Interna y en la UPSS Consultorio Externo u Hospitalización: Reumatología y Alergología e Inmunología; y todo el personal de salud encargado de la atención de pacientes con diagnóstico confirmado o con sospecha clínica de AEH, que cuenten o no con antecedentes familiares de AEH.

II.2.2. POBLACIÓN BLANCO O DIANA

Pacientes adultos, gestantes y niños, con cuadro clínico o sospecha clínica de AEH que cuenten o no con antecedentes familiares de AEH y/o diagnóstico confirmado.

II.3. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS CLÍNICAS:

Se formularon las siguientes preguntas clínicas, las cuales intentarán ser resueltas por la presente GPC:

1. ¿A quién se debería realizar las pruebas de tamizaje? y ¿qué pruebas deberían emplearse para los casos sospechosos de AEH?
2. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del AEH?
3. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del AEH?
4. ¿Cómo se diagnostica el AEH?
5. ¿Cuál debería ser el manejo terapéutico del paciente con AEH?
6. ¿Cuáles son las principales complicaciones que presentan los pacientes con AEH durante los episodios agudos o crisis?
7. ¿Cómo debería ser el seguimiento del paciente con AEH?
8. ¿Cuál es el pronóstico del paciente con AEH?

II.4. IDENTIFICACIÓN DE LOS DESENLACES O OUTCOMES:

Los desenlaces o outcomes identificados son:

- *Mejorar el acceso al diagnóstico y a la clasificación específica del AEH.
- *Mejorar el acceso a intervenciones oportunas en episodios agudos o crisis de AEH.
- *Mejorar el acceso a profilaxis de corto y largo plazo en AEH.
- *Reducir el riesgo de complicaciones.
- *Mitigar efectos secundarios de la terapéutica no específica.
- *Reducir la variabilidad clínica y mejorar la adherencia a una práctica segura y basada en evidencias.
- *Mejorar la calidad de atención y el pronóstico mediante el acceso a tecnologías específicas para el AEH.

II.5. BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA:

II.5.1. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:

La búsqueda de la mejor evidencia disponible se realizó en 04 buscadores científicos Medline – Pubmed, Lilacs, Cochrane Library y Epistemonikos. Siendo los términos de búsqueda los siguientes:

Para Medline:

Para Hereditary Angioedema:

```
"angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "hereditary angioedemas"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "angioedema"[All Fields]) OR "hereditary angioedema"[All Fields] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2015/04/24"[PDAT] : "2020/04/21"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms]) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])).
```

Para base de datos de Revisiones Sistemáticas Cochrane:

In title abstract keyword Hereditary Angioedema.

Para base de datos Epistemonikos:

keyword Hereditary Angioedema.

Para LILACS:

Para hereditary angioedema:

```
tw:(hereditary angioedema) AND ( db:( "MEDLINE" OR "LILACS" OR "IBECS") AND mj:( "Angioedemas, Hereditary" OR "Hereditary Angioedema Types I and II") AND type_of_study:( "guideline" OR "systematic_reviews" OR "clinical_trials") ) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])
```

II.5.2. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA:

De la búsqueda de Medline –PUBMED se obtuvieron 2722 resultados, se procedió a filtrar la información, bajo los criterios de estudios: Guidelines, Practice guidelines, Systematic Reviews, Consensus development conference, NIH y Meta-Analysis; no mayor a 05 años desde su publicación, sólo estudios realizados en humanos, obteniéndose como resultado diez (10) estudios publicados. Los títulos y abstracts fueron revisados de acuerdo a los criterios planteados en las preguntas clínicas y también se empleo el criterio: disponibilidad a corto plazo del tratamiento en el lugar de uso, posterior a dicha revisión quedarón seis (06) títulos que son los que fueron sometidos a una evaluación metodológica más profunda para establecer el nivel de evidencia.

De la búsqueda en LILACS, al usar la palabra clave (keyword) "Hereditary Angioedema" se obtuvieron 2048 resultados. Se procedió aplicar los siguientes filtros: base de datos Medline, LILACS e IBECS, asunto principal AEH Tipo I y/o II, Tipo de Estudio: GPC, revisiones sistemáticas y estudios clínicos, Idioma: Inglés, Español, Portugués; Intervalo de año de publicación: últimos 05 años; se obtuvieron 31 resultados, de los cuales se revisaron los abstracts, resultando útiles de acuerdo a los criterios de selección tres (03) estudios, dado que al filtrarse Medline se encontraron en condición de repetidos algunos de ellos, por lo que fueron descartados, además, los estudios publicados el 2015 pero elaborados el 2014 o antes, también fueron descartados.

De la búsqueda en Cochrane Library, al usar la palabra clave (keyword) "Hereditary Angioedema", se obtuvieron 106 resultados, todos ellos estudios clínicos, se procedió a filtrar: el periodo de búsqueda en los últimos 05 años y la base de datos Embase, finalmente se obtuvieron sólo ocho (08) resultados, los cuales se revisaron los abstracts, resultando útiles sólo dos (02) estudios para el desarrollo de la GPC.

Finalmente, de la búsqueda en la base de datos de Epistemonikos, al usar la palabra clave (keyword): "Hereditary Angioedema" se obtuvieron 150 resultados, se procedió a filtrar el periodo de búsqueda: los últimos 05 años, quedando sólo 08 resultados, se revisó los abstracts, tres (03) fueron descartados por no cumplir los criterios de inclusión, uno (01) por encontrarse repetido y otro por ser un estudio primario, quedando finalmente cinco (05) resultados, todos ellos revisiones sistemáticas.

II.6. REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

De los resultados de la búsqueda obtenida, se revisaron seis (06) estudios de Medline, 06 de LILACS, dos (02) de Cochrane Library y tres (03) de Epistemonikos. Es importante precisar, que el principal criterio para descartar estudios y a la vez para incluir, fue revisar que el angioedema sobre el cual trataran, fuera el angioedema mediado por la bradicinina

o esté claramente identificado como AEH, asimismo se priorizó la búsqueda de GPC, metaanálisis y revisiones sistemáticas, dado que al ser una enfermedad huérfana, existen estudios primarios que tienen como principal debilidad, una muestra escasa, lo cual genera incertidumbre elevada que puede degradar significativamente la calidad de la evidencia.

Criterios de Inclusión y Exclusión

La primera fase de la revisión, consistió en leer los abstracts, para garantizar que los estudios cumplieran el criterio de inclusión principal, estudios de AEH, también se revisó la bibliografía y fecha de elaboración, la cual no debería ser mayor a 5 años, por ello algunos estudios publicados en 2015 fueron descartados por haber sido elaborados fuera del periodo de corte. El idioma no fue considerado como un criterio de exclusión, por ello se consideró bibliografía en todos los idiomas disponibles; una vez que los abstracts fueron revisados sistemáticamente y se corroboró que respondían a las preguntas clínicas y PICO, se evaluó la calidad o rigor en la elaboración, se estableció el nivel de evidencia, utilizando GRADE para estudios primarios y para las revisiones sistemáticas y AGREE II para las GPC.

II.7. GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA:

La adquisición y jerarquización de la evidencia, así como la posterior formulación de recomendaciones, constituyen la base del desarrollo de las GPC.

Dependiendo del documento científico a evaluar, fue seleccionada la metodología, para el caso particular de Guías de Práctica Clínica, está recomendada el uso de la metodología AGREE II y para las Revisiones Sistemáticas, Metaanálisis y estudios primarios, está recomendada la metodología GRADE.

Appraisal of Guidelines Research & Evaluation- AGREE definió la calidad de las guías como la confianza, en que los sesgos potenciales del desarrollo de guías, han sido resueltos de forma adecuada y que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente y son aplicables a la práctica; por ello desarrolló este instrumento con la finalidad de examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las GPC, a través de la evaluación del rigor metodológico y la transparencia en el proceso de elaboración.

Por otra parte, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – GRADE, define la calidad de la evidencia, como el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación. Para cada uno de los desenlaces o resultados clave, se efectúa una evaluación, así, una misma comparación de una intervención terapéutica o preventiva puede recibir diferentes asignaciones de la calidad de la evidencia, para ello el Sistema GRADE establece 4 categorías: alta, moderada, baja y muy baja¹.

La alta calidad de la evidencia indica que estamos muy seguros que el efecto verdadero está cerca de la estimación del efecto. Las pruebas de calidad moderada de la evidencia indican que la confianza es moderada y que el verdadero efecto es probable que esté cerca de la estimación del efecto, pero hay una posibilidad que sea ligeramente diferente. La baja calidad de la evidencia indica que nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada, y que el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente. Las pruebas de muy baja calidad de la evidencia, indican que la estimación del efecto de las intervenciones es muy incierto, y es probable que el verdadero efecto sea diferente de la estimación del efecto y por ello se requiera de más investigaciones.¹

Para el desarrollo de esta GPC, se evaluaron prioritariamente tres (03) GPC, las cuales se constituyeron como la fuente principal y materia prima para iniciar el proceso de adaptación, sin embargo, por tratarse de una enfermedad huérfana, la bibliografía resultó ser escasa, por ello se complementó con revisiones sistemáticas y algunos estudios primarios.

Los resultados de la evaluación AGREE II de las tres (03) GPC fueron satisfactorios en dos (02) GPCs y sólo una (01) obtuvo un puntaje no satisfactorio; los porcentajes oscilaron entre 48% y 79%, se encuentran anexos en la Tabla 03.

Para las revisiones sistemáticas y estudios primarios se empleó la metodología GRADE, para el caso particular de las cinco (05) revisiones sistemáticas, se obtuvieron resultados que iban de calidad moderada a calidad alta. Y para los estudios primarios se obtuvieron resultados de calidad moderada a calidad muy baja.

Se incluyó además, algunas recomendaciones producto del Consenso de Expertos de la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.

II.7. GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES:

El GEG de esta GPC ha desarrollado directrices graduando las recomendaciones y evaluando la calidad de la evidencia, de acuerdo con el enfoque GRADE, tanto para el tamizaje, diagnóstico, terapéutico, complicaciones y pronóstico.

El sistema GRADE establece la fuerza y dirección de las recomendaciones basándose en una serie de consideraciones¹:

1) Balance entre riesgos y beneficios: Está basado en el conocimiento, que la mayoría de los clínicos ofrecerán a los pacientes medidas terapéuticas o preventivas siempre que las ventajas de la intervención superen los riesgos y daños colaterales. La certidumbre o incertidumbre con la que el clínico contempla el balance riesgo/beneficio determinará en gran parte la fuerza de la recomendación.

2) Calidad de la evidencia: El segundo factor es la calidad metodológica de los estudios para cada una de las variables de resultados/outcomes, es el factor ponderado que depende del diseño del estudio, las limitaciones metodológicas y otros factores ponderables que pueden elevar o disminuir el nivel de la evidencia. En general, el grado de la recomendación sigue el nivel de la evidencia, pero no siempre es así.

3) Han de considerarse también los valores y preferencias de los pacientes. Para ello hay que realizar un juicio de valor y conocer previamente los valores y preferencias de la población de nuestro entorno y de las posibles diferencias individuales.

4) Estimación del consumo de recursos o costes.¹

Finalmente, GRADE se preocupa por que el GEG defina la fuerza de las recomendaciones, la cual gradúa de forma binaria en: fuerte (grado 1) o débil (grado 2) y si ésta se encuentra relacionada con el nivel de evidencia (a mayor nivel de evidencia mayor fortaleza y viceversa); y la dirección de las recomendaciones, pueden ser bien a favor o bien en contra, y está relacionada con el balance riesgo/beneficio de la intervención propuesta. La comprensión de la interpretación de estos dos grados es esencial para la toma de decisiones clínicas, dado que servirá de orientación a los usuarios diana de esta GPC.

II.8. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES:

Las recomendaciones han sido formuladas bajo la metodología de graduación GRADE, previa evaluación de la evidencia y siguiendo la siguiente metodología:

Diagnóstico de AEH → **Título que responde a la pregunta clínica.**

Número de la Recomendación.		Nivel de Graduación de la Evidencia.	
Nº	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACIÓN:	NIVEL DE RECOMENDACIÓN:
1	B: MODERADO	El diagnóstico del AEH se fundamenta en la clínica y aunque un porcentaje de pacientes presenta un cuadro clínico inespecífico...	Débil a Favor

El cuerpo de la Recomendación o Recomendación que contribuye a disipar la duda clínica.

Señala el Nivel de Graduación de la Recomendación.

II.9. REVISIÓN EXTERNA:

La revisión externa, estuvo a cargo de un panel de expertos especialistas en diagnóstico y manejo del AEH, que prestan sus servicios en establecimientos de salud nivel II y III; quienes analizaron las recomendaciones consignadas en la presente GPC, desde la perspectiva técnico-científica y bajo los criterios de aceptabilidad y aplicabilidad. Además, se contó con dos (02) médicos especialistas en metodología, para el análisis de la evidencia científica y la revisión de aspectos metodológicos.

Grupo Revisor Externo- Panel de Expertos

La revisión externa de las recomendaciones estuvo a cargo de un grupo de profesionales de la salud expertos en AEH de las diferentes instituciones de salud públicas y privadas del país:

M.C. José Enrique Gereda Solari; Médico especialista en Alergia e Inmunología, presta servicios en la Clínica Ricardo Palma.

M.C. Jorge Aguilar Segura; Médico especialista en Alergia e Inmunología, presta servicios en la Clínica AUNA Delgado.

M.C. Liliana Mateo Florian; Médica especialista en Inmunología y Alergia, presta servicios en el Hospital Militar Central.

M.C. Carlos Enrique Arauco ; Médico especialista en Medicina Interna y Medicina de Emergencia y Desastres, presta servicios en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de ESSALUD.

M.C. Marco Julio Garcia Reynoso; Médico especialista en Inmunología y Reumatología, presta servicios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del Ministerio de Salud.

Revisores Externos Metodológicos

La revisión metodológica estuvo a cargo de la Dra. Isabel Chaw Ortega; prestó servicios en el Ministerio de Salud y en Essalud, médica Especialista en Pediatría y Gestión de la Calidad y de la Dra. Silvia Vargas Chugo médica especialista en Gestión de la Calidad; presta servicios en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, como Jefa en la Oficina de Gestión de la Calidad.

De la Aplicabilidad de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC es aplicable tanto por su diseño como por la información que contiene en sus recomendaciones, las cuales se encuentran dirigidas a los profesionales de la salud de las diferentes especialidades que intervienen en la atención de un paciente con AEH en los establecimientos de salud de los 03 niveles de atención.

De los Derechos y la Representatividad de los Pacientes

Se llevó a cabo la presentación para la lectura de la GPC a un/a representante de los pacientes de la Asociación de Pacientes con AEH que tiene por iniciales: B.T.C identificado/a con DNI 70237396, quien es atendido/a en un establecimiento de salud nivel II del sector privado por presentar AEH, a quien se le entregó una copia de la GPC para el Tamizaje, Diagnóstico, Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH y se le solicitó formule sus dudas, opiniones y sugerencias, para ser absueltas en su totalidad, antes de realizar la aplicación de la guía con el público objetivo.

SPAAI

III. RESUMEN DE LA GPC:

Este resumen de la GPC, contiene un extracto básico de la información sobre el AEH, que resulte útil y sirva para guiar a los profesionales de la salud en forma rápida, precisa y segura, sobretodo de información básica sobre ¿Qué es el AEH? ¿Cuál es la fisiopatología? ¿Cómo está clasificado? y ¿Cómo debo manejar un caso de AEH?; para ello se han consolidado las recomendaciones en forma ordenada y respondiendo a las preguntas clínicas, de modo que se ofrece una lectura veloz y un panorama completo del diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del AEH.

¿Qué es el Angioedema?

El angioedema se define por el aumento de volumen de la piel y/o los tejidos de la mucosa, como resultado de la pérdida de la integridad vascular y la extravasación de líquido hacia el intersticio. Se puede clasificar en angioedema histaminérgico y bradicinérgico. El angioedema histaminérgico se asocia típicamente con liberación de histamina y producción de habones. Estos pacientes generalmente responden a la terapia antihistamínica y/o corticoidea. El angioedema bradicinérgico es refractario a los antihistamínicos porque estas formas están mediadas principalmente por bradicinina, y no por histamina.

Los tipos de angioedema mediados por bradicinina incluyen el Angioedema Hereditario (AEH), Angioedema Adquirido (AEA), Angioedema asociado a Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o por la ingesta de otros medicamentos como las gliptinas y algunas formas de Angioedema Idiopático (AEI).²

¿Qué es el Angioedema Hereditario?

Es una patología que cursa con episodios de edema localizado, autolimitado, asimétrico y desfigurante de la dermis profunda o los tejidos subcutáneos, y/o submucosos que se produce como resultado de la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular. El AEH comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por angioedema recurrente causado por un exceso de producción de bradicinina, con un patrón de herencia autosómico dominante.³

Este trastorno, da como resultado síntomas que pueden afectar la calidad de vida, y en ocasiones pueden llegar a ser mortales, como es el edema laríngeo que es causa de asfixia, además, dichos pacientes también pueden desarrollar hipotensión significativa debido a la extravasación de líquidos al intersticio.³ El AEH tiene una prevalencia mundial estimada de aproximadamente 1.5 por 100,000 (o ~ 1 en 67,000).

El AEH es un trastorno genético autosómico dominante resultante de mutaciones en el gen SERPING1 que dan lugar a una deficiencia en la cantidad o función del C1 inhibidor esterasa (C1-INH).

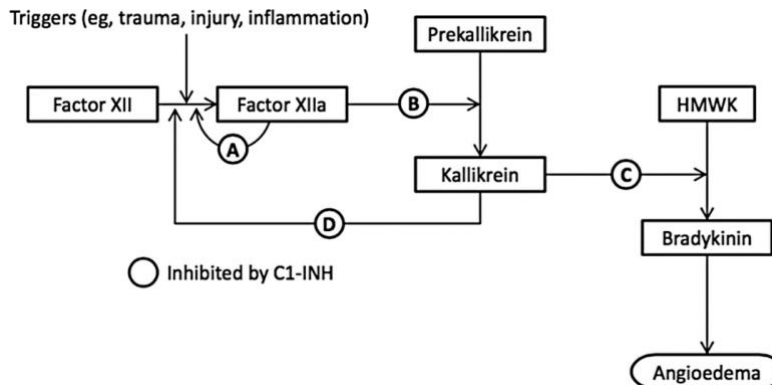
El C1-INH juega un papel regulador crucial en múltiples sistemas, más notablemente en el sistema del complemento y en el sistema intrínseco de coagulación, siendo en el sistema de contacto o de las cininas el más importante.

El papel del C1-INH en el sistema de contacto es el más relevante para la fisiopatología del AEH. El C1-INH es el regulador primario del sistema de contacto, donde inhibe la actividad del factor XIIa y la calicreína plasmática, dos enzimas que regulan la formación de bradicinina (Fig. 1).

En condiciones de deficiencia de C1-INH, la activación poco controlada del sistema de contacto conduce a la sobreproducción de bradicinina, un péptido vasoactivo potente que se cree es el mediador principal del angioedema en el AEH. En este proceso, el factor XII(a) convierte la pre-calicreína en calicreína, que cataliza la escisión del cininógeno de alto peso molecular (HMWK) para producir bradicinina. El factor XII(a) actúa sobre el factor XII en un ciclo de autoactivación que resulta en la generación de factor XII(a) adicional. Además, con deficiencia de C1-INH, la actividad de calicreína está menos controlada, lo que resulta en una mayor conversión de HMWK a bradicinina.⁵

La producción de bradicinina produce un aumento de la permeabilidad vascular y la liberación de óxido nítrico y prostaglandina E, lo que aumenta aún más la vasodilatación y la extravasación de líquido en los tejidos subcutáneos. Estos efectos se manifiestan como el edema característico en el AEH de los tejidos subcutáneos, así como en la submucosa de los tractos gastrointestinal, genitourinario y de las vías respiratorias superiores.⁵

Figura N°01:



Papel de C1-INH en la regulación de la bradicinina en el AEH. Al inhibir la actividad del factor XIIa, C1-INH inhibe la autoactivación del factor XII (A) y evita la conversión de pre-calicreína en calicreína (B). Al inhibir la calicreína, C1-INH bloquea la escisión de HMWK en bradicinina (C) e inhibe la retroalimentación de calicreína (D), que genera factor XIIa adicional.

C1-INH – Inhibidor de C1-esterasa, AEH, cininógeno de alto peso molecular-HMWK.

Fuente: Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema.

Clasificación del AEH:

En un intento por estandarizar la nomenclatura, un panel internacional de expertos en AEH emitió una declaración de consenso en la que propusieron una clasificación basada en el déficit de C1-INH:

1) AEH Tipo I o con deficiencia cuantitativa de C1-INH:

AEH caracterizado por una disminución cuantitativa en la expresión de C1-INH a niveles inferiores al 50% del valor normal y, en consecuencia, una disminución en la actividad de la proteína funcional. Este fenotipo es la forma más frecuente de AEH, corresponde al 80-85% de los casos de la enfermedad, son causados por deficiencia de C1-INH.²

2) AEH Tipo II o con disfunción de C1-INH:

AEH en el que los niveles de C1-INH son normales o elevados, pero la función de la proteína se encuentra alterada en niveles inferiores al 50% del valor normal.²

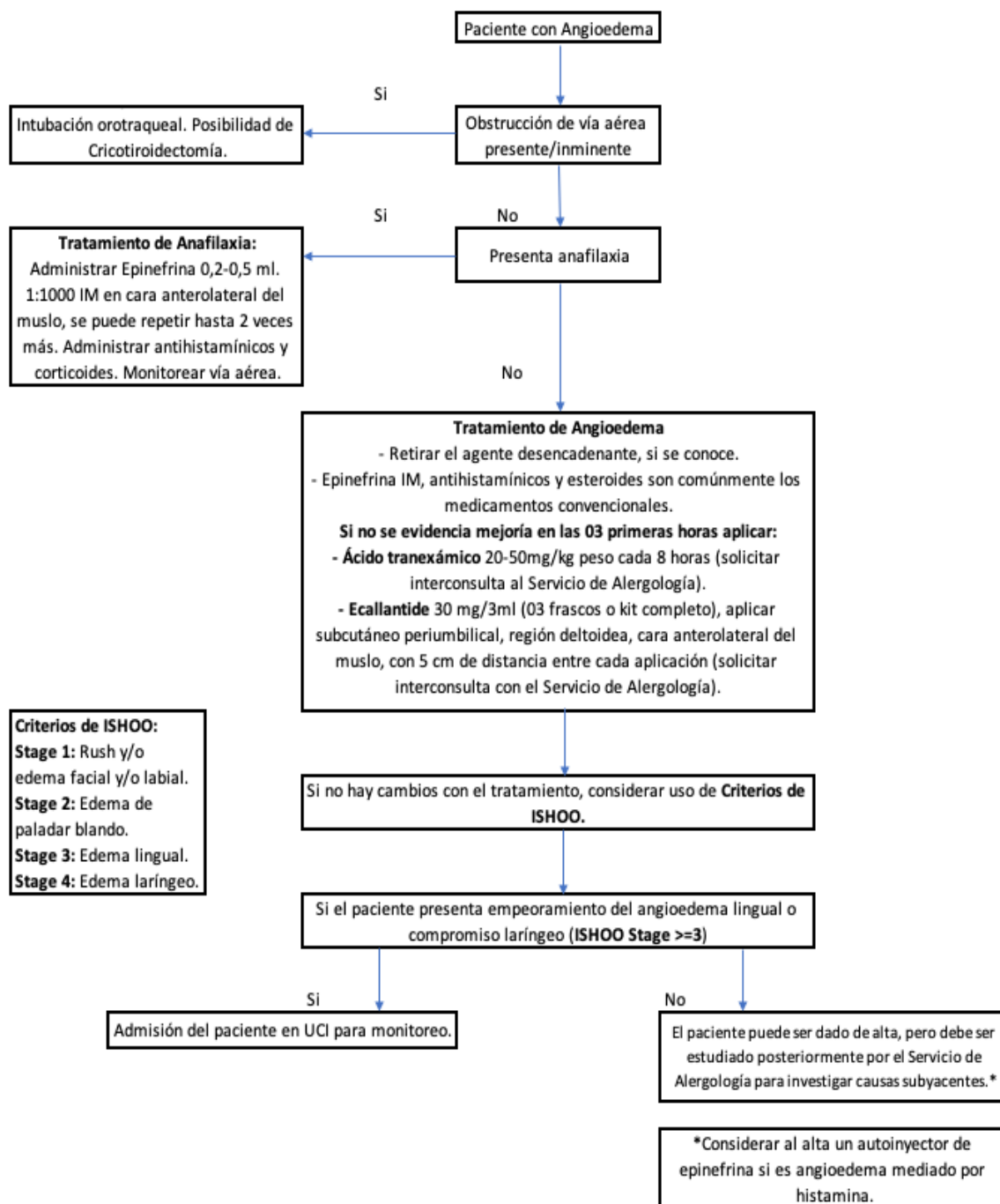
3) AEH con C1-INH normal:

Esta forma de AEH, que se identificó más recientemente que las otras formas de la enfermedad, afecta principalmente a mujeres, pero también ha sido identificado en hombres. Esta forma se caracteriza por síntomas clínicos similares a los del AEH con deficiencia de C1-INH, junto con patrones de herencia, niveles y funciones normales de C1-INH.

Una de las variantes de AEH con C1-INH normal, denominada anteriormente tipo III, describe alteraciones en el gen *F12* que codifica el factor FXII de la coagulación, esta clasificación se ha asociado a un aumento de los niveles séricos de estrógenos (menstruación, embarazo y administración exógena), estos pacientes suelen tener buena respuesta al ácido tranexámico.

Sin embargo, recientemente se han descrito alteraciones en pacientes AEH con C1-INH normal, sin alteración del gen *F12*, donde las alteraciones podrían estar a nivel del gen que expresa el Plasminógeno, Angiopoyetina-1, Cininógeno, y los que no presenten este tipo de alteraciones se clasifican como AEH con C1-INH normal de causa desconocida

III.1. FLUJOGRAMA:



Fuente: Long et al, Western Journal of Emergency Medicine, Volume 20, no. 4: July 2019

III.2. LISTA COMPLETA DE RECOMENDACIONES:

a. Factores de Riesgo y Prevención

Pruebas de Tamizaje

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

b. Diagnóstico

Manifestaciones Clínicas

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Sugerimos realizar una anamnesis amplia, basada en investigar la sintomatología en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos: cutáneos, subcutáneos, mucosos, submucosos y viscerales; historia de dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y ausencia de prurito.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the	En pacientes pediátricos, al igual que los adultos la anamnesis es fundamental, junto con la historia clínica familiar, debemos prestar atención al signo	A favor fuerte

management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	prodrómico de eritema marginado, presente en niños.	
A: Calidad Alta-Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool.	Síntomas frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> • Angioedema. • Angioedema recurrente. • Ausencia de urticaria. • Predominante en sexo femenino. • Dolor / inflamación abdominal recurrente en el pasado. • Antecedentes familiares de AEH. • Ausencia de respuesta a la terapia tradicional para el angioedema. 	A favor fuerte
A: Calidad Alta-Systematic Review: Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients.	Tener en consideración, que en pacientes pediátricos, el inicio promedio de los síntomas, puede oscilar entre 4 y 12 años.	A favor fuerte
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	Prestar particular atención a la relación ingesta de estrógenos, con aparición de episodios agudos en pacientes de sexo femenino.	A favor fuerte
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	El diagnóstico de AEH se sospecha, cuando el paciente presenta un (01) criterio clínico más un (01) criterio bioquímico o apoyo al diagnóstico.	A favor fuerte

Diagnósticos Diferenciales

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.</p>	<p>Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos), por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradicinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínico, corticoide, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema.</p>	<p>A favor fuerte</p>

Apoyo al Diagnóstico

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"</p>	<p>Se recomienda el análisis o estudio genético para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen SERPING1. Las pruebas genéticas, pueden ser importantes en los casos de mosaicismos, para permitir un asesoramiento genético correcto.</p>	<p>A favor fuerte</p>

<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento está anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II. Los resultados anormales deberían ser confirmados.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"</p>	<p>Dado que existen mutaciones de novo, se recomienda evaluar profundamente a los pacientes con sintomatología y clínica sugerente de AEH, pese a la ausencia de un contexto familiar o déficit hereditario de C1-INH.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>En el caso de las gestantes, las mediciones de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de C4 complemento, suelen decrecer durante el embarazo en mujeres saludables y vuelven a la normalidad después del parto; por lo tanto, hay que tomar con cautela los resultados y repetirlos después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se recomienda medir el nivel de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de medir el nivel de C4 complemento, en todos los niños con episodios de angioedema recurrente sin urticaria.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Las pruebas genéticas aumentan la confiabilidad del diagnóstico en niños y pueden ser útiles, en casos en los cuales, las mediciones bioquímicas no son concluyentes y la mutación genética de los padres conocida.</p>	<p>A favor fuerte</p>

A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Toda prueba temprana del complemento, realizada en descendientes de pacientes con AEH tipo I / II, debería ser repetida después de la edad de 1 año de vida.	A favor fuerte
---	--	----------------

c. Tratamiento y Complicaciones

Consideraciones Generales

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
D: Calidad Muy Baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus".	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	El manejo integral debería considerar el tratamiento de los episodios agudos o crisis, la profilaxis a corto plazo o previa a procedimientos y la profilaxis a largo plazo o de mantenimiento. Tener en cuenta además, que, a futuro, debería considerarse el entrenamiento de pacientes para la autoadministración del tratamiento profiláctico.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Todos los episodios agudos o crisis deberían recibir tratamiento oportuno o lo más pronto posible. Se recomienda que cualquier episodio agudo, que esté afectando o que afecte potencialmente las vías aéreas superiores, sea tratado de forma inmediata y en un establecimiento de salud.	A favor fuerte

<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Los fármacos recomendados son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ C1-INH (concentrado o recombinante) ▪ Ecallantide ▪ Acetato de Icatibant <p>(Ver Tabla 1)</p>	<p>A favor débil</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se recomienda que se considere en forma temprana, la intubación y manejo de las vías aéreas, en los casos de edema progresivo de las vías aéreas superiores o en pacientes con compromiso respiratorio.</p> <p>Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para el manejo de la crisis aguda, en un paciente diagnosticado con AEH, es esencial.</p>	<p>A favor débil</p>

Profilaxis a Largo Plazo

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática- Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.</p>	<p>La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada, debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, al momento de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".</p>	<p>En caso de encontrarse disponible, el uso profiláctico del concentrado de C1-INH debería ser de 02 (dos) veces por semana y por vía subcutánea, lo cual reduce significativamente la frecuencia de los episodios agudos.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".</p>	<p>En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres.</p>	<p>A favor débil</p>

<p>A: Calidad Alta-Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH.</p>	<p>La terapia con andrógenos puede ser efectiva para la mayoría de los pacientes con AEH, sin embargo, debido a los riesgos potenciales y a los efectos adversos, deberían considerarse cuidadosamente y discutirse con los pacientes, para la toma de la mejor decisión clínica.</p>	<p>A favor débil</p>
<p>B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.</p>	<p>En la terapia profiláctica a largo plazo, debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes. (Ver tabla 1)</p>	<p>A favor fuerte</p>

Profilaxis a Corto Plazo

<p>Nivel de Evidencia</p>	<p>Recomendación</p>	<p>Grado de Recomendación</p>
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.</p>	<p>La profilaxis a corto plazo debería considerarse, para todos los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento que sea desencadenante de estrés, con particular énfasis en procedimientos asociados a impactos mecánicos en el tracto aero digestivo.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.</p>	<p>Se recomienda que la profilaxis a corto plazo debería ser previa al procedimiento y con concentrado de C1-INH, de no encontrarse disponible, se sugiere usar otras alternativas terapéuticas y tener a mano, un producto específico para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH que suelen ser impredecibles.</p>	<p>A favor fuerte</p>

A: Calidad Alta. Revisión Sistemática- Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.	Se sugiere que los pacientes, deberían permanecer bajo supervisión médica dos (02) horas después de los procedimientos, para garantizar el manejo adecuado, en caso se suscite un episodio agudo o crisis de AEH en forma imprevista y más aún, cuando no se cuenta con la opción profiláctica adecuada o el tratamiento específico, para el manejo de los episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	La dosis sugerida es de 1000 UI de concentrado de C1-INH o una dosis de 20 UI por Kg, pero podría variar de acuerdo a la indicación del médico tratante, no disponible en Perú.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja Consenso de Expertos de la SPAAI.	La profilaxis a corto plazo a considerar será con el medicamento disponible en el lugar de uso, para el caso particular de Perú: Ácido tranexámico o Danazol.	A favor fuerte

Episodios Agudos o Crisis

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (Concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicina B2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Concentrado de C1-INH (No disponible) ○ C1-INH recombinante (No disponible) ○ Ecallantide (Disponible) ○ Acetato de Icatibant (No disponible) 	A favor débil
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of	Si el concentrado o recombinante de C1-INH, Ecallantide o Acetato de Icatibant, no están disponibles, se sugiere usar el plasma tratado con detergente/solvente (SD plasma). Si éste último, tampoco está disponible, entonces se debería	A favor fuerte

<p>hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>usar el Plasma fresco congelado (PFC). No se recomienda emplear antifibrinolíticos (ejem. Ácido tranexámico) o andrógenos (ejem. Danazol) para el tratamiento de los episodios agudos o crisis de AEH, ya que no muestran respuesta efectiva y sólo proveen efectos mínimos, cuando se usa para el tratamiento de episodios agudos.</p>	
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Tener en cuenta, que el uso de un antifibrinolítico como el ácido tranexámico o un andrógeno como el danazol, para el tratamiento de episodios agudos o crisis de AEH, sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control. Un tratamiento rápido, con una medicación específica para tratar el episodio agudo, es esencial, para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, al ser las únicas opciones terapéuticas disponibles en el país junto a Ecallantide (disponible desde comienzos de año en el Perú), convierten al ácido tranexámico y al danazol, en una opción a considerar, siempre que no se cuente con el concentrado o recombinante de C1-INH, Acetato de Icatibant o Ecallantide (éste último es exclusivo para AEH tipo I y II).</p>	<p>En contra débil</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se recomienda considerar en forma temprana, la intubación en los casos de edema progresivo de la vía aérea superior o en pacientes con compromiso respiratorio. Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para tratar la crisis aguda en un paciente con diagnóstico de AEH, es esencial, para garantizar la seguridad y calidad de la atención sanitaria.</p>	<p>A favor débil</p>
<p>C: Calidad Baja - “Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency”.</p>	<p>Considerar el uso del ácido tranexámico, en el manejo de los episodios agudos o crisis, siempre y cuando, no se cuente con los medicamentos específicos para el manejo de AEH, dado que éste, ha demostrado una reducción en la duración media de las crisis de sólo 7 horas. Considerar que la media de duración de las crisis sin intervención es de 45 horas y con ácido tranexámico sólo bajaría la duración a 38 horas.</p>	<p>A favor fuerte</p>

<p>D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.</p>	<p>Para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH tipo I y II (presentación facial, laríngea o abdominal) se recomienda el uso de Ecallantide, un inhibidor potente de la calicreína, por encontrarse disponible en el país, pero debería considerarse su uso sólo en establecimientos de salud y bajo supervisión.</p>	<p>A favor débil</p>
--	--	----------------------

Gestantes con AEH

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
<p>A: Calidad Alta-Systematic Review: Experience with intravenous plasma -derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH.</p>	<p>Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación. A la fecha no disponible en el país.</p>	<p>A favor débil</p>
<p>A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>El parto vaginal es lo recomendado para las gestantes con AEH, dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se recomienda el uso de C1-INH, como profilaxis a corto plazo previo a la labor de parto o durante el parto, más aún, si éste resulta ser instrumentado, se debería tener la misma consideración para las cesáreas.</p>	<p>A favor fuerte</p>

D: Calidad Muy Baja - "Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema".	La administración de concentrado de C1-INH (No disponible en el país) durante el embarazo, fue generalmente segura y no se asoció con ningún efecto relacionado al tratamiento. En todos los embarazos seguidos hasta el término, se informó el nacimiento de bebés sanos.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja - "Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema".	Se sugiere que después de cada infusión de concentrado de C1-INH derivado del plasma (No disponible en el país), se efectúen evaluaciones por lo menos cada 30 días con el especialista, para garantizar la idoneidad del tratamiento.	A favor fuerte

Menores de 12 años con AEH

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta-Systematic Review "Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients"	Para el manejo de episodios agudos o crisis y profilaxis en niños de 8 a 12 años, se sugiere el uso del concentrado de C1-INH derivado del plasma, por ser seguro y poder dosificarse de acuerdo al peso. De momento no disponible en el país.	A favor fuerte
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Una opción de profilaxis a corto plazo segura, a considerarse en pacientes pediátricos a falta de concentrado de C1-INH, sigue siendo el danazol, se sugiere iniciar la profilaxis 5 días previos al procedimiento y continuar 2 a 3 días post evento, tener en cuenta que no es 100% efectiva.	A favor fuerte
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Para la profilaxis a largo plazo en pacientes pediátricos y en ausencia de concentrado C1-INH, los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, son la mejor opción con respecto a los andrógenos, por su perfil de seguridad, sin embargo, su eficacia también está cuestionada, la dosis recomendada es de 40 mg/kg/día.	A favor fuerte

A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	La dosis de andrógenos necesaria para controlar un episodio agudo de AEH, puede variar, se sugiere utilizar 2,5 mg/kg/día, siempre debería iniciarse con la dosis mínima efectiva, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 200 mg/día. La respuesta suele ser variable, por ello cada caso, debería ser tratado en forma individual y la dosis deberá reajustarse a la necesidad de cada paciente.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".	En niños menores de 12 años, en episodios agudos cuando no esté disponible el concentrado de C1-INH o recombinante de C1-INH, los estudios sugieren como opción terapéutica, el uso de ácido tranexámico por encontrarse disponible en el país.	A favor débil
D: Calidad Muy Baja – Consenso de Expertos de la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.	De acuerdo a la experiencia, se puede usar el concentrado de C1-INH, C1-INH recombinante y Acetato de Icatibant en niños de 2 años a más y Ecallantide en niños de 12 años a más.	A favor débil

Complicaciones

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

d. Monitoreo y Seguimiento del Paciente

Seguimiento

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

Pronóstico

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

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

SPAAI

IV. DESARROLLO DE PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN EVIDENCIA

El AEH de acuerdo a la casuística reportada por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, es una enfermedad rara o huérfana, asociada a múltiples desencadenantes como son las infecciones, traumatismos, ingesta de medicamentos (IECAS, anticonceptivos, antidiabéticos del grupo de las gliptinas), estrés dentro de los más importantes y otros; esta patología genera afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen, no sólo por el potencial mortal que ostenta cuando afecta las vías respiratorias, sino también, por el desconocimiento de sus causas, por parte de los profesionales y la carencia de opciones terapéuticas disponibles en el país.

a. Factores de Riesgo y Prevención

1. Pregunta Clínica: ¿A quién se debería realizar las pruebas de tamizaje? y ¿qué pruebas deberían emplearse para los casos sospechosos de AEH?

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

Definition, Classification and Diagnosis.	en pacientes con inicio tardío de la enfermedad o sin historia familiar de AEH.
---	---

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

b. Diagnóstico

2. Pregunta Clínica: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
C: Calidad Baja. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La ubicación de las zonas, donde los episodios agudos o crisis de AEH son más frecuentes: periféricos cutáneos (46%), abdominales (34%), múltiples (12%), faciales (5%) y laríngeos (3%).
C: Calidad Baja. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La gravedad de los episodios agudos o crisis de AEH por presentación, suelen ser: moderada (48%), leve (28%) y severa (24%).

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

Definition, Classification and Diagnosis.	
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	La frecuencia y severidad de las manifestaciones clínicas descritas varían entre los individuos; se ha reportado que sólo el 5% de los pacientes con AEH son asintomáticos y el 25%, desarrollan sintomatología esporádica; asimismo, los estudios refieren que el edema laríngeo con respecto a otros edemas, tiene una ocurrencia del 1%, sin embargo, más del 50% de los pacientes con AEH, lo han experimentado.
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	Durante la adolescencia, los pacientes experimentan un incremento sustancial en la actividad de la enfermedad, con particular énfasis en pacientes del sexo femenino, debido a la menstruación o al uso de anticonceptivos con estrógenos. Se puede observar, además, la presencia de hematomas, ocasionalmente en las zonas afectadas por el angioedema, sin embargo, lo que llama la atención particularmente, es la relación de ingesta de estrógenos y la presentación del episodio agudo.
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	<p>Criterios Diagnósticos:</p> <p>I.- Criterios clínicos primarios:</p> <p>a) Angioedema subcutáneo no inflamatorio que dura más de 12 horas.</p> <p>b) Dolor abdominal con etiología no específica que duras más de 6 horas.</p> <p>c) Edema laríngeo.</p> <p>II.- Criterios clínicos secundarios:</p> <p>a) Historia familiar de AEH.</p> <p>III.-Criterios Bioquímicos o de Apoyo al Diagnóstico:</p> <p>a) Deficiencia cuantitativa de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas).</p> <p>b) Deficiencia funcional de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas).</p> <p>c) Mutación en el gen que codifica C1-INH-<i>SERPING1</i>.</p>

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The	Sugerimos realizar una anamnesis amplia, basada en investigar la sintomatología en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos: cutáneos, subcutáneos, mucosos, submucosos y viscerales; historia de dolor abdominal	A favor fuerte

2017 revision and update.	recurrente, ausencia de habones y ausencia de prurito.	
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	En pacientes pediátricos, al igual que los adultos la anamnesis es fundamental, junto con la historia clínica familiar, debemos prestar atención al signo prodrómico de eritema marginado, presente en niños.	A favor fuerte
A: Calidad Alta-Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool.	Síntomas frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> • Angioedema. • Angioedema recurrente. • Ausencia de urticaria. • Predominante en sexo femenino. • Dolor / inflamación abdominal recurrente en el pasado. • Antecedentes familiares de AEH. • Ausencia de respuesta a la terapia tradicional para el angioedema. 	A favor fuerte
A: Calidad Alta-Systematic Review: Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients.	Tener en consideración, que en pacientes pediátricos, el inicio promedio de los síntomas puede oscilar entre 4 y 12 años.	A favor fuerte
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	Prestar particular atención a la relación ingesta de estrógenos, con aparición del episodio agudo en pacientes de sexo femenino.	A favor fuerte
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema	El diagnóstico de AEH se sospecha, cuando el paciente presenta un (01) criterio clínico más un (01) criterio bioquímico o apoyo al diagnóstico.	A favor fuerte

Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.		
--	--	--

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

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	El diagnóstico diferencial del AEH, inicia con conocer y reconocer las diferencias entre los compuestos mediadores del edema: <ul style="list-style-type: none"> - Angioedemas mediados por bradicinina. - Angioedemas mediados por histamina.
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	<p>Angioedemas mediados por bradicinina:</p> <p>AEA-C1-INH (Angioedema Adquirido debido a la deficiencia de C1-INH): Es menos frecuente y presenta síntomas similares que el AEH tipo I y II. En las pruebas de laboratorio los valores cuantitativos y funcionales del C1-INH, y C4 complemento son indistinguibles del AEH tipo I (disminuidos).</p> <p>Suele empezar a una edad más tardía, en presencia de enfermedades subyacentes como linfomas o gammapatía monoclonal benigna, los síntomas constitucionales o síntomas B, muestran frecuentemente niveles de C1q disminuidos.</p> <p>Se debe realizar mediciones de C1q, para investigar pacientes con sospecha de AEA-C1-INH, especialmente los casos con inicio de episodios de angioedema después de los 40 años y sin antecedentes familiares.</p> <p>C1q es casi siempre normal en AEH.</p> <p>C1q es bajo en el 75% de pacientes con AEA-C1-INH.</p> <p>C1q puede ser normal en AEA-C1-INH especialmente en pacientes que toman andrógenos anabólicos.</p> <p>Muchos pacientes con AEA-C1-INH tienen autoanticuerpos que inactivan el C1-INH.</p>
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline	Angioedemas mediados por bradicinina: AEH- C1n- INH (AEH con niveles de C1-INH normales o debido a mutaciones

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

Definition, Classification and Diagnosis.	han sido excluidas. Hay alguna evidencia, que la bradicinina podría ser el mediador involucrado, pero esta evidencia aún no es definitiva.
---	--

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos), por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradicinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínicos, corticoides, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema.	A favor fuerte

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

Nivel de Evidencia	Evidencia
B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"	El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Alrededor del 13% de los individuos, en una gran cohorte española de 444 pacientes, no tenían síntomas. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas.
B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"	El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH, llamado SERPING1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 11. La mutación causal, se hereda de uno de los padres o aparece de novo en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar no debe excluir el debut de un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico de AEH.
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary	La secuencia del gen SERPING1 puede ser de apoyo, en el trabajo diagnóstico de pacientes con AEH tipo I y II (incluyendo diagnóstico prenatal). Sin embargo, las pruebas bioquímicas sobre C1-INH, son efectivas y menos costosas que las pruebas genéticas. La secuencia

<p>angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>del ADN, además, puede pasar por alto las mutaciones, tales como, las que crean empalmes crípticos (creating cryptic splice sites).</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se observa que la Historia familiar positiva, podría no estar presente hasta en un 25% de pacientes que debutan con AEH.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Entre los exámenes de apoyo al diagnóstico, debe considerarse la medición en el laboratorio de las siguientes pruebas bioquímicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - C1-INH cuantitativo y actividad funcional - C4 complemento
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>En el AEH I: La función y niveles de C1-INH y proteína C4 pueden estar disminuidos.</p> <p>En el AEH II: La función de C1-INH está disminuida, el nivel de proteína C1-INH está normal o aumentada y el nivel de proteína C4 está disminuida (sensibilidad y especificidad son limitadas).</p> <p>Los niveles de C3 complemento y CH50 se espera sean normales en AEH y estas pruebas no son de ayuda.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>En los niños, la valoración del complemento en sangre venosa periférica (suero/plasma), carece de valores de referencia. Sin embargo, en el AEH tipo I y II en < un (01) año de vida, el nivel de C1-INH y/o actividad funcional suelen estar fisiológicamente disminuidos.</p> <p>La medición de C4 complemento, no resultó útil para diagnosticar AEH tipo I y II, en niños menores de un (01) año de vida, además, los niveles de C4 complemento suelen ser frecuentemente bajos en infantes saludables.</p> <p>El diagnóstico prenatal, no ha sido extendido en la práctica clínica y las razones incluyen, que la mutación del gen de C1-INH de los padres afectados, no son detectadas entre el 8% al 10% de los casos sospechosos; las mutaciones idénticas pueden ser asociadas con fenotipos sustancialmente diferentes y se observa que, sólo los avances en la terapia muestran una mejora importante, en la calidad de vida de los pacientes con AEH tipo I y II.</p>

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal.	A favor fuerte
B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"	Se recomienda el análisis o estudio genético, para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen SERPING1. Las pruebas genéticas, pueden ser importantes en los casos de mosaicismos, para permitir un asesoramiento genético correcto.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento esta anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar diagnóstico de AEH tipo I o II. Los resultados anormales deberían ser confirmados.	A favor fuerte
B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"	Dado que existen mutaciones de <i>novo</i> , se recomienda evaluar profundamente a los pacientes con sintomatología y clínica sugerente de AEH, pese a la ausencia de un contexto familiar, o déficit hereditario de C1-INH.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	En el caso de las gestantes, las mediciones de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de C4 complemento, suelen decrecer durante el embarazo en mujeres saludables y vuelven a la normalidad después del parto; por lo tanto, hay que tomar con cautela los resultados y repetirlos después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II.	A favor fuerte

A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Se recomienda medir el nivel de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de medir el nivel de C4 complemento, en todos los niños con angioedema recurrente sin urticaria, más aún, si es que no observan respuesta con tratamiento antihistamínico/corticoideo.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Las pruebas genéticas aumentan la confiabilidad del diagnóstico en niños y pueden ser útiles, en casos en los cuales, las mediciones bioquímicas no son concluyentes y la mutación genética de los padres conocida.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Toda prueba temprana del complemento, realizada en descendientes de pacientes con AEH tipo I y II, debería ser repetida después de la edad de 1 año de vida.	A favor fuerte

c. Tratamiento y Complicaciones

5. Pregunta Clínica: ¿Cuál debería ser el manejo terapéutico del paciente con AEH?

Consideraciones Generales:

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

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

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
D: Calidad Muy Baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	El manejo integral debería considerar el tratamiento de los episodios agudos o crisis, la profilaxis a corto plazo o previa a procedimientos y la profilaxis a largo plazo o de mantenimiento. Tener en cuenta además, que, a futuro, debería considerarse el entrenamiento de pacientes para la autoadministración del tratamiento profiláctico.	A favor fuerte
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Todos los episodios agudos o crisis deberían recibir tratamiento oportuno o lo más pronto posible. Se recomienda que cualquier episodio agudo, que esté afectando o que afecte potencialmente las vías aéreas superiores, sea tratado de forma inmediata y en un establecimiento de salud.	A favor fuerte

<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Los fármacos recomendados son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ C1-INH (concentrado o recombinante) ▪ Ecallantide ▪ Acetato de Icatibant <p>(Ver Tabla 1)</p>	<p>A favor débil</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se recomienda que se considere en forma temprana, la intubación y manejo de las vías aéreas, en los casos de edema progresivo de las vías aéreas superiores o en pacientes con compromiso respiratorio.</p> <p>Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para el manejo de la crisis aguda, en un paciente diagnosticado con AEH, es esencial.</p>	<p>A favor débil</p>

Profilaxis en AEH:
Profilaxis a largo plazo

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática- Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.</p>	<p>Se debe considerar la profilaxis a largo plazo en pacientes sintomáticos, que, pese a un tratamiento optimizado o a demanda, aún presentan episodios agudos de AEH. Además, se debe tener en cuenta la frecuencia en la presentación de los episodios agudos, el nivel de actividad de la enfermedad y la afectación en la calidad de vida de los pacientes.</p>
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática- Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research/ B: Calidad Moderada- ECA: Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis.</p>	<p>Los tratamientos disponibles se pueden dividir en dos grupos, el grupo de medicamentos tradicionales aprobados y el grupo de nuevos productos biológicos. El primero incluye el derivado plasmático de C1-INH, los andrógenos atenuados y los antifibrinolíticos. Entre los nuevos productos biológicos emergentes, está el inhibidor de la calicreína: Lanadelumab, el primer y único producto biológico aprobado por la Agencia Europea de Medicina. Además, Lanadelumab no presenta eventos adversos graves o muerte, aún no disponible en el país</p>

Ina B: Calidad Moderada. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor.	Una preparación de C1-INH derivado del plasma, en presentación de inyección subcutánea, dió como resultado, niveles funcionales de actividad de C1-INH, proporcionando una profilaxis efectiva para los episodios agudos o crisis de AEH, de momento dicha presentación subcutánea no está disponible en el país.
D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".	Los andrógenos atenuados son efectivos en muchos casos, pero están limitados por sus efectos secundarios.
A: Calidad Alta-Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH.	Quince (15) estudios de Level of Evidence (LOE) 2 y múltiples estudios de LOE 4 proporcionaron datos sobre la eficacia del uso de andrógenos para profilaxis a largo plazo, confirmando un alto nivel de eficacia profiláctica y mostrando escasos resultados de una respuesta profiláctica deficiente.
A: Calidad Alta-Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH.	Los efectos adversos comunes del uso de andrógenos son: aumento de peso, irregularidades menstruales, virilización, cefaleas, mialgias, calambres, cambios de humor, elevaciones en el nivel de la creatina fosfoquinasa, alteración de los resultados de las pruebas de función hepática y del nivel de lípidos en suero. El riesgo de eventos adversos, a menudo se correlacionó con la dosis y/o duración del tratamiento. Los casos raros de adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, asociados con el uso de andrógenos a largo plazo, a menudo, no mostraron cambios sustanciales en los resultados de las pruebas de función hepática.
D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".	Hay menos evidencia de la eficacia del ácido tranexámico, sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el ácido tranexámico sea una opción, para la profilaxis en niños.
D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".	El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere para su administración, un ajuste de dosis para una mejor eficacia, además, no se encuentra disponible en el Perú.

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a	La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada, debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, al momento	A favor fuerte

Systematic review of approved drugs and those under research.	de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país.	
D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".	En caso de encontrarse disponible, el uso profiláctico del concentrado de C1-INH debería ser de 02 (dos) veces por semana y por vía subcutánea, lo cual reduce significativamente la frecuencia de los episodios agudos.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema".	En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres.	A favor débil
A: Calidad Alta-Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH.	La terapia con andrógenos puede ser efectiva para la mayoría de los pacientes con AEH, sin embargo, debido a los riesgos potenciales y a los efectos adversos, deberían considerarse cuidadosamente y discutirse con los pacientes, para la toma de la mejor decisión clínica.	A favor débil
B: Calidad Moderada-Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	En la terapia profiláctica a largo plazo, debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes. (Ver tabla 1)	A favor fuerte

Profilaxis a corto plazo

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.	La profilaxis a corto plazo se administra con el objetivo de prevenir los episodios agudos de AEH en pacientes que necesitan someterse a procedimientos invasivos, los cuales tienen el potencial de actuar como desencadenantes de las crisis y son los que se listan a continuación: la atención dental, la cirugía, los exámenes endoscópicos, la fibrobroncoscopía, el parto y otras situaciones estresantes. Sin embargo, no existen estudios que comprueben la eficacia de la profilaxis a corto plazo, en procedimientos altamente invasivos y de alto riesgo.

<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.</p>	<p>Hay que tener en cuenta, que los episodios agudos o crisis de AEH pueden ocurrir, a pesar de haber indicado y brindado la profilaxis adecuada previa al procedimiento, por esta razón, el tratamiento específico debe estar siempre disponible, en caso se susciten episodios impredecibles. Los fármacos de elección para estos casos, es el concentrado de C1-INH, pero se puede usar cualquiera de los fármacos destinados para este fin y que se encuentre disponible.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>Tener en cuenta que, la profilaxis a corto plazo, también debe contemplar los edemas asociados a procedimientos generadores de impacto mecánico; los mismos que suelen manifestarse dentro de las primeras 48 horas: el 50% de los edemas se manifiestan en las primeras 10 horas y el 75% dentro de las 24 a 48 horas. Asimismo, después de una extracción dental sin profilaxis a corto plazo, el 33% suele desarrollar angioedema local.</p>

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

angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.	crisis de AEH en forma imprevista y más aún, cuando no se cuenta con la opción profiláctica adecuada o el tratamiento específico, para el manejo de los episodios agudos.	
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	La dosis sugerida es de 1000 UI de concentrado de C1-INH o una dosis de 20 UI por Kg, pero podría variar de acuerdo a la indicación del médico tratante, no disponible en Perú.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja Consenso de Expertos de la SPAAI.	La profilaxis a corto plazo a considerar será con el medicamento disponible en el lugar de uso, para el caso particular de Perú: Ácido tranexámico o Danazol.	A favor fuerte

Episodio agudos o crisis de AEH

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Los medicamentos para episodios agudos o crisis de AEH, son: el concentrado de C1-INH y el C1-INH recombinante, de no estar disponibles en el país, se sugiere utilizar las alternativas: Inhibidor de la calicreína (Ecallantide) o Antagonista del receptor 2 de bradicinina (Acetato de Icatibant).
D: Calidad Muy Baja "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus".	El concentrado y el recombinante de C1-INH son beneficiosos, pero requieren de administración por vía parenteral, por lo cual, pueden necesitar un reajuste de la dosis, para lograr una máxima eficacia. Aún no se encuentran disponibles en el Perú.
D: Calidad Muy Baja "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus".	El tratamiento para el episodio agudo o crisis de AEH, debido a la deficiencia de C1-INH, está disponible hace 10 años y ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes. Se observa que mantiene una buena respuesta terapéutica, en el tratamiento a repetición, además, el efecto se mantiene y no decrece con el pasar del tiempo.
D: Calidad Muy Baja "Optimum Use of Acute	C1-INH recombinante se asoció a anafilaxia en un sólo voluntario alérgico a los conejos, no se ha reportado anafilaxia en aquellos

Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.	pacientes que no son alérgicos; a pesar de que en algunos de ellos presentaban sensibilización IgE mediada a las proteínas de leche de conejo.
D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.	El Acetato de Icatibant, está asociado con una alta incidencia de reacción local, pero no se observa la presencia de efectos sistémicos.
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Ecallantide, al ser un fármaco que actúa como inhibidor potente de la calicreína, debe ser empleado para el manejo de episodios agudos o crisis de angioedema mediado por bradicinina; registra más estudios y experiencia en AEH tipo I y II, no debe ser usado en pacientes menores de 12 años, además, se debe considerar su uso, sólo en establecimientos de salud con capacidad de manejar un cuadro de anafilaxia, dado que el 3% de pacientes ha presentado episodios de reacciones anafilactoides, por ello debe administrarse, bajo estricta supervisión por profesionales de la salud.
D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.	Los estudios han demostrado, que todas las terapias son bien toleradas y presentan bajo riesgo de eventos adversos graves durante su administración; siempre que se sigan, las indicaciones señaladas por cada laboratorio.

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (Concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicinina B2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Concentrado de C1-INH (No disponible) ○ C1-INH recombinante (No disponible) ○ Ecallantide (Disponible) ○ Acetato de Icatibant (No disponible) 	A favor débil
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of	Si el concentrado o recombinante de C1-INH, Ecallantide o Acetato de Icatibant, no están disponibles, se sugiere usar el plasma tratado con detergente/solvente (SD plasma). Si éste último, tampoco está disponible, entonces se debería	A favor fuerte

<p>hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>usar el Plasma fresco congelado (PFC). No se recomienda emplear antifibrinolíticos (ejem. Ácido tranexámico) o andrógenos (ejem. Danazol) para el tratamiento de los episodios agudos o crisis de AEH, ya que no muestran respuesta efectiva y sólo proveen efectos mínimos, cuando se usa para el tratamiento de episodios agudos.</p>	
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Tener en cuenta, que el uso de un antifibrinolítico como el ácido tranexámico o un andrógeno como el danazol, para el tratamiento de episodios agudos o crisis de AEH, sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control. Un tratamiento rápido, con una medicación específica para tratar el episodio agudo, es esencial, para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, al ser las únicas opciones terapéuticas disponibles en el país junto a Ecallantide (disponible desde comienzos de año en el Perú), convierten al ácido tranexámico y al danazol, en una opción a considerar, siempre que no se cuente con el concentrado o recombinante de C1-INH, Acetato de Icatibant o Ecallantide (éste último es exclusivo para AEH tipo I y II).</p>	<p>En contra débil</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Se recomienda considerar en forma temprana, la intubación en los casos de edema progresivo de la vía aérea superior o en pacientes con compromiso respiratorio. Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para tratar la crisis aguda en un paciente con diagnóstico de AEH, es esencial, para garantizar la seguridad y calidad de la atención sanitaria.</p>	<p>A favor débil</p>
<p>C: Calidad Baja - “Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency”.</p>	<p>Considerar el uso del ácido tranexámico, en el manejo de los episodios agudos o crisis, siempre y cuando, no se cuente con los medicamentos específicos para el manejo de AEH, dado que éste, ha demostrado una reducción en la duración media de las crisis de sólo 7 horas. Considerar que la media de duración de las crisis sin intervención es de 45 horas y con ácido tranexámico sólo bajaría la duración a 38 horas.</p>	<p>A favor fuerte</p>

D: Calidad Muy Baja "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus".	Para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH tipo I y II (presentación facial, laríngea o abdominal) se recomienda el uso de Ecallantide , un inhibidor potente de la calicreína, por encontrarse disponible en el país, pero debería considerarse su uso sólo en establecimientos de salud y bajo supervisión.	A favor débil
---	--	---------------

Gestantes con AEH

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

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta-Systematic Review: Experience with intravenous plasma -derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH.	Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación. A la fecha no disponible en el país.	A favor débil
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	El parto vaginal es lo recomendado para las gestantes con AEH , dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH.	A favor fuerte
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Se recomienda el uso de C1-INH, como profilaxis a corto plazo previo a la labor de parto o durante el parto, más aún, si éste resulta ser instrumentado, se debería tener la misma consideración para las cesáreas.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja - "Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema".	La administración de concentrado de C1-INH (No disponible en el país) durante el embarazo, fue generalmente segura y no se asoció con ningún efecto relacionado al tratamiento. En todos los embarazos seguidos hasta el término, se informó el nacimiento de bebés sanos.	A favor fuerte
D: Calidad Muy Baja - "Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema".	Se sugiere que después de cada infusión de concentrado de C1-INH derivado del plasma (No disponible en el país), se efectúen evaluaciones por lo menos cada 30 días con el especialista, para garantizar la idoneidad del tratamiento.	A favor fuerte

Menores de 12 años con AEH

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

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

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

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

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

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

d. Monitoreo y Seguimiento del Paciente

7. Pregunta Clínica: ¿Cómo debería ser el seguimiento del paciente con AEH?

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

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

8. Pregunta Clínica: ¿Cuál es el pronóstico del paciente con AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
B: Calidad Moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	El AEH, es una enfermedad poco conocida y sub-diagnosticada, por ello, los pacientes no son tratados en forma específica, situación que eleva la tasa de mortalidad por asfixia entre un 25% y 40%, debido a la probabilidad de sufrir un episodio agudo de angioedema laríngeo, que no responda al tratamiento convencional. El angioedema intestinal, es otra presentación importante, que eleva la morbilidad de esta patología, esto debido al periodo extenso

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

Nivel de Evidencia	Recomendación	Grado de Recomendación
A: Calidad Alta- The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update/ Brazilian	Para mejorar el pronóstico de los pacientes con AEH, se sugiere mantenerlos informados respecto de cómo identificar los factores estresantes y desencadenantes de sus episodios agudos o crisis, además de la importancia de acudir a tiempo a los establecimientos de salud y que éstos, no sólo cuenten con profesionales de la salud entrenados en el diagnóstico y manejo del AEH sino que también,	A favor fuerte

<p>Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.</p>	<p>se cuente con el stock de fármacos específicos para el manejo de las crisis y la profilaxis a corto y largo plazo.</p>	
<p>Buena Práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence</p>	<p>Para fines de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, se recomienda la creación de Centros de Referencia y Excelencia para el diagnóstico y manejo del AEH en los sectores público y privado, de modo que se pueda ofrecer y garantizar el acceso al tratamiento específico para todos los pacientes afectados, independiente de su situación socioeconómica.</p>	<p>A favor fuerte</p>
<p>D: Calidad Muy Baja- Consenso de Expertos de la SPAAI/ Libro de Angioedema- Teresa Caballero Molina y Rosario Cabañas Moreno.</p>	<p>Otro factor a considerar, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, es la creación de Asociaciones de Pacientes; las cuales tienen como principal función, velar por sus miembros a través de la asistencia a pacientes y familiares, la promoción del conocimiento de la patología, la cooperación, la coordinación y el intercambio de información entre especialistas y pacientes, para facilitar la disponibilidad diagnóstica y terapéutica.</p>	<p>A favor débil</p>

V. PLAN DE ACTUALIZACIÓN DE LA GPC: TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE EPISODIOS AGUDOS Y PROFILAXIS DEL AEH.

Esta GPC tiene una vigencia de tres (03) años y deberá iniciar el proceso de actualización seis (06) meses previos a su fecha de caducidad, siguiendo las pautas descritas en la NTS para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, para el caso particular, se empleó las metodologías AGREE II y GRADE.

Plan de Actualización	Fecha de Publicación	Fecha de Caducidad
	12-Set.-2020	11-Set.-2023
Inicio de la Actualización	Inicio de la Actualización	Final de la Actualización
	11-Mar.-2023	11-Set.-2023

VI. PLAN PARA LA EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA GPC: TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE EPISODIOS AGUDOS Y PROFILAXIS DEL AEH.

La evaluación y monitoreo del cumplimiento de la presente GPC: Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH, estará a cargo de las Jefaturas de Departamentos de las Áreas Clínicas que presenten casos de AEH o de las complicaciones que devengan del cuadro inicial.

Indicadores	Unidad de Medida	Periodicidad	Meta
% Adherencia a GPC de Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH	%	Trimestral	>80%
Porcentaje de profesionales de la salud que se adhieren a la GPC de tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del AEH.			
Porcentaje de historias clínicas que se adhieren a la GPC de tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del AEH.			

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. José Luis Aguayo-Albasini et al. GRADE System: Classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir. Esp.*2014;92(2): 82-88. DOI: 10.1016/j.cireng.2013.08.002.
2. Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med.* 2015;6: 115-123. <https://doi.org/10.2147/JBM.S66825>.
3. Giavina-Bianchi P, Arruda LK et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e310. doi:10.6061/clinics/2018/e310.
4. Emel Aygören-Pürsün, Markus Magerl et al. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:73 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
5. Henri Li H, Riedl Marc et al. Update on the use of C1-Esterase Inhibitor Replacement therapy in the acute and prophylactic treatment hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*; 56(2):207-218,2019 Apr. MEDLINE | ID: mdl-29909591.
6. Bygum, Anette; Busse, Paula et al. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Journal Article Review: Frontiers in medicine*; 2017; vol. 4 ;p.212.PubMedID: 29255709
7. Longhurst, Hilary. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Journal Article Review: Frontiers in medicine*; 2017; vol. 4 ; p. 245. PubMed ID: 29594115.
8. Fox, James; Vegh, Arthur B et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy and asthma proceedings*; May 2017; vol. 38 (no. 3); p. 216-221. PubMedID: 28441992
9. Longhurst, Hilary; Zinser, Emily. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunology and allergy clinics of North America*; Aug 2017; vol. 37 (no. 3); p. 557-570. PubMedID: 28687109.
10. Bouillet L, Defendi F et al. Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med.* 2019 Jan;48 (1 Pt 1):55-62. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.015. Epub 2018 Nov 8. PMID:30416009 DOI: 10.1016/j.lpm.2018.06.015.
11. Zanichelli, A; Mansi, M et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*; 70(12): 1553-8, 2015 Dec. MEDLINE | ID: mdl-26304015.
12. M. Maurer; M. Magerl et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Wiley Allergy.* 2018; 73:1575–1596.
13. Banerji A, Busse el al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *New England journal of medicine*, 2017, 376(8), 717-728 | added to CENTRAL: 31 March 2017 | 2017 Issue 3.

14. Longhurst H, Cicardi M et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *New England journal of medicine*, 2017, 376(12), 1131-1140 | added to CENTRAL: 31 May 2017 | 2017 Issue 5.
15. Stefania Nicola, Giovanni Rolla et al. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs in Context* 2019; 8: 212605. DOI: 10.7573/dic.212605 . ISSN: 1740-4398.
16. Stephen Betschel, Ernie Avilla et al. Development of the hereditary angioedema rapid triage tool. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Vol 8, Issue 1, January 2020, Pages: 310-317.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.056>
17. Brooks JP, Radojicic C et al. Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with hereditary angioedema: A Systematic Literature Review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In practice, available online 3 april 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.009>
18. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a Systematic review. *Journal Annals of Allergy, asthma and Immunology*. 2015 Apr;114(4):281-288.e7. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.003. Epub 2015 Feb 21.
19. Craig T J, Scheneider LC et al. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: a Systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology/ Volume 26, Issue 6, 2015*. <https://doi.org/10.1111/pai.12425>.
20. Maurer et al. Definition, aims, and implementation of Galen2/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2020;00:1–9. DOI: 10.1111/all.14293.
21. Teresa Caballero M, Rosario Cabañas M. Angioedema. 1º Ed. España. Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L; 2016. p. 11-12.

VIII. ANEXOS:

ANEXO 1: Tabla de Medicamentos de 1º y 2º línea para el AEH

Tabla 1.A. Opciones Terapéuticas Específicas aprobadas para AEH.

Sustancia Activa	Tipo y acción	Vía Adm	Indicación	Tiempo de vida 1/2	Disponibilidad en el País	Nombre Comercial
C1-INH	Concentrado de C1-INH derivado de plasma pasteurizado	IV	Tratamiento Episodio Agudo o crisis y profilaxis a corto plazo	36-48 horas	No disponible	Beriner P®
C1-INH	Concentrado de C1-INH derivado de plasma nanofiltrado	IV	Profilaxis a largo plazo	36-48 horas	No disponible	Cinryze®
C1-INH	Concentrado derivado de plasma humano del inhibidor de la C1 esterasa	SC, IV	Profilaxis a largo plazo	69 horas (SC), 56 horas (IV)	No disponible	Beriner®
Conestat alfa	Inhibidor de C1 Recombinante de leche de conejos transgénicos	IV	Tratamiento Episodio Agudo o Crisis	3 horas	No disponible	Ruconest® / Rhucin®
Ecallantide	Inhibidor de Calicreína	SC	Tratamiento Episodio Agudo o Crisis	2 horas	Disponible	Kalbitor®
Acetato de Icatibant	Antagonista del Receptor de Bradicina B2	SC	Tratamiento Episodio Agudo o Crisis	2-4 horas	No disponible	Firazyr®
Lanadelumab	Inhibidor recombinante de anticuerpos monoclonales IgG1 completamente humanos de calicreína	SC	Profilaxis a largo plazo	14 días	No disponible	Takhzyro®

Tabla 1.B. Otras opciones Terapéuticas usadas para AEH.

Sustancia Activa	Tipo y acción	Vía Adm	Indicación	Tiempo de vida 1/2	Disponibilidad en el País
Ácido Traxámico	Antifibrinolítico	VO/IV	Tratamiento Episodio Agudo o crisis y profilaxis a corto plazo	2-3 horas	Disponible
Danazol	Andrógeno	VO	Tratamiento Episodio Agudo o crisis y profilaxis a corto plazo	4.5 horas	Disponible

ANEXO 2: Tabla 02- Formato de Preguntas PICO

Nº	Preguntas Clínicas	Poblacion	Intervención	Comparación	Outcome
1	¿A quienes debe realizarse pruebas de tamizaje y que pruebas deben emplearse para casos sospechosos de AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH	Clínica + bioquímica + Estudio genético	Nada	*Mejorar el acceso al Diagnóstico y a la clasificación específica del AEH
2	¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH	Evaluación de síntomas clínicos de angioedema mediado por bradicinina	Evaluación de síntomas clínicos de angioedema mediado por	*Mejorar el acceso a intervenciones oportunas en episodios agudos o crisis.
3	¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH	AEH	AEA, AEH FXII, AEH AGPT1, AEH PLG, AEH-D, AE ECA.	*Mejorar el acceso a intervenciones oportunas en episodios agudos o crisis.
4	¿Cómo se diagnostica el AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH	Clínica + bioquímica + Estudio genético	Nada	*Mejorar el acceso al diagnóstico y a la clasificación específica del AEH *Mejorar el acceso a intervenciones oportunas en episodios agudos o crisis. *Mejorar el acceso a profilaxis de corto y largo plazo en AEH. *Reducir el riesgo de complicaciones.
5	¿Cuál debe ser el manejo terapéutico del paciente con AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH, con angioedema refractario a tratamiento convencional y con AEH diagnosticado	Medicamentos de 1º línea: Derivados de C1-INH, icatibant, ecallantide	Ácido tranexámico, Danazol o nada	*Mejorar el acceso a intervenciones oportunas en episodios agudos o crisis. *Mejorar el acceso a profilaxis de corto y largo plazo en AEH. *Reducir el riesgo de complicaciones.
6	¿Cuáles son las principales complicaciones que presenta el paciente con AEH durante las crisis?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH, con angioedema refractario a tratamiento convencional y con AEH diagnosticado	intervención con tratamiento específico en casos de Angioedema de vías respiratorias superiores y/o vísceras huecas abdominales	Nada o tratamiento convencional (Corticoide, antihistamínico y adrenalina)	*Reducir el riesgo de complicaciones. *Mitigar efectos secundarios de la terapéutica no específica. *Mejorar la calidad de atención y el pronóstico mediante el acceso a tecnologías específicas para el AEH.
7	¿Cómo debe ser el seguimiento del paciente con AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH, con angioedema refractario a tratamiento convencional y con AEH diagnosticado	Intervención con profilaxis a corto y largo plazo	Nada	*Mitigar efectos secundarios de la terapéutica no específica. *Mejorar la calidad de atención y el pronóstico mediante el acceso a tecnologías específicas para el AEH.**Mejorar la calidad de atención y el pronóstico mediante el acceso a tecnologías específicas para el AEH.
8	¿Cuál es el pronóstico del paciente con AEH?	Pacientes con síntomas clínicos o sospecha de AEH, con angioedema refractario a tratamiento convencional y con AEH diagnosticado	Asociación de pacientes para agruparlos y apoyarlos, desarrollo de GPC y Protocolos Terapéuticos de AEH para profesionales de la salud.	Nada	*Reducir la variabilidad clínica y mejorar la adherencia a una práctica segura y basada en evidencias. *Mejorar la calidad de atención y el pronóstico mediante el acceso a tecnologías específicas para el AEH.

ANEXO 3: Tablas de Resumen de Nivel de Evidencia

Tabla - 03 GPC-AGREE II

Nº	Guías de Práctica Clínica	Diseño	Riesgo de Sesgo	Agree II	Calidad GRADE
1	Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. <i>Clinics</i>	Guía de Práctica Clínica	Bajo	52%	MODERADA/⊕⊕⊕⊕
2	The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Guía de Práctica Clínica	Bajo	78%	ALTA/⊕⊕⊕⊕
3	Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK.	Guía de Práctica Clínica	Bajo	49%	MODERADA/⊕⊕⊕⊕

Tabla - 04 REVISIONES SISTEMÁTICAS -GRADE

Nº	Revisiones Sistemáticas	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre	Imprecisiones	Otras	Nº Estudios	Nº Participantes	Efecto	Calidad
1	Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research.	Revisión sistemática	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Incertidumbre leve	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	34 estudios cuantitativo 16 en estudio cualitativo	No registra	IC 95% P< 0.05	ALTA/⊕⊕⊕⊕
2	Development of the hereditary angioedema rapid triage tool.	Revisión sistemática	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Incertidumbre moderada	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	Estudio Delphi: 4 estudios	304 pacientes	IC 95% P< 0.05	ALTA/⊕⊕⊕⊕
3	Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with hereditary angioedema: A Systematic Literature Review.	Revisión sistemática	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Baja incertidumbre que degrade la evidencia	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	40 estudios	91 pacientes, 136 embarazos	IC 95% P< 0.05	ALTA/⊕⊕⊕⊕
4	Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a Systematic review.	Revisión sistemática	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Incertidumbre leve	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	45 estudios	886 pacientes	IC 95% P< 0.05	ALTA/⊕⊕⊕⊕
5	Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: a Systematic review.	Revisión sistemática	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Sin incertidumbre que degrade la evidencia	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	18 estudios	199 pacientes	IC 95% P< 0.05	ALTA/⊕⊕⊕⊕

Tabla - 05 ESTUDIOS PRIMARIOS - GRADE

Nº	Estudios Primarios	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre	Imprecisiones	Otras	Nº participantes	Efecto	Calidad
1	Update on the use of C1-Esterase Inhibitor Replacement therapy in the acute and prophylactic treatment hereditary angioedema.	Artículo de Revisión	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Sin incertidumbre que degrade la evidencia	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	No registra	No registra	MODERADA/⊕⊕⊕⊕
2	Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema.	Estudio Observacional Prospectivo	Moderado riesgo de sesgo	Con inconsistencias leves	Sin incertidumbre que degrade la evidencia	Con imprecisiones leves	No variable de confusión declarada o identificada	4 estudios	IC 95% P< 0.05	MUY BAJA/⊕⊕⊕⊕
3	Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus.	Artículo de Revisión	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Sin incertidumbre que degrade la evidencia	Con imprecisiones leves	No variable de confusión declarada o identificada	No registra	No registra	MUY BAJA/⊕⊕⊕⊕
4	Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema.	Estudio Observacional	Moderado riesgo de Sesgo	Sin inconsistencias serias	Sin incertidumbre que degrade la evidencia	Con imprecisiones moderadas	No variable de confusión declarada o identificada	318 participantes 10 gestantes	No registra	MUY BAJA/⊕⊕⊕⊕
5	Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema.	Artículo de Revisión	Alto riesgo de Sesgo	Con inconsistencias moderadas	Incertidumbre Moderada	Con imprecisiones moderadas	No variable de confusión declarada o identificada	4 estudios	No registra	MUY BAJA/⊕⊕⊕⊕
6	Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.	Estudio Observacional Prospectivo	Moderado riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Sin incertidumbre que degrade la evidencia	Con imprecisiones moderadas	No variable de confusión declarada o identificada	227	IC 95% P< 0.05	BAJA/⊕⊕⊕⊕
7	Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary	Estudio Clínica Aleatorizado	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Incertidumbre Moderada	Leves imprecisiones	No variable de confusión declarada o identificada	37	IC 95% P< 0.05	MODERADA/⊕⊕⊕⊕
8	Prevention of hereditary angioedema attack	Estudio Clínica Aleatorizado	Bajo riesgo de sesgo	Sin inconsistencias serias	Incertidumbre Moderada	Sin imprecisiones serias	No variable de confusión declarada o identificada	90	IC 95% P< 0.05	MODERADA/⊕⊕⊕⊕
9	Definition, aims, and implementation of Galen2/HAEI Angioedema Centers of Reference and Excellence.	Carta al Editor	No registra	Sin inconsistencias serias	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No registra	Buena Práctica

ANEXO 4: Protocolo de Uso de Ácido Tranexámico en AEH

Presentación: Tabletas de 250 mg, Solución inyectable de 1g/10ml y 250mg/2.5ml.

Indicaciones

Antifibrinolítico sintético de gran actividad. Profilaxis y tratamiento. de hemorragias por aumento de fibrinólisis. Tratamiento de angioedema hereditario (AEH).

Dosis y Frecuencia de Administración

Profilaxis:

Profilaxis a corto plazo:

Ácido tranexámico 40 mg/kg de peso/día dividido en 3 dosis por vía oral por 7 días.

Distribución: Iniciando 5 días previos al procedimiento y continuar con 2 días posterior al procedimiento.

En gestantes se suele usar dosis mínima de 20 mg/kg de peso/día dividido en 3 dosis, siguiendo la misma pauta por vía oral por 7 días.

Distribución: Iniciando 5 días previos al procedimiento y continuar con 2 días posterior al procedimiento.

Manejo de Episodios Agudos o Crisis:

Dosis de 20 a 50 mg/Kg de peso dividido en 3 tomas al día vía oral por 5 días.

Control 1: Se reevalúa al paciente y de acuerdo a la clínica se puede disminuir la dosis a cada 12 horas por 7 días más.

Control 2: Se reevalúa las manifestaciones clínicas y se disminuye la dosis a cada 24 horas, se puede ir intercalando y valorando dejar al paciente con la dosis mínima eficaz.

En casos de crisis intensa o severa, se recomienda aplicar el Ácido Tranexámico por vía intravenosa, la ampolla de 1g/10 ml se debe diluir en 10 ml de cloruro de sodio al 9% y se administra en un lapso de tiempo de 10 minutos cada 8 horas, mantener al paciente bajo observación médica para ir controlando la dosificación y monitoreo del paciente.

Contraindicaciones

Historia de trombosis arterial o venosa; condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo; deterioro renal severo; historia de convulsiones; hipersensibilidad; inyección intraventricular o intratecal y aplicación intracerebral (riesgo de edema cerebral y convulsiones).

Usar con precaución en Hematurias masivas de vías urinarias superiores por riesgo de obstrucción uretral; I.R. por riesgo de acumulación; El ácido tranexámico no debe administrarse por vía intramuscular; uso concomitante con anticonceptivos orales (aumenta el riesgo de trombosis); inyec. IV hacerse muy lentamente. En Insuficiencia Renal usar con precaución por riesgo de acumulación.

Interacciones Medicamentosas

El ácido tranexámico contrarresta el efecto trombolítico de las preparaciones fibrinolíticas.

Los fármacos que afectan a la hemostasia deben administrarse con precaución en los pacientes que toman ácido tranexámico. En teoría, existe riesgo de aumento del potencial de formación de trombos, por ejemplo, con los estrógenos.

Reacciones Adversas Medicamentosas

Náuseas, vómitos, diarreas; malestar con hipotensión, con o sin pérdida de la conciencia (tras inyección IV rápida, de forma excepcional después de una administración oral), Trombosis venosa o arterial en cualquier localización; convulsiones; reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

Náuseas, vómitos, diarreas; malestar con hipotensión, con o sin pérdida de la conciencia (tras inyec. IV rápida, de forma excepcional después de una administración oral), Trombosis venosa o arterial en cualquier localización; convulsiones; reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

Almacenamiento y Conservación

Mantenga este medicamento en su envase original y cerrado herméticamente. Almacénelo a temperatura ambiente y lejos de la luz, del exceso de calor y humedad, a no más de 30°C.

SPAAI

ANEXO 5: Protocolo de Uso de Danazol en AEH

Presentación: Cápsula dura de 50 mg, 100mg y 200mg.

Indicaciones

Danazol se usa para tratar endometriosis (una condición en la que el tipo de tejido que recubre el útero crece en otras áreas del cuerpo y causa infertilidad, dolor antes y durante los períodos menstruales, dolor durante y después de la actividad sexual y sangrado intenso o irregular. El danazol también se usa para tratar la enfermedad de senos fibroquísticos (senos inflamados, sensibles con bultos no cancerosos) cuando otros tratamientos no son exitosos. Danazol también se usa para prevenir ataques en las personas con angioedema hereditario-AEH (condición heredada que ocasiona episodios de inflamación en las manos, pies, rostro, vías respiratorias o intestinos). El danazol pertenece a una clase de medicamentos llamados hormonas androgénicas. Funciona para tratar la endometriosis al encoger el tejido desplazado del útero. Funciona para tratar la enfermedad de senos fibroquísticos al bloquear la liberación de hormonas que ocasionan el dolor y los bultos en los senos. Funciona para tratar el Angioedema Hereditario-AEH al aumentar la cantidad de una sustancia natural en el cuerpo.

Dosis y Frecuencia de Administración

Profilaxis:

Profilaxis a corto plazo:

Danazol 2.5 mg/Kg dividido en 3 tomas al día.

Distribución: Iniciando 5 días previos al procedimiento y continuar con 2 o 3 días posterior al procedimiento.

Manejo de Episodios Agudos o Crisis:

Dosis de 2.5 mg/Kg/día, siempre debe iniciarse con la dosis mínima efectiva, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 200 mg/día. La respuesta suele ser variable, por ello cada caso debe ser tratado en forma individual y la dosis deberá reajustarse a necesidad.

Control 1: Se reevalúa al paciente y de acuerdo a la clínica se puede disminuir la dosis a mínima dosis efectiva.

Contraindicaciones

No administre Danazol a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a este medicamento; embarazo y lactancia; porfiria; tumor andrógeno-dependiente; hemorragia genital anormal y no diagnosticada; enf. tromboembólica o antecedentes de la misma o trombosis activa; alteración grave cardíaca, hepática o renal.

Interacciones Medicamentosas

Aumenta nivel plasmático de: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ciclosporina, tacrolimus. Causa resistencia a: insulina. Potencia efecto de: warfarina. En hipoparatiroidismo ¹ ario incrementa respuesta calcémica al alfacalcidol. Disminuye efecto de: agentes antihipertensivos. Riesgo de miopatía y rabdomiólisis con: simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Reacciones Adversas Medicamentosas

Leves y Frecuentes

Aumento de peso, acné, aumento del apetito, seborrea, hirsutismo, pérdida de cabello, cambios de voz; trastornos del ciclo menstrual, sangrado intermenstrual, amenorrea, enrojecimiento, sequedad vaginal, irritación vaginal, cambios en la libido; erupciones; dorsalgias, calambres musculares, temblor muscular, fasciculación, dolor en extremidades; labilidad emocional, ansiedad, depresión, nerviosismo, cefalea; náuseas.

Muy graves y raras

- Voz más profunda, gruesa, ronquera, dolor de garganta, aumento en el vello facial, calvicie o inflamación de los brazos o piernas (en las mujeres)
- Piel eritematosa y/o con presencia de ampollas.

Almacenamiento y Conservación

Mantenga este medicamento en su envase original y cerrado herméticamente. Almacénelo a temperatura ambiente y lejos de la luz, del exceso de calor y humedad, a no más de 30°C.

ANEXO 6: Protocolo de Uso de Ecallantide en AEH

Indicaciones

Ecallantide está indicada para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 12 años de edad.

Nota:

- Debido al riesgo de anafilaxia, ecallantide solo debe ser administrado por un profesional de la salud con el apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de la similitud de los síntomas entre las reacciones de hipersensibilidad y el angioedema hereditario y los pacientes deben ser monitoreados de cerca.
- Se debe observar a los pacientes durante un período apropiado después de la administración de ecallantide, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el inicio de la anafilaxia que se ha observado en ensayos clínicos (1 hora). Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de AEH agudo, los pacientes deben supervisarse de cerca en caso de una reacción de hipersensibilidad.
- Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con ecallantide. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubor, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancia e hipotensión. Estas reacciones se produjeron en el término de la primera hora después de la dosis.

Dosis y Frecuencia de Administración

- La dosis recomendada de ecallantide es de 30 mg (3 ml), administrados de forma subcutánea en tres inyecciones de 10 mg (1 ml).
- Si el ataque de AEH persiste, se puede administrar una dosis adicional de ecallantide de 30 mg dentro de un período de 24 horas.

Características y Preparación para la Administración

Ecallantide es un líquido transparente e incoloro, inspeccione visualmente cada vial para detectar partículas y decoloración antes de la administración, de haberlas no se debe usar el vial.

Instrucciones de Administración

- Usando una técnica aséptica, extraiga 1 ml (10 mg) de ecallantide del vial con una aguja de gran diámetro.
- Cambie la aguja de la jeringa a una aguja adecuada para inyección subcutánea.
- El tamaño de aguja recomendado es de calibre 27.
- Inyecte ecallantide en la piel del abdomen, muslo o parte superior del brazo. Repita el procedimiento para cada uno de los 3 viales que comprenden la dosis de ecallantide.

- El sitio de inyección para cada una de las inyecciones puede estar en la misma o en diferentes ubicaciones anatómicas (abdomen, muslo, parte superior del brazo). No hay necesidad de rotación del sitio.
- Los sitios de inyección deben estar separados por al menos 2 pulgadas (5 cm) y lejos del sitio anatómico de ataque.
- Las mismas instrucciones se aplican a una dosis adicional administrada dentro de las 24 horas.
- Se pueden usar diferentes sitios de inyección o la misma ubicación anatómica (como la utilizada para la primera administración).

Contraindicaciones

No administre ecallantide a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a este medicamento.

Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

Reacciones Adversas Medicamentosas

- Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de ecallantide en pacientes con AEH son dolor de cabeza (16%), náuseas (13%), fatiga (12%), diarrea (11 %), infecciones de las vías respiratorias superiores (8%), reacciones en el lugar de la inyección (7%), rinofaringitis (6%), vómitos (6%), prurito (5%), dolor en la parte superior del abdomen (5%) y pirexia (5%).
- Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con ecallantide (se informó anafilaxia en el 4% de los pacientes con AEH).
- Las reacciones en el lugar de la inyección se pueden presentar en el término de la primera hora después de la dosis y pueden caracterizarse por:
 - Prurito local
 - Eritema
 - Dolor
 - Irritación
 - Urticaria
 - Hematoma
- Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen:
 - Malestar torácico
 - Rubor
 - Edema faríngeo
 - Prurito
 - Rinorrea
 - Estornudos
 - Congestión nasal

- Irritación de garganta
- Urticaria
- Sibilancia
- Hipotensión
- Otras reacciones adversas que indican reacciones de hipersensibilidad incluyen:
 - Prurito (5%)
 - Erupción cutánea (3%)
 - Urticaria (2%)

Uso Geriátrico

En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el límite inferior del rango de dosificación, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico, dado que los participantes mayores de 65 años en estudios para evaluar seguridad en población geriátrica, fueron mínimos.

Uso en Gestantes y Menores de 12 años

No debe considerarse una opción terapéutica dado que no registra estudios que garanticen su seguridad en ambas poblaciones.

Almacenamiento y Conservación

Ecballantide debe refrigerarse y protegerse de la luz.

SPAAAI

ANEXO 7: Métodos recomendados para la determinación de los niveles de complemento para el diagnóstico de AEH-C1-INH y AEA-C1-INH.

DETERMINACIÓN	TÉCNICA	SUSTRATO	COMENTARIOS
C1 -INH Antigénico	ID Radial o Nefelometría o ELISA	Suero o Plasma (Citrato Sódico o EDTA)	
C1-INH Funcional*	Técnica Cromogénico	Plasma (Citrato Sódico o EDTA)	Congelar a temperatura inferior a -20°C
C1 q	ID Radial	Suero	
C4	ID Radial o Nefelometría	Suero o Plasma (Citrato Sódico o EDTA)	

ID: Inmunodifusión radial; ELISA: Enzyme-Linked InmunoSorbent Assay (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); EDTA: Ethylene diamine tetra acetic acid (Ácido Etildiaminotetraacético). *Se recomienda usar como estándar un pool de más de 50 sueros de donantes sin deficiencia de C1-INH.

Fuente: Caballero y Cabañas, Angioedema. 2016.

COMPLEMENTO C1 ESTERASA INHIBIDOR EN SUERO

Muestra: Suero 1 ml
 Muestra Extracción: Sangre total (Suero - 3ml)
 Conservación: Congelada
 Método: Nefelometría
 Dias Montaje: 01 día
 Estabilidad: Refrigerada 8 días y congelada 1 mes
 Criterios de Rechazo: Turbidez y partículas.
 Resultados: En mg/dL
 Valores Referenciales: 21-39 mg/dL*
 *Pueden variar de acuerdo al laboratorio.

COMPLEMENTO C1 ESTERASA INHIBIDOR ACTIVIDAD EN PLASMA

Muestra: Plasma Citrato(3.8% Dil. 1/9) (2 ml)
 Muestra Extracción: Sangre total - Citrato (5 ml)
 Conservación: Congelada
 Método: Técnica cromogenica
 Dias Montaje: 12 días
 Estabilidad: Congelada 1 mes
 Criterios de Rechazo: Interferencia por lipemia, hemólisis y permanencia superior a 2 horas a Temperatura ambiente.
 Paciente: El paciente debe estar en ayuno mínimo de 8 horas.
 Muestra: Utilizar tubo de citrato (ref. BD363097 / BD363079) para la toma de muestras.
 Homogeneizar suavemente por inversión de 4 a 5 veces.
 Centrifugar inmediatamente después de la extracción, de 15 a 25 °C, 15 minutos a 1500 g ó 12 minutos a 2000 g.
 Separar el plasma en tubo de alícuota (referencia tubo LT0032 y referencia tapón 014794). Congelar inmediatamente el plasma a -20 °C y mantener congelado hasta su

procesamiento.

Se recomienda enviar alícuota congelada exclusiva para esta prueba.

Resultados: En %

Valores Referenciales: 70-130 %*

*Pueden variar de acuerdo al laboratorio.

COMPLEMENTO C4

Muestra: Suero o Plasma humano.

Muestra Extracción: Plasma tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico.

Conservación: Congelada

Método: Prueba de inmunturbidimétrica in vitro para la determinación cuantitativa del C4.

Días Montaje: No informado.

Estabilidad:

- 2 días a 20-25 °C 8 días a 4-8 °C
- 3 meses a -20 °C

Reactivos:

1. R1 Tampón TRIS: 100 mmol/L, pH 8.0; polietilenglicol: 3.0 %; conservante
2. R2 Anticuerpo anti-C4 humano (cabra), dependiente del título; tampón TRIS: 33 mmol/L; conservante

Conservación y estabilidad de Reactivos:

De C4-2:

- Sin abrir, a 2-8 °C: véase la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cobas c pack.
- En uso y refrigerado en el analizador: 8 semanas

Del diluyente NaCl al 9 %:

- Sin abrir, a 2-8 °C: véase la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cobas c pack.
- En uso y refrigerado en el analizador: 12 semanas.

Criterios de Rechazo: Interferencia por Ictericia, hemólisis, lipemia, efecto prozona y gamapatía sobre los valores establecidos como seguros.

Muestra:

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras. Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestras aquí mencionados. Suero. Plasma tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico. Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios

(sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.
Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Resultados: en g/L

Valores Referenciales: 0.1-0.4 g/L* (0.5-2.0 $\mu\text{mol/L}$ o 10-40 mg/dL)

*Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

SPAAI