

Profilaxis y tratamiento del angioedema hereditario y adquirido en el HUB; utilización del inhibidor de la C1-esterasa

L. PASTÓ CARDONA, J. BORDAS ORPINELL, G. MERCADAL ORFILA, A. PÉREZ DE LA VARA, R. JÓDAR MASSANÉS

Servicio de Farmacia. Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Resumen

Introducción: El angioedema hereditario o adquirido está producido por el déficit del inhibidor de la esterasa del primer componente del complemento (C1-INH). Se caracteriza por síntomas transitorios de hinchazón de tejidos subcutáneos, pared intestinal y vías respiratorias superiores, que puede derivar en muerte por asfixia.

Se presenta la fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento, así como un seguimiento de los pacientes diagnosticados, a los que se les entrega 1 vial de concentrado de C1-INH (Berinert®), valorando la aportación del Servicio de Farmacia en el circuito de dispensación y control de dicho fármaco.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda a través de PubMed y otras fuentes relevantes. Mediante las recetas controladas se tomaron los datos del paciente y de las dispensaciones e indicación de Berinert®; se completó el seguimiento mediante la historia clínica, los datos de laboratorio y la entrevista al paciente cuando fue preciso.

Resultados: Del total de 9 casos, 8 fueron angioedema hereditario y 1 adquirido. El danazol se utilizó como profilaxis a largo plazo en 8 casos, pero sus efectos secundarios obligaron a discontinuarlo en alguno de ellos. El concentrado de C1-INH fue efectivo en los 6 brotes agudos detectados en el estudio, así como en las 3 profilaxis quirúrgicas (consumo global de 6.500 U).

Conclusión: El danazol fue un fármaco eficaz como profilaxis, pero con efectos secundarios importantes. El concentrado de C1-INH ha sido eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de los brotes agudos. El Servicio de Farmacia dispondrá de un stock suficiente de producto.

Palabras clave: Angioedema hereditario. Angioedema adquirido. Inhibidor de la C1-esterasa. Bradiquinina. Berinert®.

Recibido: 27-01-2003

Aceptado: 05-09-2003

Correspondencia: Lourdes Pastó Cardona. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llargà, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Tel.: 93 260 7504. Fax: 93 260 7884. e-mail: lpasto@csub.scs.es

Una parte de este trabajo se presentó en forma de póster en el XLVI Congreso de la SEFH celebrado en Valencia en octubre de 2001.

Summary

Introduction: Hereditary and acquired angioedema result from a deficiency in first complement component esterase (C1-esterase) inhibitor. It is characterized by transient subcutaneous tissue, intestinal wall, and upper airway swelling, which may lead to asphyxia and death.

The pathophysiology, classification, diagnosis, and treatment of this condition are discussed, as is the follow-up of patients diagnosed with angioedema who received 1 vial of concentrated C1-INH (Berinert®); the contribution of the Pharmacy Department in the dispensation and control of said drug is also assessed.

Material and methods: PubMed and other relevant sources were searched. Patient, dispensation, and Berinert® indication data were collected from controlled prescriptions; follow-up was completed by performing a medical history, collecting laboratory data, and patient interview when needed.

Results: Eight out of 9 cases were of hereditary angioedema, and 1 case was of acquired angioedema. Danazol was used as long-term prophylaxis in 8 patients, but side effects forced discontinuation in some of them. The C1-INH concentrate was effective in 6 acute episodes that were detected during the study, as well as in 3 surgical prophylaxis cases (overall use 6,500 U).

Conclusion: Danazol was effective as prophylactic treatment, but had severe side effects. The C1-INH concentrate was effective both as prophylactic therapy and treatment for acute episodes. An adequate stock of this product will be available at the Pharmacy Department.

Key words: Hereditary angioedema. Acquired angioedema. C1-esterase inhibitor. Bradykinin. Berinert®.

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario y el adquirido se caracterizan por síntomas transitorios de hinchazón de tejidos subcutáneos, pared intestinal y vías respiratorias superiores; la afectación de laringe y glotis puede ocasionar la

muerte por asfixia. Las situaciones de estrés emocional y físico como traumatismos o cirugía pueden desencadenar un brote. El interés de esta enfermedad estriba en su poca incidencia, su potencial gravedad y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento rápidos. En los casos con brotes frecuentes y/o severos se instaura profilaxis.

Las crisis de angioedema (AE) pueden ser debidas a una regulación deficiente del sistema del complemento, y de otros sistemas en los que también participa el inhibidor de la esterasa del primer componente del complemento (C1-INH). Si hay una disminución en la actividad del C1-INH debido a una concentración insuficiente o a una baja funcionalidad, se producen crisis de AE. Según el origen, el AE puede ser hereditario (AEH), antes llamado edema angioneurótico, o adquirido (AEA) (1).

En la prevención y tratamiento de los episodios agudos de AE, se utiliza el concentrado de C1-INH; el producto comercial, Berinert®, es un derivado plasmático que se obtiene como medicamento extranjero.

El objetivo de este trabajo es revisar la profilaxis y el tratamiento de estas enfermedades, estudiar las características de los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitari de Bellvitge (HUB), y valorar la aportación del Servicio de Farmacia al circuito de dispensación y control del concentrado de C1-INH.

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de estos angioedemas no está del todo establecida, aunque existe la hipótesis que las bradiquininas actúan como mediadores en la formación de edema. Estas son segregadas por acción de las calicreínas durante la activación del sistema del complemento y/o el de coagulación.

El sistema del complemento está constituido por unas 20 proteínas, algunas de las cuales tienen actividad reguladora; actúa en cascada y se activa por tres vías: la clásica, la alternativa, y la de unión a lectinas, concluyendo todas ellas en la vía citolítica, que forma el complejo de ataque a la membrana (2).

La vía clásica se inicia por la unión del primer componente del complemento, C1 a las moléculas de IgG o IgM unidas a antígeno. El componente C1 es un complejo proteico multimérico de gran tamaño, compuesto por las subunidades C1q, C1r, y C1s. La subunidad C1q se une al anticuerpo, mientras que las C1r y C1s son proteasas cuya actividad se interrumpe por la proteína llamada inhibidor de C1 (C1-INH). Cuando C1q se une a un anticuerpo unido a antígeno y se inicia la activación del complemento, C1-INH se une a C1r2-C1s2, escindiéndose. A consecuencia de ello, C1q se disocia del tetrámero C1r2-C1s2, limitando de esta forma la activación del complemento por la vía clásica.

La proteína C1-INH posee otras funciones inhibitorias: es el principal inhibidor del factor de Hageman activado (FXIIa), primer eslabón del sistema de coagulación,

y es también uno de los principales inhibidores de la calicreína plasmática, que promueve la liberación de bradiquininas (importantes mediadores de la inflamación).

En el AE, la deficiencia en el C1-INH permite la autoactivación del C1 y del sistema de coagulación, liberándose de forma episódica mediadores del tipo de las bradiquininas. Esto tiene como consecuencia la formación de edemas en piel y mucosas; si hay afectación de vías respiratorias superiores se puede producir la muerte por asfixia (3,4).

CLASIFICACIÓN

AE hereditario (AEH): se produce como consecuencia de un déficit de C1-INH; este puede ser debido a la falta de síntesis de la proteína (AEH tipo I), o bien a una mala funcionalidad de la misma, si bien la cantidad es normal (AEH tipo II) (Tabla I).

Tabla I. Angioedema hereditario

<i>Enfermedad autosómica dominante poco frecuente</i>
Deficiencia del C1-INH (5-30% del normal) ⇒ AEH tipo I
Deficiencia en la funcionalidad del C1-INH ⇒ AEH tipo II con niveles normales o altos de C1-INH

En el tipo I, la concentración de inhibidor es del 20-30% del valor normal, y no es suficiente para que la activación de C1 por inmunocomplejos esté correctamente controlada, aumentándose la producción de quininas, mediadoras en la formación de edema (1,4). En el AEH tipo II, sin embargo, los niveles de C1-INH son normales o están aumentados. Las dos formas son clínicamente iguales (5). La prevalencia de AEH oscila entre 1/10.000 y 1/50.000, y en el 85% de los casos se trata del tipo I (6).

Aunque la mayor parte de la bibliografía gira en torno a los tipos I y II, Bork y cols. describen el AEH tipo III, en el que la concentración y funcionalidad del inhibidor son normales, y la clínica similar a los anteriores, pero sólo afectaría a mujeres y se pondría de manifiesto al consumir anticonceptivos con estrógenos (7).

El AEH constituye el defecto genético más común del sistema del complemento (1).

AE adquirido (AEA): los pacientes sintetizan el inhibidor en cantidades normales, pero hay un incremento de consumo, así como de C1q.

En el AEA, como en el hereditario, también se pueden diferenciar dos formas. En el tipo I, el déficit de C1-INH está generalmente asociado a procesos linfoproliferativos de células B. Esta complicación se presenta en pocos casos [5 de 1.000 procesos malignos estudiados por Geha (8)]. Aparece de 0 a 7 años antes del proceso maligno (9), y no todos los casos con déficit de inhibidor desarrollan crisis de AE (10).

En el tipo II, hay producción de autoanticuerpos contra C1-INH (Tabla II).

Tabla II. Angioedema adquirido

<i>Asociado a procesos linfoproliferativos. Incremento del catabolismo</i>
C1-INH en cantidad normal fi AEA tipo I
<i>Producción de autoanticuerpos contra C1-INH</i>
C1-INH en cantidad normal ⇒ AEA tipo II

Los síntomas son idénticos en el AEH y en el AEA, aunque el hereditario suele debutar en la segunda década de la vida y el adquirido lo hace a partir de la cuarta; en este último, además, no hay antecedentes familiares (9,10).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se suele llevar a cabo por el Servicio de Dermatología; se basa en los síntomas, los antecedentes familiares, a pesar de que hay un 20% de diagnósticos *de novo* (11), y en los datos de laboratorio. El primer signo a considerar son los episodios repetidos de AE, sin embargo, la concurrencia en algunos casos de edemas en las articulaciones, conlleva confusión con patologías sistémicas autoinmunes, lo cual hace que la enfermedad esté infradiagnosticada (2). En cuanto a los datos de laboratorio tendremos en cuenta que:

—La presencia de niveles bajos de C4 nos debe llevar a la sospecha de AE.

—El valor de C1q es normal en AEH, mientras que está disminuido en AEA.

—En el AEH, mediremos los niveles y la funcionalidad del C1-INH; niveles bajos indican AEH tipo I y normales o elevados indican AEH tipo II (9).

—Se debe descartar la presencia de crioglobulina así como el déficit congénito de C4 (2).

—En las dos formas de AEA hay activación de la vía clásica y disminución de C1q. Identificaremos el tipo II por la presencia de anticuerpos anti C1-INH (1,2,9).

TRATAMIENTO

Tanto la profilaxis como el tratamiento tienen como objetivo disminuir o evitar el edema, especialmente si afecta a las vías respiratorias superiores, puesto que puede llegar a causar la muerte por asfixia. Según la inmediatez de los objetivos clasificaremos las estrategias terapéuticas en:

1. Profilaxis a largo plazo de las crisis de AE, dolor abdominal y edema de laringe y glotis.

2. Profilaxis del edema de laringe previo a cirugía electiva, a corto plazo.

3. Tratamiento de los ataques agudos de edema de laringe.

Fármacos incluidos en la profilaxis a largo plazo

Danazol: Danatrol®, hormona con actividad antiprogéstágena, y antiestrogénica y androgénica leve. Es el fármaco más eficaz, reduciendo notablemente los ataques de AE. Se utilizan dosis de hasta 200 mg 2-3 veces al día, que se disminuyen progresivamente hasta encontrar la mínima eficaz. Los importantes efectos secundarios limitan el uso de este medicamento: aumento de peso, trastornos menstruales, hipertensión arterial, adenoma hepatocelular, anomalías de la función tiroidea, y acné (9). Actúa estimulando la síntesis de C1-INH, tanto en AEH (en que también aumenta la concentración de C4) como en AEA tipo I. En AEA tipo II se utilizarán inmunosupresores y/o plasmaféresis (10,12,13).

Estanozolol: Winstrol®, anabolizante hormonal derivado del androstano; no tiene aprobada esta indicación en nuestro país. Se utiliza a dosis de 2 mg 3 veces al día (14). Tiene numerosos efectos secundarios que, como en el danazol, limitan su uso: virilización en la mujer, voz ronca, calvicie, ginecomastia, alteraciones lipídicas, disfunción sexual, adenoma hepatocelular (15).

Ácidos tranexámico y aminocaproico: Amchafibrin®, y Caproamin®, antifibrinolíticos, presentan riesgo de tromboembolismo. Son menos eficaces que los andrógenos.

Concentrado de C1-INH: no se recomienda en profilaxis a largo plazo; por otra parte, esta indicación no está aprobada en el país de origen.

Profilaxis a corto plazo, previa a cirugía electiva

Se administra el concentrado de C1-INH, 30 minutos antes de la intervención, o bien andrógenos atenuados unos días antes (5).

Tratamiento de los brotes agudos de edema de laringe y glotis

Se tratan de la misma forma en el AEH que en el AEA (10).

Concentrado de C1-INH: Berinert® P, actualmente comercializado por Aventis Behring, es muy eficaz pero caro y poco disponible: se obtiene como medicamento extranjero y no existe en muchos países. Es un derivado plasmático, inactivado por pasteurización a 60 °C durante 10 horas. Se presenta en viales liofilizados de 500 U. La dosis más habitual es de 500 U (inyección intravenosa lenta), que se repetirá si el edema no revierte. La acción

se manifiesta a los 30-60 minutos, y puede durar hasta 4-5 días. Los niveles de C1-INH alcanzan el máximo a los 15 minutos, mientras que los de C4 lo hacen a las 12 horas (16). En AEA tipo II, la respuesta al concentrado es muy variable (1).

La FDA no ha aprobado su uso argumentando que los ensayos clínicos no se han diseñado correctamente (17).

Plasma fresco congelado: como terapia de reemplazamiento, aunque se desaconseja su uso por el riesgo de efectos adversos que entraña.

Plasmaféresis y/o inmunosupresión: constituyen el único tratamiento eficaz en AEA tipo II, puesto que el objetivo es disminuir los autoanticuerpos circulantes (10).

IECAs están contraindicados porque al reducir el catabolismo de las bradiquininas pueden potenciar la gravedad de los ataques (1,18).

Nuevas terapias: en la actualidad, importantes firmas biofarmacéuticas, mediante tecnología transgénica, están desarrollando nuevos productos para tratar esta enfermedad:

—*C1 inhibidor recombinante:* la primera fase de los ensayos clínicos ya está finalizada y las dos últimas fases concluirán en el 2003.

—*DX88:* proteína recombinante, inhibidora de la calicreína. Con ello, se evitaría la producción de bradiquinina, considerada como el principal mediador de los ataques. El ensayo se encuentra actualmente en fase II.

—*Icatibant:* es un compuesto sintético que actúa como un potente antagonista de los receptores B2 de la bradiquinina; virtualmente es tan afín a los receptores como la propia bradiquinina (3).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado los casos de AE procedentes del Área Sanitaria "Costa de Ponent" diagnosticados por el Servicio de Dermatología del HUB y que el Servicio de Farmacia les ha dispensado 1 vial de concentrado de C1-INH para que dispongan de él en caso de emergen-

cia. El dermatólogo instruye a los pacientes sobre su enfermedad y sobre la necesidad de acudir al Servicio de Urgencias con el medicamento, en caso de ataque agudo de AE.

Mediante las recetas controladas se han recopilado: los datos del paciente, fecha, lote, caducidad, y motivo de la dispensación. Los parámetros de laboratorio se han consultado informáticamente. En los casos pertinentes se han revisado las historias clínicas y entrevistado a los pacientes, en colaboración con el Servicio de Dermatología.

Se ha revisado la bibliografía relevante relacionada con el AE obtenida a través de PubMed, acotando la búsqueda a revisiones y ensayos clínicos, y utilizando las lenguas inglesa y española. Para completar la búsqueda se consultó la página web y los libros referenciados en la bibliografía, así como las fichas técnicas e informes de los distintos preparados.

RESULTADOS

Se han estudiado un total de 9 casos de AE: 8 de AEH y 1 caso de AEA tipo I. En la serie de AEH, 7 son del tipo I y 1, del tipo II. Los datos demográficos y de laboratorio se muestran en la tabla III. En cuanto a la distribución por sexos, hay un total de 6 hombres y 3 mujeres; la edad media actual es de 48,4 años (25 a 76), y la edad media al diagnóstico fue de 38,8 (16 a 74).

En la tabla IV, se especifica el inicio de la profilaxis a corto y largo plazo y el tratamiento, así como los efectos secundarios del danazol. Durante la profilaxis con danazol, la mayoría de los pacientes han experimentado un incremento de C1-INH, al contrario del tratamiento con Caproamin®. No se han observado efectos secundarios relacionados con la administración de C1-INH.

Debido a la infrecuencia, imprevisión y rapidez de los ataques y a la gravedad de los mismos, se ha establecido

Tabla III. Casos controlados en el HUB; datos de laboratorio en el momento del diagnóstico

Caso	Edad actual	Edad al diagnóstico	Sexo	Tipo de AE	C1-INH mg/dL (VN 15-35)	C4 mg/dL (VN 10-34)	Actividad** CH 50 UI/ml (VN 51-136)
1	42	26	H	AEH tipo I	8	15,7	41,3
2	35	16	H	AEH tipo I	4,8	6,4	69
3	25	16	M	AEH tipo I	Indetectable	1,93	—
4	53	33	H	AEH tipo I	8	9,4	38,2
5	76	74	H	AEA tipo I*	Indetectable	2,01	—
6	53	53	H	AEH tipo I	5,85	3,88	38
7	37	17	M	AEH tipo II	35,2	3,64	32
8	50	50	M	AEH tipo I	4,59	5,12	—
9	65	65	H	AEH tipo I	4,53	—	—

*Secundario a trastorno linfoproliferativo (linfoma no Hodgkin). **Actividad hemolítica del complemento.

Tabla IV. Profilaxis a largo y corto plazo y tratamiento de los brotes agudos

Pte	Profilaxis a largo plazo	Efectos secundarios Danazol	Cronología de los brotes agudos	Tto. brotes agudos	Profilaxis en cirugía
1	Danazol 200 mg/día Inicio: abril 1991	HTA, sobrepeso en febrero 1997	1999, no profilaxis: edema laríngeo	⇒ 500 U	IQ cirugía plástica 1.000 U
2	Danazol 300 mg/día Inicio: febrero 1998	–	Brotos en: 1986, 1992, 1997 1998: edema glotis	⇒ 1.500 U	–
3	Danazol 200 mg/día durante 1995-1998 Actual: no profilaxis	Amenorrea; trombocitemia y alteración pruebas hepáticas en 1998	Desde la infancia: dolor abdominal, edema manos y abdomen		Danazol 200 mg/día, 21 días antes del tto. odontológico
4	Danazol 150 mg/día Inicio: octubre 1994		1991 edema glotis	Adrenalina	IQ rodilla 1.000 U
5	Clorambucilo 5 mg / 48h Inicio: febrero 1999 Danazol 200 mg/12 h Inicio: febrero 2000 (3 meses de tto)	–	1999 edema glotis 15-01-00 edema orofaríngeo 30-01-00 edema de úvula	⇒ 500 U ⇒ 500 U	–
6	Danazol 200 mg/días alternos Inicio: enero 2002	Constipación	1998: edema glotis	–	–
7	Amchafibrin® 1c / 8 h Inicio: 1997 Danazol 200/50 mg/48 h Inicio: junio 1999 Actual: no profilaxis	Alteraciones menstruales	Brotos en: 1982, 1985, 1989 (dos) 1998: edema glotis 1999: edema glotis	⇒ 500 U ⇒ 500 U	–
8	Danazol 200 mg/24 h Inicio: enero 2002	–	No edema glotis/laríngeo	–	IQ quiste sinovial Danazol 200 mg/día, 10 días antes de la IQ
9	Caproamin® 3 amp/día Inicio: julio 2002 (no danazol por HTA e interacción ciclosporina)	–	Marzo 2002 dolor abdominal, edema facial y en manos	–	Extracción dental 500 U

que los pacientes dispongan de 500 U (1 vial) de Berinert®, que llevarán consigo en caso de desplazamiento. Se les informa acerca de la correcta conservación y se les recuerda que han de acudir al Servicio de Farmacia a cambiar el producto antes de su caducidad. El Servicio de Dermatología les instruye sobre la importancia de acudir al Servicio de Urgencias al menor síntoma de edema de vías respiratorias superiores.

Las dosis eficaces van de 500 a 1.000 U; teniendo en cuenta que se trata de un medicamento extranjero (menor disponibilidad) y hemoderivado (corta caducidad), el Servicio de Farmacia dispone de un stock de 6 viales para hacer frente a las posibles eventualidades: caducidad, cirugía, brote agudo o diagnóstico *de novo*, además del vial que cada paciente tiene en su poder.

DISCUSIÓN

El interés de esta enfermedad estriba en la baja frecuencia y la potencial gravedad de los síntomas, que conllevan la urgencia del tratamiento; por este motivo, en los casos severos se suele instaurar profilaxis una vez diagnosticados. El fármaco más eficaz es el danazol, que se ha utilizado en 8 de los 9 pacientes; debido a sus efectos secundarios, se han disminuido las dosis e incluso se ha interrumpido la administración; de hecho, hay 3 pacientes que no siguen ningún tipo de profilaxis. En el paciente 1, que había desarrollado hipertensión y sobrepeso importantes como consecuencia de la profilaxis con danazol, en el intento de minimizar las dosis desarrolló un brote agudo de AE con afectación de laringe, que pre-

cisó la administración de 500 U del concentrado de inhibidor.

Los casos 3 y 7, mujeres jóvenes, sufrieron amenorrea y trastornos menstruales y la primera de ellas, además, trombocitemia, que se imputó también al danazol. Actualmente, ninguna de las dos recibe profilaxis.

Durante la administración de danazol, la mayoría de los pacientes han experimentado un incremento de C1-INH. Si bien en algunos casos los niveles han llegado a la normalidad (independientemente del origen del AE), con niveles cercanos al 50% ya permanecían asintomáticos. En el caso en que recibió profilaxis con aminocaproico, los niveles de inhibidor han estado siempre muy por debajo de la normalidad aunque ha permanecido asintomático.

En la profilaxis del AEA también se administra danazol además del tratamiento de la enfermedad subyacente si ya está diagnosticada. En el caso del paciente 5 se instauró cloramucilo después del edema de glotis por sospecha de AEA y por la consiguiente enfermedad subyacente, añadiendo andrógenos después del primer edema orofaríngeo.

El paciente 6, a raíz del tratamiento, refirió constipación, efecto secundario que, como los demás, se encuentra descrito en la bibliografía.

En el caso 9, no se llegó a administrar danazol por ser un trasplantado renal en tratamiento con ciclosporina, y aquejado de HTA. A pesar de tener antecedentes familiares de AE y de sufrir diversas intervenciones quirúrgicas, no presentó síntomas destacables hasta marzo de 2002 (dolor abdominal, edema facial y en manos), que se repitieron en los últimos meses, iniciándose profilaxis con ácido aminocaproico. Posteriormente, aunque el enfermo no había experimentado en ninguna ocasión edema de laringe o glotis, recibió 500 U de Berinert® antes de una extracción dentaria.

En cuanto al tratamiento de los brotes agudos, las dosis eficaces van de 500 a 1.000 U (19) aunque en otras experiencias se han utilizado cantidades mucho más altas (20). En nuestra casuística, Berinert® fue eficaz en los 6 episodios de edema de glotis o laringe, utilizando 500 U en cada caso excepto en el caso 2, en el que fueron necesarias 1.500, empezando a remitir los síntomas a las 2 horas de iniciada la infusión.

Desde el Servicio de Dermatología se instruye a los pacientes sobre qué hacer en caso de emergencia; por otra parte, la mayoría tiene antecedentes familiares, y algunos

de ellos fallecieron por asfixia, lo que sin duda aumenta la concienciación sobre la enfermedad. El Servicio de Farmacia cuenta con un stock de 6 viales, y además cada paciente guarda 1 vial en su poder para acudir con él al centro de urgencias más próximo. Por otra parte, nuestros enfermos no presentan crisis agudas con mucha frecuencia: el paciente 1 sufre 5-6 edemas agudos de laringe anuales, pero en los demás casos la frecuencia es menor, e incluso 3 de ellos no han experimentado nunca edema de vías respiratorias superiores. Por todo ello, y por la corta caducidad del Berinert® no aumentamos el stock. Hay que destacar que la buena coordinación entre Farmacia y Dermatología ha hecho probablemente que todas las eventualidades se hayan resuelto con eficacia.

Las intervenciones quirúrgicas, y sobre todo la cirugía de la cavidad bucal y tracto respiratorio superior, son factores de riesgo de desencadenar un brote agudo, por lo que es indispensable hacer algún tipo de profilaxis. En 3 de nuestros pacientes se administró Berinert®, con un total de 2.500 U de forma profiláctica, y en otros 2 se optó por administrar danazol unos días antes de la intervención. En todos los casos la cirugía se desarrolló sin ningún problema.

La primera importación de Berinert® en el HUB se hizo en 1992. Hasta entonces los edemas de vías respiratorias superiores se trataban con corticoides, adrenalina, y antihistamínicos (tratamiento convencional del shock).

En casos de no respuesta se aplican medidas quirúrgicas de emergencia (traqueostomía o cricotirotomía).

CONCLUSIÓN

El danazol, a pesar de su eficacia en los casos en que se ha utilizado, sus efectos secundarios han obligado a suspender la profilaxis a largo plazo en algunos de ellos.

El concentrado de C1-INH ha sido eficaz tanto en la profilaxis de cirugía como en el tratamiento de los brotes agudos.

La colaboración entre el Servicio de Farmacia y el Servicio de Dermatología es fundamental para atender a la demanda del preparado, disponiendo del stock necesario. Para ello Farmacia debe conocer el número de pacientes, las características de su enfermedad, quiénes disponen de un vial de Berinert® y su caducidad.

Bibliografía

1. Caballero T, López C. Seminario angioedema por déficit de C1-inhibidor. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15 (extr nº 12): 148-59.
2. López Trascasa M. La deficiencia de inhibidor C1: diagnóstico diferencial y molecular. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15 (extr Núm 2): 148-59.
3. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206-15.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Reber JS. *Inmunología celular y molecular*. Ed. Mc Graw -Hill, 2001.

5. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 139 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161 (5): 714-8.
6. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema [editorial]. *N Engl J Med* 1996; 334: 1666-7.
7. Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356 (9225): 213-7.
8. Geha RS, Quinti I, Austen KF, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Eng J Med* 1985; 312: 534-40.
9. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, et al. Acquired C1 esterase Inhibitor deficiency. Clinical Review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 144-50.
10. Heymann WR, Camden MD. Acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 611-5.
11. Betrián Blasco P, Ferreras Amez A, Uriel Miñana P, et al. Angioedema hereditario (carta al director). *An Esp Pediatr* 2002; 56: 472.
12. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, et al. Acquired C1 inhibitor deficiency type II: replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest* 1989; 83: 1794-9.
13. Product Information: Danocrine®, danazol. Sanofi Pharmaceuticals, New York, NY, (PI Revised 12/98) reviewed 4/2000.
14. USPDI. Drug Information for the Health Care professional, 8th Ed. US Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, MD, 1998.
15. Product Information: Winstrol®, stanozolol. Sanofi Pharmaceuticals, New York, NY (PI revised 5/97) reviewed 5/2000.
16. Agostini A, Bergamaschini L, Martignoni G, et al. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980; 44: 299-301.
17. Últimas novedades sobre AEH en el mundo. Disponible en URL: <http://www.angioedemahereditario.com/novedades.htm>. Actualización 21 de agosto de 2002.
18. Kleiner GI, Giclas P, Stadtmauer G, Cunningham-Rundles C. Unmasking of acquired autoimmune C1-inhibitor deficiency by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 461-4.
19. Folleto informativo Berinert® P; Aventis Behring. Revisado febrero 2000.
20. Waytes TA, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *NEJM* 1996; 334 (25): 1630-4.