



ARTÍCULOS ESPECIALES

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo

A. Navarro Ruiz¹, C. Crespo Diz², J. L. Poveda Andrés³ y A. Cebollero de Torre⁴

¹ Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Elche. ² Servicio de Farmacia. Área de Xestión Integrada Pontevedra e O Salnés. Pontevedra. ³ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴ ViroPharma.

Resumen

Introducción: El angioedema hereditario es una enfermedad rara de baja prevalencia y gran heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, lo que dificulta su diagnóstico, y establece la necesidad de iniciar un tratamiento precoz y específico con el fin de evitar complicaciones.

Objetivo: Proponer un algoritmo de decisión en el angioedema hereditario (AEH), basado en la evidencia disponible, sobre el diagnóstico, valoración clínica y tratamiento. Se trata de presentar opciones terapéuticas disponibles, así como un algoritmo de decisión para seleccionar el tratamiento más eficiente en cada momento.

Material y Métodos: Revisión bibliográfica mediante una búsqueda a través de PubMed y otras fuentes de interés.

Resultados: Se han desarrollado cuatro algoritmos de decisión para el AEH; diagnóstico de angioedema mediado por bradikina, tratamiento del ataque agudo y profilaxis a corto y largo plazo del AEH por déficit del inhibidor C1.

Conclusiones: La aplicación de un algoritmo de decisión, en función de unas variables clínicas, ayuda a la selección de la opción terapéutica más eficiente en cada momento y puede ser un instrumento de utilidad en el abordaje terapéutico.

Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management

Abstract

Introduction: Hereditary angioedema is a disease with low prevalence and high heterogeneity with regards to the severity of the clinical picture, which makes the diagnosis difficult and requires the need for early start of specific treatment in order to prevent complications.

Objective: To propose a decision algorithm for hereditary angioedema (HAE), based on the evidence available on the diagnosis, clinical assessment, and treatment. The aim is to present the available therapeutic options as well as a decision algorithm to select the most efficient therapy at each time.

Material and methods: Literature search by means of PubMed and other relevant sources.

Results: four decision algorithms have been developed for HAE; diagnosis of bradikinin-mediated angioedema, treatment of acute attacks and short and long-term prophylaxis for HAE due to C1 inhibitor deficiency.

Conclusions: The application of a decision algorithm based on the clinical variables helps to select the most efficient therapeutic option at each time and may be a useful tool for the therapeutic approach.

PALABRAS CLAVE

Angioedema hereditario; Tratamiento; Diagnóstico

KEYWORDS

Angioedema hereditary; Drug therapy; Diagnosis

Farm Hosp. 2013;37(6):521-529

Farm Hosp. 2013;37(6):521-529

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: navarro_and@gva.es (Andrés Navarro Ruiz).

Introducción

El AEH es una rara enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, con una prevalencia¹ estimada de 1:50.000. Fue descrito² por primera vez por Quinke en 1882 y, en 1888, Osler realizó una descripción clínica completa. El origen de la enfermedad puede ser hereditario o adquirido. Se debe a una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa activada (C1-INH), provocando la síntesis deficiente o anómala del mismo.

El C1-INH es una globulina alfa-2 de síntesis hepática, cuya acción primordial es regular la activación de la vía clásica del complemento. Para ello, se une de forma irreversible al sitio activo del C1s activado, impidiendo la actuación del C1 sobre C2 y C3, evitando la activación del sistema del complemento. Además de regular la cascada del complemento también modula la vía de la coagulación, la vía generadora de cininas y el sistema fibrinolítico, interrelacionadas entre sí, al inactivar el factor XIIa, la plasmina y la calicreína plasmática, previniendo la producción de bradisinina.

El gen que codifica C1-INH se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (q12-q13.1). Se han descrito más de 200 mutaciones, siendo la mayoría mutaciones puntuales que ocurren a lo largo de todo el gen, mientras que los grandes cambios génicos (delecciones, duplicaciones) ocurren aproximadamente en el 20%(7).

La bradisinina³, un potente vasodilatador, es considerada responsable de la mayoría de los síntomas del AEH, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos bioquímicos responsables de los ataques de angioedema.

El interés de la enfermedad radica en su baja prevalencia y la heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, lo que dificulta su diagnóstico, y en la necesidad de un tratamiento precoz y específico con el fin de evitar complicaciones.

Abreviaturas

Ac: Anticuerpos.
 AE: Angioedema.
 AEA: Angioedema Adquirido.
 AEH: Angioedema Hereditario.
 C1-INH: Inhibidor de C1 esterasa.
 C1-INH c: Concentración de C1-INH.
 C1-INH f: Función de C1-INH.
 C1q: Fracción 1q del complemento.
 CE: Corticoides.
 DD: Diagnóstico Diferencial.
 DME: Dosis Mínima Eficaz.
 IECA: Inhibidores de los Enzimas Convertidores de la Angiotensina.
 IOT: Intubación Orotraqueal.
 IV: Intravenoso.

N: Normal
 PFC: Plasma Fresco Congelado
 PLP: Profilaxis a Largo Plazo
 PSD: Plasma tratado con Solvente/Detergente
 SC: Subcutáneo
 TCE: Traumatismo Cráneo-Encefálico
 UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Objetivo

Elaborar y presentar un algoritmo de tratamiento basado en la evidencia, sobre el diagnóstico, la valoración clínica y el tratamiento del AEH. Las guías de práctica clínica recogen la mejor información y las pruebas científicas disponibles, y establecen recomendaciones basadas en dichas pruebas para ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre el diagnóstico, la valoración clínica y el tratamiento. De esta forma, se pretende reducir al mínimo el fracaso terapéutico en el control del AEH, y servir a todos los profesionales como guía, orientando hacia la realización de las pruebas diagnósticas y de seguimiento, e individualizar los tratamientos.

Material y métodos

Se ha realizado en primera fase una revisión bibliográfica mediante una búsqueda en idioma inglés y castellano a través de PubMed y otras fuentes de interés. Posteriormente mediante la reunión de expertos, farmacéuticos hospitalarios y alergólogos clínicos, se han diseñado los diferentes algoritmos de decisión y las recomendaciones.

Fisiopatología

La patogénesis^{3,4} del AEH no está del todo establecida, aunque existe la hipótesis de que las bradisininas 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. Estas cininas ejercen su acción biológica principalmente a través de su receptor B2. Éste se expresa de manera constitutiva en las células del endotelio vascular y en las células del músculo liso. La degradación de la bradisinina se lleva a cabo por medio de cininasa I y II, conocidas como carboxipeptidasa N y ECA. Esto explica por qué el uso de antihipertensivos de tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) exacerban los síntomas en estos pacientes.

Los síntomas^{5,6} son idénticos en el AEH y en el angioedema adquirido (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. En el caso del AEH, en la gran mayoría de los casos, la edad de comienzo suele ser los primeros 6 años de vida, aunque el diagnóstico suele tardar en realizarse, a veces varios años.

El AEH se caracteriza por la aparición recurrente de angioedema a nivel submucoso o subcutáneo de carácter leve, moderado o grave, localizados generalmente en piel, tracto gastrointestinal y vías respiratorias superiores. Los niveles de gravedad se establecen en función del grado de afectación para desarrollar las actividades diarias, pudiendo no alterar, reducir o impedir la capacidad para llevarlas a cabo.

El déficit cualitativo o cuantitativo de C1-INH⁵ conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento con consumo de los factores C4 y C2; durante dicha activación, se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del angioedema. Los ataques en el AEH por déficit de C1-INH pueden revertir espontáneamente a las 48-72 horas, aunque pueden persistir hasta 5 días en raras ocasiones.

Dependiendo de la localización del edema se pueden encontrar las siguientes características clínicas^{5,7}:

- Piel: Signos objetivables de angioedema periférico (en extremidades, tronco o genitales) o cara/cuello; no eritematoso, no pruriginoso, sin aumento de temperatura.
- Tracto gastrointestinal: Dolor abdominal cólico recurrente, distensión abdominal, con o sin náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, hipotensión ortostática, deshidratación, shock hipovolémico y aumento del diámetro de cintura habitual. Debe realizarse un diagnóstico diferencial con abdomen agudo.
- Vía respiratoria superior: Sensación de ocupación faríngea, disfagia, cambio del tono de la voz, estridor, disnea, edema faringolaríngeo, obstrucción vías respiratorias superiores y/o asfixia.

Clasificación

Angioedema hereditario: El AEH se transmite de forma autosómica dominante. Existen dos variantes fenotípicas⁸ reconocidas (Tabla 1). El tipo I consiste en una disminución o ausencia de C1-inhibidor y son un 85% de los casos. El tipo II consiste en una síntesis cuantitativamente normal o aumentada de una proteína disfuncional, que no puede inhibir a la C1 esterasa, y afecta al 15% de pacientes con AEH. Las alteraciones genéticas son diferentes y recientemente se ha descrito un tipo III, de herencia dominante ligada al cromosoma X, que presenta la sintomatología de AEH con niveles normales de C4 y una concentración y función normal del C1-INH.

Tabla 1. Clasificación del AEH

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |

Aunque la mayor parte de la bibliografía gira en torno a los tipos I y II, Bork et al.⁹ 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.

El AEH constituye el defecto genético más común del sistema del complemento. *Angioedema adquirido:* Aparece fundamentalmente en la edad adulta y se relaciona con enfermedades linfoproliferativas y/o fenómenos autoinmunes, no existe historia familiar y habitualmente el antígeno C1q es bajo.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los síntomas, los antecedentes familiares, a pesar de que hay un 20% de diagnósticos de novo^{3,10}, y en los datos de laboratorio. El primer signo a considerar son los episodios repetidos de AE, sin embargo, la ocurrencia en algunos casos de edemas en las articulaciones, conlleva confusión con patologías sistémicas autoinmunes, lo cual hace que la enfermedad esté infra diagnosticada.

Según la revisión bibliográfica llevada a cabo sobre la literatura científica publicada hasta el momento, se ha desarrollado un algoritmo de decisión para el diagnóstico diferencial del AE mediado por bradicipina, tras la aparición de AE recurrente sin urticaria y sin respuesta a corticosteroides-antihistamínicos H1 (CE-Anti H1), episodios recurrentes de dolor abdominal sin filiación, edema de vía respiratoria superior y/o historia familiar de AE (Figura 1).

El angioedema recurrente^{2,3,5} se define como la presencia de más de un episodio de AE agudo y autolimitado con períodos libres de síntomas, independientemente de su gravedad y localización. A su vez, se establece como angioedema sin respuesta a CE-Anti H1⁴, como el episodio agudo que no responde a dosis de metilprednisolona ≥ 1 mg/kg u otros corticoides a dosis equipotentes, o al angioedema recurrente que no se consigue prevenir con tratamiento diario con Anti H1 a dosis altas o corticoides.

Tratamiento

El tratamiento del AEH debe ser individualizado¹⁰ para cada paciente, teniendo en cuenta diversos factores. A parte de sus características, debido a la urgencia del ataque agudo, también se debe atender a la disponibilidad de alternativas terapéuticas, manejo del tratamiento domiciliario o accesibilidad del paciente a su centro médico de referencia, entre otros.

Tanto la profilaxis como el tratamiento tienen como objetivo común evitar o disminuir el edema, especialmente si afecta a las vías respiratorias superiores, puesto que puede llegar a causar la muerte por asfixia⁵. Según la inmediatez de los objetivos, clasificaremos las estrategias terapéuticas en: tratamiento del ataque agudo, pro-

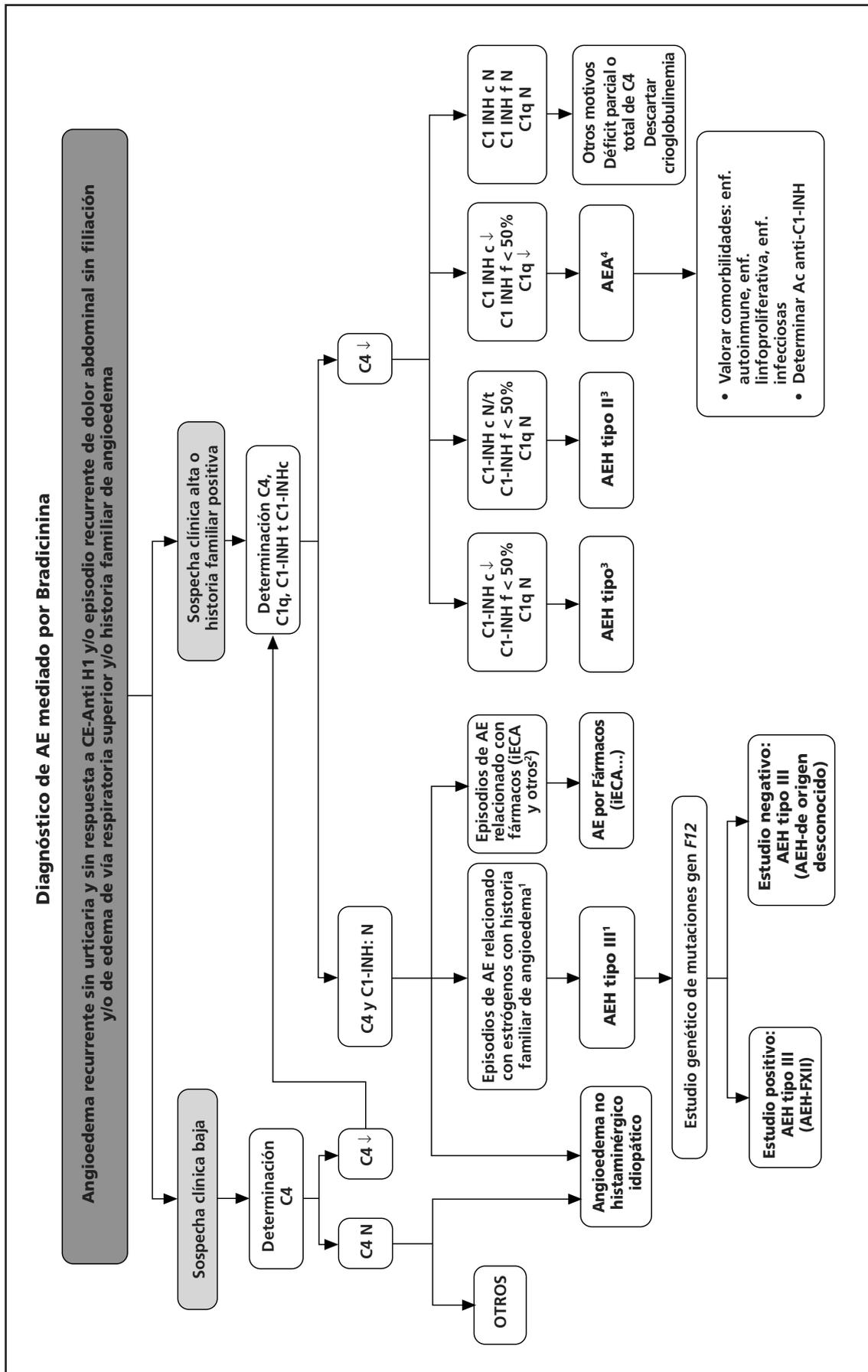


Figura 1. Diagnóstico de AE mediado por bradicina. AC: Anticuerpos; AE: Angioedema adquirido; AEH: Angioedema hereditario; C1-INH: inhibidor de C1 esterasa; iECA: inhibidores de los enzimas convertidores de la angiotensina; C1-INHC: Concentración de C1-INH; C1q: Fracción 1q del complemento; C1q: Fracción 1q del complemento; N = normal. ¹También conocido como AEH sin deficiencia de C1-INH o AEH relacionado con estrógenos. Puede no existir historia familiar por baja expresividad clínica fundamentalmente en varones. Durante ataques o estados hiperestrogénicos puede haber disminución de C1-INH (Virat-Himky 2010. C Marcos 2012). ²EIAE también se ha descrito con otros fármacos que puede aumentar el metabolismo de la bradicina (ARA-II, glipinas y aliskiren). ³Si no se dispone de historia familiar, confirmar con estudio genético. Un 20-25% de los pacientes presenta mutaciones de novo. ⁴Debe considerarse la posibilidad de angioedema adquirido con deficiencia de C1-INH y C1q normal.

filaxis a corto plazo, previa a procedimientos que pueden potencialmente desencadenar ataques, y profilaxis a largo plazo de los ataques agudos.

1. Tratamiento del ataque agudo (tipos I y II)^{7,11}: Cuando un paciente presenta síntomas inequívocos de un ataque agudo de AE, se debe iniciar el tratamiento de manera precoz si la situación clínica lo requiere, realizar una vigilancia intensiva del paciente y valorar la posible aparición de afectación de la vía respiratoria superior (Figura 2). La decisión de tratar o no un ataque agudo se establece en función de la localización y gravedad de los edemas.

Los edemas periféricos (extremidades, tronco y genitales), si son leves y autolimitados pueden no requerir tratamiento, al igual que los de cara o cuello si son leves y están alejados de la región bucofaringea. En caso de afectación de la calidad de vida, gravedad y/o incapacitación para la actividad diaria del paciente, se debería considerar el tratamiento del episodio agudo. Si los ataques agudos se repiten con mucha frecuencia se debería considerar el tratamiento profiláctico a largo plazo. Por otro lado, el edema de vía respiratoria superior puede producir asfixia y muerte, por lo que debe ser tratado incluso en casos leves. Generalmente es necesario acudir al centro hospitalario para realizar un control estricto de la permeabilidad de la vía aérea, ya que a veces es necesaria la intubación, que debe ser realizada por un profesional. En ocasiones es necesario realizar una traqueotomía de urgencias.

En los ataques agudos abdominales leves se debe aliviar el dolor en primer lugar y mantener en observación hasta objetivar mejoría clínica, pero si es moderado o grave, se debe acudir al centro hospitalario donde, además del tratamiento del angioedema, se deberá considerar el uso de fluidoterapia, antieméticos, analgésicos y espasmolíticos.

2. Profilaxis a corto plazo (Figura 3)^{1,3,6,11}: Tiene como objetivo la prevención de potenciales episodios de AE desencadenados por procesos diagnósticos o terapéuticos. Está indicada en todos los procedimientos que conlleven trauma en la región cervicofacial, por riesgo de edema de vía respiratoria superior, y en cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico a fin de prevenir el edema local en el área de trabajo para no alterar el resultado del procedimiento. Cualquier paciente que reciba profilaxis a corto plazo debe ser vigilado y estar disponible el tratamiento del episodio agudo durante 48 horas tras el procedimiento, ya que el riesgo de angioedema no se anula totalmente.

Actualmente, salvo en el caso de que el procedimiento sea una manipulación menor, con disponibilidad de tratamiento específico para el episodio agudo, los concentrados de C1-INH son el trata-

miento de elección. En caso de no disponibilidad de C1-INH, otras alternativas son: andrógenos atenuados (danazol, estanozolol) o antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido épsilon amino caproico) en procedimientos programados, o plasma tratado con solvente, si no hay disponible plasma fresco congelado, en caso de urgencia.

3. Profilaxis a largo plazo (Figura 4)^{1,6,7,12}: Se debe considerar de forma individualizada según la frecuencia, localización anatómica y otras situaciones especiales. Está indicada en pacientes que presentan más de un ataque al mes o cuya duración supera los 24 días al año con AE. Se debe considerar en pacientes que hayan sufrido recientemente un edema de vía respiratoria superior o un ataque grave a nivel abdominal o cervicofacial. El resto de situaciones en las que se realiza profilaxis a largo plazo son: ataques de progresión rápida, mal control con tratamiento a demanda para ataques agudos y sobreutilización de recursos sanitarios (> 3 visitas a urgencias, > 1 ingreso hospitalario, ingreso en UCI o IOT, a lo largo del año), no disponibilidad de tratamiento agudo o acceso dificultoso a atención primaria, alta carga de enfermedad, alteración de la calidad de vida y traumas graves espontáneos.

Al contrario que en la profilaxis a corto plazo, la profilaxis a largo plazo debe ser flexible teniendo en cuenta la disponibilidad de fármacos específicos, la distancia a un centro sanitario, etc. Actualmente, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de antifibrinolíticos en menores de 18 años^{12,13} y andrógenos atenuados en adultos. En caso de no mejoría o efectos secundarios, se valora el cambio entre ellos o la administración de concentrado C1-INH.

Por último, en embarazo o lactancia^{1,7}, se recomienda tratar el episodio agudo a demanda con concentrado C1-INH o la profilaxis a largo plazo con C1-INH en caso de AE recurrentes. La profilaxis con ácido tranexámico se relega si no hay disponibilidad del tratamiento de elección.

Seguimiento

Se deben realizar controles^{7,11} en la consulta inicial y de forma semestral, que incluyan un examen físico (signos de virilización, peso, presión sanguínea), hemograma y coagulación, un perfil básico hepático, renal y lipídico, análisis de orina y enzimas musculares (aldolasa, CPK).

En pacientes en tratamiento con antifibrinolíticos, se recomienda una revisión oftalmológica anual, y un estudio de hipercoagulabilidad en pacientes con historia familiar de trombofilia o enfermedad tromboembólica activa. Adicionalmente, en pacientes tratados con concentrado de C1-INH, se debe realizar de forma basal y anual una serología VHB, VHC, VIH y Parvovirus B19.

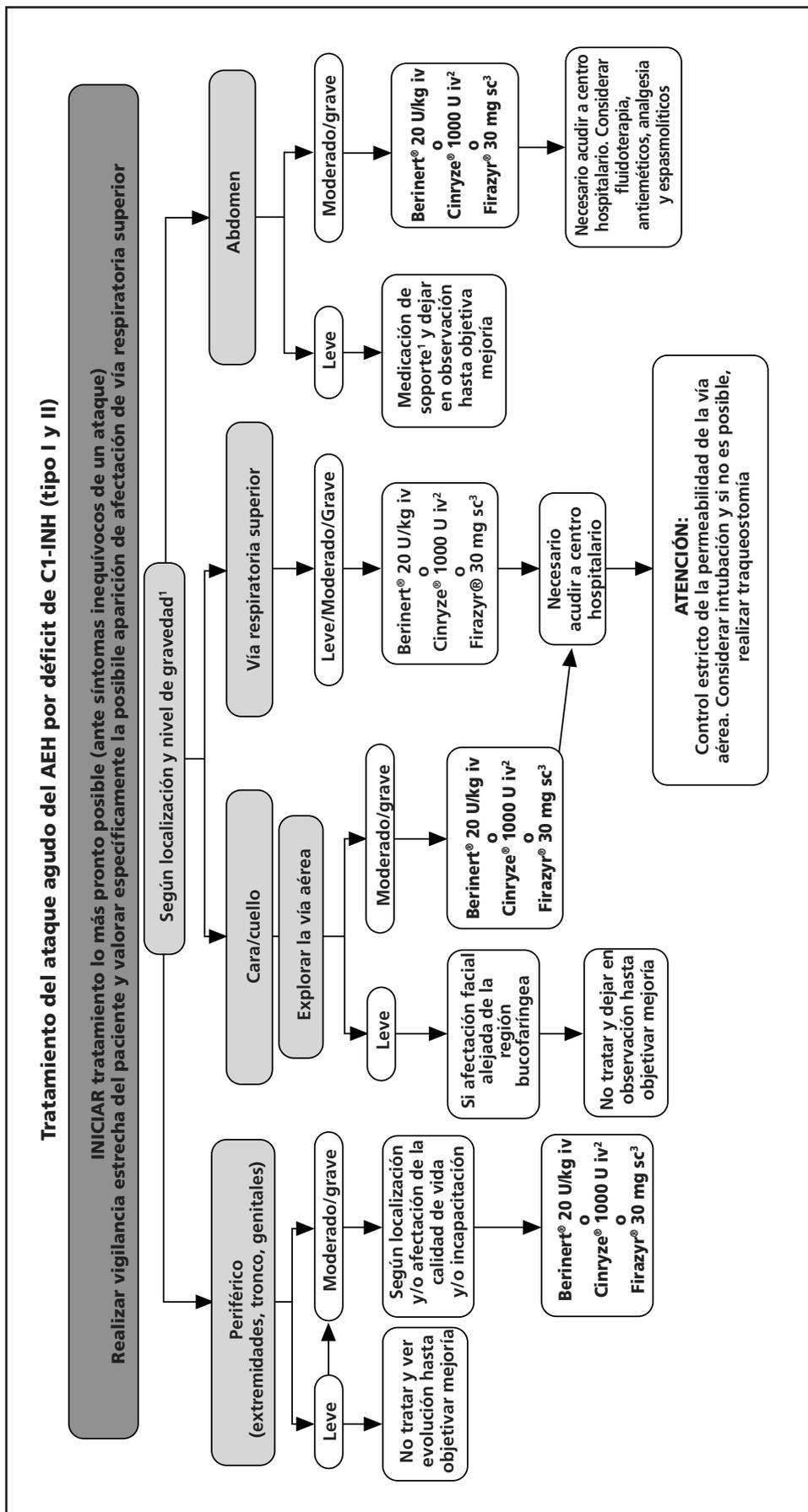


Figura 2. Tratamiento del ataque agudo del AEH por déficit de C1-INH (tipos I y II). AEH: Angioedema hereditario; DD: Diagnóstico diferencial; iv: intravenoso; PFC: Plasma fresco congelado; PSD: Plasma tratado con solvente/detergente; sc: subcutáneo. ¹Ver definiciones principales/generalidades. ²Uso fuera de Ficha Técnica en menores de 12 años. Ver Ficha Técnica Cinryze® disponible en URL <http://www.ema.europa.eu> ³Uso fuera de Ficha Técnica en meores de 18 años. Tener precaución en pacientes con ictus en las semanas anteriores o cardiopatía isquémica aguda de pecho inestable. Ver Ficha Técnica Firazyr® disponible en URL <http://www.aemps.gob.es/> ⁴Uso fuera de Ficha Técnica. Ver Ficha Técnica Amchafibrin® disponible en URL <http://aemps.gob.es/>

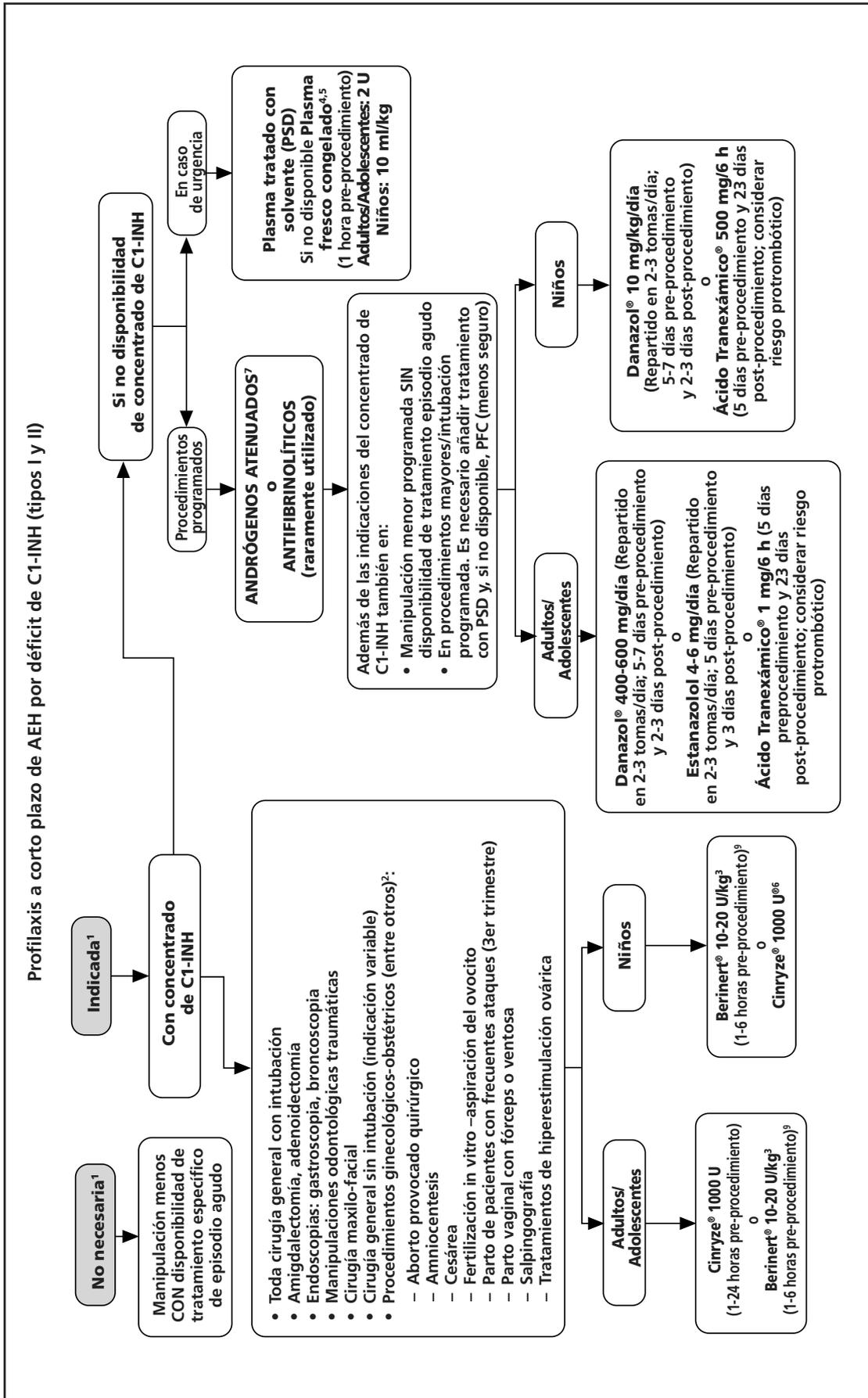


Figura 3. Profilaxis a corto plazo de AEH por déficit de C1-INH (tipos I y II). AEH: angioedema hereditario; C1-INH: inhibidor de C1 esterasa; PFC: Plasma fresco congelado; PSD: plasma tratado con solvente/detergente. TCE: traumatismo craneo-encefálico. ¹Ver definiciones principales/generalidades. ²Caballero T et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Feb;129(2):308-20. ³Uso fuera de Ficha Técnica. No aprobado a profilaxis a corto plazo. Dosis óptima no establecida. Ver Ficha Técnica Beriner[®] disponible en URL <http://www.ema.europa.eu> ⁴Solo en caso de no disponible de C1-INH. ⁵Caballero T, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management and Treatment of Angioedema Mediated by Bradkkinin. Part II. *Treatment, Follow-up, and Special Situations. J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;Vol.21(6):422-41. ⁶Uso fuera de Ficha Técnica. Ver Ficha Técnica Cimryze[®] disponible en URL <http://www.ema.europa.eu> ⁷Los andrógenos comparados con los antifibrinolíticos son más eficaces a corto plazo por lo que se emplean más frecuentemente. El tiempo de actuación es de 5 días. ⁸Uso fuera de Ficha Técnica. Consultar Fichas Técnicas disponibles en URL <http://www.aemps.gob.es/> ⁹Bowen et al. *Allergy. Asthma & Clinical Immunology* 2010;6:24.

Profilaxis a corto plazo de AEH por déficit de C1-INH (tipos I y II)

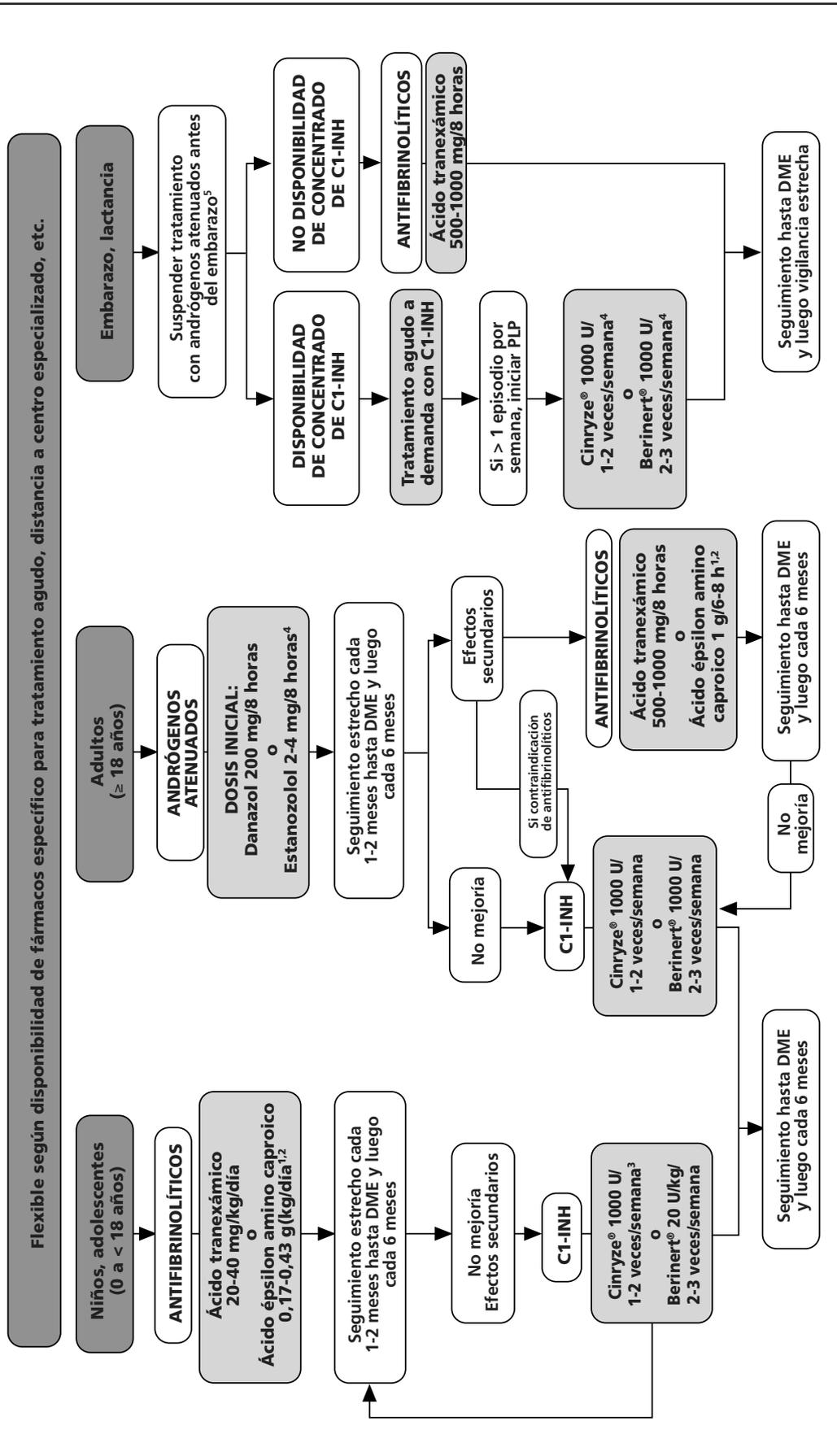


Figura 4. Profilaxis a largo plazo de AEH por déficit de C1-INH (tipo I y II). AEH: Angioedema hereditario; DME: Dosis mínima eficaz (aquella dosis que disminuye la frecuencia y número de ataques, sin necesidad de normalizar los niveles de C1-inhibidor); PLP: Profilaxis a largo plazo. NOTA: El tiempo de administración de cada uno de los fármacos se va ajustando de forma individual según la evolución clínica, efectos secundarios, etc. ¹En pacientes con intolerancia a la lactosa. ²Fármaco actualmente no comercializado en España. Consultar en URL <http://www.aemps.gob.es/>. ³Uso fuera de Ficha Técnica en < 12 años. Ver Ficha Técnica Cinryze® disponible en URL <http://www.ema.europa.eu/>. ⁴Uso fuera de Ficha Técnica. Consultar Fichas Técnicas disponibles en URL <http://www.aemps.gob.es/>. ⁵Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Feb. 129(2):306-20.

Por el riesgo de adenomas y adenocarcinoma hepático, en pacientes en tratamiento con andrógenos es aconsejable realizar un control del nivel de α -fetoproteína y una ecografía abdominal de manera basal y, posteriormente, con periodicidad anual o semestral en función del tratamiento individualizado de cada paciente.

Conclusiones

El angioedema hereditario es una entidad poco frecuente y potencialmente grave. Aunque la sintomatología puede ser similar a cuadros alérgicos y anafilácticos, su manejo es muy diferente. Debe considerarse la necesidad de tratamiento profiláctico a largo plazo ante el antecedente de episodio de angioedema grave o cuando los episodios se repitan frecuentemente.

La aplicación de un algoritmo de decisión sistemático, en el que en función de unas variables clínicas se seleccione la opción terapéutica más eficiente en cada momento, puede ser un instrumento de utilidad en el abordaje terapéutico.

Conflicto de interés (o su inexistencia)

Los autores han participado como expertos en la elaboración del Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del Angioedema Hereditario esponsorizado por Viropharma.

Ayudas o fuentes de financiación total o parcial

Viropharma ha realizado el soporte financiero de los medical writers.

Agradecimientos

Agradecemos a Leticia Soriano Irigaray y a Francisco José Rodríguez Lucena su labor como medical writers en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. Caballero T et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):308-20.
2. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3 Suppl):S51-131.
3. Caballero T, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;Vol.21(5):333-47.
4. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angioedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010;65:1331-6.
5. Zuraw BL. Clinical practice: Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359:1027-36.
6. Bowen T, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010;6:24.
7. Caballero T, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;Vol. 21(6):422-41.
8. Caballero T, López Serrano MC. Seminario angioedema por déficit de C1-inhibidor. *Alergol Inmunol Clin*. 2000;15(extr 12):148-59.
9. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356: 213-7.
10. Pastó Cardona, et al. Profilaxis y tratamiento del angioedema hereditario y adquirido en el HUB; utilización del inhibidor de la C1-esterasa. *Farm Hosp* 2003;27(6):346-352.
11. Cicardi M. et al. On behalf of HAWK* (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency. Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.
12. Calvo Gómez-Rodulfo A, et al. Angioedema hereditario en pediatría. *Bol Pediatr* 2009; 49:16-23.
13. García S, Rubio M. Decisiones en Urgencias Pediátricas. 1ª edición. Majadahonda: Ergón; 2010.