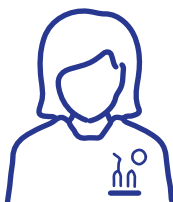


GUÍA DEL PACIENTE

Angioedema Hereditario



Angioedema Hereditario



Angioedema Hereditario

Introducción	4
¿Qué es el Angioedema Hereditario?	6
¿Qué tipos de Angioedema Hereditario por déficit de C1INH (AEH-C1INH) existen?	6
¿Existe el Angioedema Hereditario con C1 inhibidor normal?	7
¿Cuál es el mecanismo?	8
¿Cuál es la frecuencia del Angioedema Hereditario?	9
¿Qué es una enfermedad rara?	9
¿Cómo se diagnostica el Angioedema Hereditario (AEH)?	9
¿Cómo reconocer precozmente un ataque abdominal?	10
¿Cómo reconocer precozmente un ataque de vía aérea superior?	11
Tratamiento de la enfermedad	12
Nuevos tratamientos en investigación para el tratamiento de la enfermedad.....	14
Otros fármacos específicos para el tratamiento de la enfermedad comercializados fuera de España	15
Tratamiento del angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor ..	15
Tratamiento del angioedema hereditario con C1 inhibidor normal ..	15
¿Qué hacer en caso de un ataque?.....	16
Tratamiento en niños y adolescentes.....	16
Informe clínico	17
Revisiones médicas	18
Transfusiones, ¿puedo donar sangre?	18
Traumatismos y golpes	18
Dentista u odontólogo	18
Intervenciones quirúrgicas y endoscopias	19
Infecciones	19
Estrés o situaciones de ansiedad elevada.....	19
Embarazo	19
Parto	20
Anticoncepción	21
Medicación antihipertensiva.....	21
Medicación antidiabética oral.....	22
Otras medicaciones contraindicadas	22
Viajes “largos”, viajes al extranjero	23
Pregunta más frecuentes	24
Componentes del Comité de Angioedema de la SEAIC	29
Otros colaboradores de la SEAIC	30
Representación de Shine (Spanish Hereditary Immunology Angioedema Network)	30
CSUR de Angioedema Hereditario.....	30
Miembros del Ciberer (Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras)	30
Centros ACARE (Angioedema Centers of Reference and Excellence).....	30

INTRODUCCIÓN

La Guía del paciente con Angioedema Hereditario pretende contribuir, en la medida de lo posible, a mejorar el conocimiento y la calidad de vida de los enfermos afectados de esta enfermedad y sus familiares. El avance en el conocimiento de la enfermedad hace necesaria la actualización de su contenido. Esta tercera edición se trata de nuevo de una colaboración de la Asociación Española de Angioedema Familiar por Deficiencia de C1 Inhibidor (AEDAF), el Comité de Angioedema de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) y las Unidades U754 y U761 del CIBERER. Participa por primera vez el grupo SHINE de estudio del angioedema hereditario de la Sociedad Española de Inmunología (SEI).

**A mayor información
fiable y contrastada,
mayor probabilidad
de enfrentarse a la
enfermedad**

La participación activa de los enfermos en el seguimiento y tratamiento de su enfermedad es un objetivo principal en la medicina actual, lo que conlleva una mayor satisfacción personal y un aumento de autonomía. A mayor información fiable y contrastada, mayor probabilidad de enfrentarse a la enfermedad.

El Angioedema Hereditario es una enfermedad “rara”, es decir, poco frecuente y a veces poco conocida por los profesionales sanitarios. Ello conlleva una mayor necesidad de conocimiento, por parte de los propios pacientes, de cómo actuar ante situaciones de urgencia, sobre todo cuando se encuentran fuera de su entorno habitual, como viajes o estancias en otros lugares en los que no exista asistencia adecuada. -

Se ha optado por un lenguaje accesible al paciente, manteniendo una rigurosa adaptación al estado actual de los conocimientos científicos. Por esta razón debe revisarse su contenido periódicamente.

Angioedema Hereditario

Uno de los objetivos principales es que esta guía resulte útil en la vida diaria de cada enfermo o familiar, ayudándoles a encarar con mejores perspectivas de éxito las posibles incidencias que se puedan presentar a lo largo de la vida y a reconocer y manejar adecuadamente situaciones de cierto riesgo.

Sin embargo, estas recomendaciones no pueden sustituir el diagnóstico, tratamiento o seguimiento médico en cada caso, sino que la Guía está diseñada para que el paciente pueda sentirse una parte activa en el tratamiento de su enfermedad crónica, que a lo largo de la vida puede cambiar exigiendo una adaptación específica a cada circunstancia.

Finalmente, esta colaboración entre los enfermos y sus familiares y los profesionales debería facilitar que las autoridades sanitarias se muestren proclives a proveer de mecanismos de protección social específicos y dar respuesta a las necesidades socio-sanitarias de este grupo de enfermos y sus familias, pequeño en número, pero muy trascendente.

Fdo. Sara Smith

Presidenta de la AEDAF

Fdo. Dra. Teresa Caballero Molina

Hospital Universitario La Paz (Madrid)
Jefe de Grupo U754 CIBERER
Presidenta del Comité de Angioedema
Coordinadora CSUR Angioedema Hereditario
Coordinadora ACARE

Fdo. Dr. Jesús Jurado Palomo

Hospital General Universitario
Nuestra Señora del Prado
Talavera de la Reina (Toledo)
Miembro del Comité de Angioedema

Fdo. Dra. Nieves Prior Gómez

Hospital Universitario Severo Ochoa
Leganés (Madrid)
Coordinadora de la Relación con Asociaciones de Pacientes del Comité de Angioedema

Angioedema Hereditario

¿QUÉ ES EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

Es una enfermedad genética que produce episodios de hinchazón o edema en la piel o mucosas de diferentes partes del cuerpo (p. ej.: las extremidades, la cara, la garganta, los genitales o el intestino). La frecuencia y la intensidad de los ataques son muy variables y dependen de cada persona o situación. Requiere máxima atención cualquier hinchazón en la zona de la boca, cuello o garganta ya que existe riesgo de asfixia.

La forma más frecuente y mejor conocida es el Angioedema Hereditario por déficit de C1 inhibidor (AEH-C1INH). Existe una forma de angioedema hereditario con niveles normales de C1 inhibidor (C1INH), que se denomina angioedema hereditario con C1INH normal (AEH-nC1INH). En algunas familias se han descrito mutaciones en el gen *F12* que codifica el FXII de la coagulación (AEH-FXII) y en el gen *PLG* del plasminógeno (AEH-PLG). Existen familias aisladas en las que se han reconocido mutaciones en otros genes como posibles causantes de AEH-nC1INH (AEH-ANGPT1, AEH-MYOF, AEH-KNG1, AEH-HS3ST6, AEH-CPN1).

Se conocen una serie de circunstancias que desencadenan los ataques y que se citan más adelante.

¿QUÉ TIPOS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR DÉFICIT DE C1INH (AEH-C1INH) EXISTEN?

Dentro de la forma hereditaria por mutación del gen *C1NH* o *SERPING1* que codifica al C1INH (cromosoma 11) existen los siguientes tipos:

- **TIPO I.** Disminución en la cantidad de la enzima C1INH en sangre
- **TIPO II.** Disminución en la actividad o función de la enzima C1INH en sangre, con niveles normales de la proteína.

Angioedema Hereditario

Además, existe otro tipo, no hereditario, denominado Angioedema Adquirido por déficit de C1INH (AEA-C1INH), asociado generalmente a la presencia de autoanticuerpos frente a la molécula de C1INH y que se asocia con mucha frecuencia a procesos linfoproliferativos.

¿EXISTE EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1 INHIBIDOR NORMAL?

Existe una forma de Angioedema Familiar en la que no se detecta alteración alguna del C1INH. Antiguamente se denominó Angioedema Hereditario tipo III y actualmente **Angioedema Hereditario con C1INH normal**. Dentro de éste, existen los siguientes subtipos:

- **AEH-FXII** (Angioedema Hereditario debido a mutaciones en el gen *F12*). Existe un defecto genético en el gen que codifica el FXII de la coagulación. La expresión clínica es mayor en mujeres y con la exposición a estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales).
- **AEH-PLG** (Angioedema Hereditario debido a mutaciones en el gen *PLG*): descrito recientemente, se asocia a mutación en el gen que codifica el plasminógeno.
- **AEH-ANGPT1** (Angioedema Hereditario por mutaciones en el gen *ANGPT1*): se asocia a mutaciones en el gen que codifica la angiopoietina 1. Sólo se ha descrito en una familia hasta ahora.
- **AEH-KNG1** (Angioedema Hereditario por mutación en el gen *KNG1*): se asocia a mutaciones en el gen que codifica el cininógeno 1. Hay dos familias descritas hasta el momento.
- **AEH-MYOF** (Angioedema Hereditario por mutaciones en el gen *MYOF1*): se asocia a mutaciones en el gen que codifica la mioferlina, una proteína endotelial que participa en la señalización a través del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Solo una familia descrita hasta el momento.
- **AEH-HS3ST6** (Angioedema Hereditario por mutaciones en el gen *HS3ST6*): se asocia a una mutación en el gen que codifica la heparán sulfato-glucosamina 3-sulfotransferasa 6. Sólo hay una familia descrita hasta el momento.

Angioedema Hereditario

- **AEH-CPN1** (Angioedema Hereditario debido a mutación del gen *CPN1*): se asocia a mutación en el gen que codifica la carboxipeptidasa 1. Se produce un mecanismo mixto por aumento de bradicinina y anafilotoxinas. Se han descrito 4 familias.
- **AEH-UNK** Angioedema Hereditario de Origen Desconocido ("unknown" en inglés): no se detecta ninguna de las mutaciones identificadas hasta el momento.

¿CUÁL ES EL MECANISMO?

El problema principal en el AEH-C1INH es la insuficiente cantidad o actividad de una proteína, denominada C1 Inhibidor (enzima que inhibe el componente C1 del sistema del complemento sanguíneo). Su falta da lugar a una activación incontrolada del sistema de contacto con activación de calicreína y liberación de bradicinina. La bradicinina es una proteína que produce un aumento localizado de la permeabilidad vascular por activación del receptor B2 de bradicinina, con salida de líquido fuera de los vasos sanguíneos, lo que ocasiona la hinchazón o angioedema en diferentes localizaciones.

En el AEH-FXII la presencia de la mutación en el gen *F12* facilita la activación del sistema de contacto con el consiguiente aumento de la liberación de bradicinina.

Existen diferentes enzimas que inactivan la bradicinina. Su falta puede producir que aumente la bradicinina y el empeoramiento clínico del angioedema. La principal es la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Otras son la aminopeptidasa P, la neprilisina, la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-IV) y la carboxipeptidasa N. Por ello, fármacos como los inhibidores de la ECA pueden desencadenar ataques de angioedema.

Angioedema Hereditario

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO? ¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD RARA?

En la Unión Europea se denomina enfermedad rara a aquella que afecta a menos de 1 por cada 2.000 habitantes. La prevalencia mínima de AEH-C1INH en España es 1,09 por 100.000 habitantes. Los retrasos en el diagnóstico, la posibilidad de un diagnóstico erróneo y la falta de conocimiento de la enfermedad pueden significar que la prevalencia real sea mayor, estimándose en torno a 1 por cada 50.000 habitantes. El AEH-FXII es menos frecuente. El AEH-PLG es el siguiente en frecuencia (menos de 200 casos descritos en el mundo). Los otros tipos de AEH son excepcionales (una o dos familias de cada uno de ellos).

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)?

No toda hinchazón es angioedema ni todo angioedema es hereditario. De hecho, la mayoría de los casos no lo son. Pueden ser reacciones alérgicas o angioedemas de otro tipo, principalmente histaminérgico o mediado por mastocito/basófilo, que tienen un tratamiento completamente diferente. En el AEH, el angioedema no se acompaña de urticaria o habones en la piel, al contrario del angioedema de causa alérgica en la mayoría de los casos.

Se deben realizar análisis de laboratorio en muestras sanguíneas o estudio genético para llegar al diagnóstico de AEH.

Hay tres determinaciones en sangre que pueden confirmar el AEH-C1INH:

- C1 inhibidor cuantitativo o antigénico (suero)
- C1 inhibidor funcional (plasma)
- C4 (suero)

En el AEH-C1INH el C4 y la función del C1 inhibidor están bajos. En el tipo I (el más frecuente) también está bajo el nivel de C1 inhibidor antigénico, mientras que en el tipo II los niveles son normales, pero la función está disminuida. En la mayoría de los casos (>95%) se detecta una mutación en el gen *SERPING1*. Aunque el estudio genético no es imprescindible, es aconsejable realizarlo.

Angioedema Hereditario

En los otros tipos de AEH, el C1 inhibidor y C4 son normales y hay un antecedente familiar o alteraciones en los genes mencionados previamente. Se diagnostica el subtipo con el estudio genético.

Para diagnosticar AEH-desconocido deben existir antecedentes familiares de angioedema con estudio genético completo negativo.

En muchos casos es necesario realizar tratamiento con antihistamínico H1 a dosis altas (hasta 4 veces la dosis habitual) y omalizumab, un fármaco anti-IgE, para descartar angioedema mediado por mastocito/basófilo, ya que es el subtipo más frecuente de angioedema.

Si se confirma el AEH, es importante realizar un estudio en los familiares de primer grado, tengan o no síntomas de angioedema.

¿CÓMO RECONOCER PRECOZMENTE UN ATAQUE ABDOMINAL?

Debe sospecharse ante un dolor abdominal tipo cólico (“retortijón”) recurrente, que puede durar hasta 3-5 días, acompañado o no de:

- Distensión abdominal con aumento del diámetro de cintura habitual.
- Náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea.
- Mareo por hipotensión arterial (presión arterial baja) con deshidratación.

Debe realizarse un correcto diagnóstico diferencial por el médico para descartar otras causas como p.ej. apendicitis.



Angioedema Hereditario

¿CÓMO RECONOCER PRECOZMENTE UN ATAQUE DE VÍA AÉREA SUPERIOR?

Debe sospecharse ante los siguientes síntomas:

- Opresión o sensación de cuerpo extraño en la garganta o la laringe.
- Hinchazón evidente de la lengua.
- Cambios en la voz como ronquera o afonía.
- Dificultad para tragar adecuadamente.
- Ruidos respiratorios extraños como “estridor”.

En tal caso, no pierda la calma y siga las instrucciones que le ha proporcionado su médico.

NOTA

Los ataques causados por esta enfermedad **NO RESPONDEN** a **GLUCOCORTICOIDES** (más conocidos simplemente como **CORTICOIDES**), **ANTIISTAMÍNICOS** ni **ADRENALINA**, y por tanto se tratan con medicación específica.

Algunos enfermos optan por llevar una “alerta médica” en forma de medalla o similar que indique lo esencial de la enfermedad.

Angioedema Hereditario

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Los OBJETIVOS del tratamiento se basan en 3 principios:

1. Controlar las crisis que aparezcan (tratamiento del ataque agudo o tratamiento a demanda).
2. Evitar o disminuir la aparición de crisis a lo largo del tiempo (tratamiento de prevención o profilaxis a largo plazo o tratamiento de mantenimiento).
3. Prevención en situaciones de riesgo especial de desencadenamiento de ataques (prevención o profilaxis a corto plazo).

Su médico le explicará el tratamiento adecuado a su caso, pero básicamente se divide en los siguientes apartados:

A. Tratamiento urgente o del ataque agudo: Puesto que el problema está en la deficiencia de una proteína sanguínea, el C1INH, uno de los tratamientos específicos de la enfermedad es restituir sus niveles mediante la utilización de concentrado plasmático de C1INH humano obtenido de plasma de donantes sanos. Actualmente en España se emplean indistintamente **Berinerter[®]** o **Cinryze[®]** (ambos por vía endovenosa). El C1INH puede reemplazarse también con C1INH recombinante, producido por ingeniería genética. Se dispone en España de **Ruconest[®]** (Conestat alfa), también para administración endovenosa. Al ser el aumento de bradicinina la causa final que ocasiona el ataque, otro fármaco específico es el acetato de icatibant (**Firazyr[®]**, **genéricos**) por vía subcutánea, que bloquea el receptor B2 de la bradicinina. Pueden asociarse espasmolíticos, fluidos y otros fármacos. Conviene acudir a un Centro de Urgencias en caso de que no mejore con el tratamiento y también después de haber tratado un episodio de vía respiratoria superior. Es aconsejable que el paciente y/o un familiar sean adiestrados para la autoadministración de al menos uno de estos fármacos.

Es aconsejable que el paciente y/o un familiar sean adiestrados para la auto-administración de al menos uno de los tratamientos de las crisis agudas

Angioedema Hereditario

Los pacientes deben disponer de un mínimo de dos dosis completas de medicación en su domicilio.

- B. Profilaxis a corto plazo:** destinado a evitar el desarrollo de ataques de angioedema precipitados por la exposición a ciertos factores desencadenantes (como intervenciones quirúrgicas, dentales o endoscopias). De elección se utiliza concentrado plasmático de C1INH humano intravenoso (**Beriner[®]** o **Cinryze[®]**) 1-6 horas previo al procedimiento.
- C. Tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo)** destinado a evitar la aparición de crisis de angioedema. Suele indicarse por periodos largos de tiempo (meses-años).

El concentrado plasmático de C1 inhibidor humano (intravenoso o subcutáneo), lanadelumab y berotralstat son de primera elección. Los andrógenos atenuados son de segunda elección. El ácido tranexámico se reserva para casos específicos (niños...).

- **Concentrado plasmático de C1 inhibidor humano intravenoso (Cinryze[®]):** reemplaza el C1INH que falta o que no funciona. La dosis comercializada es 1.000 UI dos veces en semana. El intervalo entre dosis se puede ajustar después, dependiendo de la respuesta al tratamiento. Se utiliza poco actualmente por la aparición de otras opciones de tratamiento con vías de administración más fáciles.
- **Concentrado plasmático de C1 inhibidor humano subcutáneo (SC) (Beriner[®]):** reemplaza el C1INH que falta o que no funciona. La dosis comercializada es 60UI/kg dos veces en semana, aunque el GEAB (Grupo Español para el Estudio del Angioedema por Bradicینina) publicó un protocolo para comenzar con dosis más bajas (2.000 UI 2 veces en semana) que está siendo eficaz en muchos casos. **Esta vía de administración (SC) no se puede utilizar para tratamiento agudo de ataques de angioedema.**

Angioedema Hereditario

- **Lanadelumab (Takhzyro[®]):** es un anticuerpo monoclonal, que se une directamente a la calicreína, bloqueando su acción, inhibiendo el sistema de contacto y disminuyendo la liberación de bradicینina. Se administra de forma subcutánea, siendo la dosis 300 mg cada 2-4 semanas. Fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a partir de los 12 años de edad. En noviembre de 2023 se extendió la aprobación a partir de los 2 años. Actualmente está pendiente en España la autorización de comercialización entre los 2 y los 12 años. **No se puede utilizar para tratamiento agudo de ataques de angioedema.**
- **Berotralstat (Orladeyo[®]):** es un inhibidor de calicreína plasmática, inhibiendo el sistema de contacto y disminuyendo la liberación de bradicینina. Se toma de forma diaria por vía oral, con indicación de profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH-C1INH a partir de los 12 años de edad. Está comercializado en España desde noviembre 2023. **No se puede utilizar para tratamiento agudo de ataques de angioedema.**

NUEVOS TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

- **Garadacimab:** un anticuerpo monoclonal anti-Factor XII activado de administración subcutánea en estudio para profilaxis a largo plazo en AEH-C1INH.
- **Sebetralstat:** un inhibidor oral de la calicreína plasmática en estudio para tratamiento de los ataques.
- **Doniladorsén:** un oligonucleótido antisentido que bloquea el ARN del gen *PKK* que codifica la precalicreína en estudio de profilaxis a largo plazo.
- **Deucrictibant:** un inhibidor del receptor B2 de la bradicینina que se administra por vía oral, en estudio de profilaxis a largo plazo y tratamiento de los ataques.

Angioedema Hereditario

- **Terapia génica:** se están investigando dos terapias génicas diferentes, una consiste en la inserción del gen *SERPING1* humano y otra en la supresión de la producción de precalicreína mediante terapia CRISPR/Cas9 del gen *KLKB1*.

OTROS FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD COMERCIALIZADOS FUERA DE ESPAÑA

En otros países están comercializados otros fármacos que nombraremos por si está de viaje.

- **Tratamiento urgente o de crisis: ecalantida (Kalbitor®)**, es un inhibidor subcutáneo de la calicreína. Solo está autorizada su administración en un centro sanitario.

TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA ADQUIRIDO POR DÉFICIT DE C1 INHIBIDOR

El tratamiento es similar al del angioedema hereditario por déficit de C1 Inhibidor, pero fuera de indicación de ficha técnica. Además, debe tratarse la enfermedad asociada.

Se han publicado algunos casos exitosos de tratamiento con rituximab. Este tratamiento debe reservarse para pacientes con alta actividad de la enfermedad.

TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1 INHIBIDOR NORMAL

El tratamiento es similar al del angioedema hereditario por déficit de C1 Inhibidor. Se utilizan los mismos fármacos, pero fuera de indicación en ficha técnica. Existen algunos casos publicados con resultados dispares.

Angioedema Hereditario

¿QUÉ HACER EN CASO DE UN ATAQUE?

1. Si dispone de medicación de rescate o emergencia (**Berinert®**, **Cinryze®**, **Ruconest®**, **Firazyr®** o **Acetato de icatibant genérico**) y le han enseñado la autoadministración, póngase la medicación lo antes posible, siguiendo las instrucciones. Si no mejora, acuda a un centro médico.
2. Si dispone de medicación de rescate y no le han enseñado a autoadministrársela, llévela consigo al centro médico más cercano, aportando el INFORME CLÍNICO que su médico le ha proporcionado. En el caso de que no pueda hablar, avise a algún adulto que pueda ayudarle a explicar lo que le ocurre.
3. Si no dispone de medicación, acuda al centro médico de referencia que disponga de medicación específica para el AEH, aportando el INFORME CLÍNICO que su médico le ha proporcionado. En el caso de que no pueda hablar, avise a algún adulto que pueda ayudarle a explicar lo que le ocurre.

TRATAMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En los últimos años se ha obtenido indicación para adolescentes y niños de diferentes tratamientos.

- **Tratamiento del episodio de angioedema:** El reemplazo de proteína deficitaria C1INH se puede realizar con concentrado plasmático de C1INH humano intravenoso (**Cinryze®** indicado a partir de los dos años de edad o **Berinert®** indicado desde el nacimiento) o con el C1INH recombinante intravenoso (**Ruconest®**) indicado a partir de los dos años de edad. Además, se pueden tratar las crisis con acetato de icatibant subcutáneo (**Firazyr®**) a partir de los dos años (ajustando la dosis según el peso mediante un kit facilitado con el fármaco). Es aconsejable que el paciente y/o un familiar sean adiestrados para la autoadministración de al menos uno de estos fármacos. Los pacientes deben disponer, como mínimo, de dos dosis completas de medicación en su domicilio.

Angioedema Hereditario

- **Tratamiento de profilaxis a corto plazo:** es el mismo que en adultos, ajustando las dosis.
- **Tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo):** Se pueden utilizar los antifibrinolíticos (ácido tranexámico: **Amchafibrin®**) por vía oral. **Los andrógenos atenuados están contraindicados en los niños.** El concentrado plasmático de C1INH humano intravenoso (**Cinryze®**) 2 veces en semana está indicado en niños a partir de los 2 años. Recientemente se han aprobado otros tratamientos para adolescentes (mayores de 12 años) que se administran de forma subcutánea. Uno de ellos es el concentrado plasmático de C1INH humano a dosis altas que se administra dos veces en semana (**Beriner®**) y el otro un anticuerpo anticalicreína (Lanadelumab: **Takhzyro®**) que se administra una o dos veces al mes. En noviembre de 2023 Lanadelumab (**Takhzyro®**) fue aprobado por la EMA a partir de los 2 años, y está actualmente pendiente su autorización de comercialización entre los 2-12 años en España. El inhibidor de calicreína oral (Berotralstat: **Orladeyo®**) tiene indicación de profilaxis a largo plazo en adolescentes a partir de los 12 años de edad.

La dosis de cada fármaco se debe ajustar de forma individualizada.

INFORME CLÍNICO

Es recomendable llevar consigo un informe médico breve para facilitar la atención por parte de otros médicos o centros sanitarios. También puede considerarse la posibilidad de disponer de una alerta médica en forma de medalla o similar (consulte el contenido con su médico).

Debe facilitar a su Médico de Atención Primaria una copia del informe del especialista actualizado. También es conveniente mostrarlo cuando visite a cualquier especialista médico.

Angioedema Hereditario

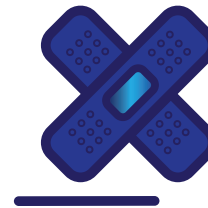
REVISIONES MÉDICAS

Aunque la mayor parte de los enfermos evoluciona muy bien y puede hacer una vida normal, es importante realizar visitas periódicas a su médico, al menos una vez al año, aunque no haya tenido problemas clínicos.



TRANSFUSIONES, ¿PUEDO DONAR SANGRE?

No se aconseja la donación de sangre por pacientes con angioedema hereditario de cualquier tipo o angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor.



TRAUMATISMOS Y GOLPES

Si bien se recomienda hacer vida normal, algunos enfermos desarrollan hinchazón ante golpes o durante la práctica de deportes de contacto en dicha zona. Consulte con su médico para adaptar su tratamiento de base.

DENTISTA U ODONTÓLOGO

Advierta a su dentista de su enfermedad. Para las manipulaciones simples como limpiezas dentales no se requiere ninguna precaución suplementaria. Ante extracciones u otras maniobras debe hacer un tratamiento previo (profilaxis a corto plazo) con concentrado plasmático de C1INH humano (**Beriner®**, **Cinryze®**) 1-6 horas antes del procedimiento.



Debe llevar consigo una dosis completa del tratamiento de rescate de los ataques de angioedema por si fuera necesario.

Angioedema Hereditario

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y ENDOSCOPIAS

Es recomendable realizar el tratamiento previo (profilaxis a corto plazo) con el concentrado plasmático de C1INH humano (**Berinert**[®], **Cinryze**[®]) intravenoso entre 1 y 6 horas antes de la intervención. Consulte con su médico.

En principio, siempre que sea posible, es preferible la anestesia local o loco-regional sobre la anestesia general que precisa intubación orofaríngea (a través de la garganta).

INFECCIONES

Se recomienda el tratamiento precoz de las infecciones para evitar ataques de angioedema, especialmente las que afectan a la boca y a la faringe. Su médico le indicará el tratamiento adecuado en cada caso.

ESTRÉS O SITUACIONES DE ANSIEDAD ELEVADA

En algunos casos puede ser el desencadenante de un ataque. Puede requerir iniciar o ajustar la profilaxis a largo plazo en periodos mantenidos de estrés (por ejemplo, preparando una oposición o una boda). Consulte con su médico o especialista si requiere medidas o medicamentos para controlar la ansiedad.

EMBARAZO

- Si tiene intención de quedarse embarazada debería contactar con su médico previamente a fin de ajustar la medicación a la gestación.
- En caso de precisar los servicios de reproducción asistida debe consultar también con el especialista en angioedema hereditario.
- La consulta es obligada si está siendo tratada con andrógenos atenuados (danazol - **Danatrol**[®]) a fin de suspender dicha medicación con antelación. Si se queda embarazada suspenda

Angioedema Hereditario

de inmediato el danazol y contacte urgentemente con su médico para ajustar el tratamiento y controlar su enfermedad durante la gestación.

- Durante el embarazo, los ataques de angioedema pueden ser tratados con concentrado plasmático de C1INH humano intravenoso (**Berinert**[®] o **Cinryze**[®]). Existe experiencia muy limitada con el C1INH recombinante (**Ruconest**[®]).
- Se puede realizar profilaxis a largo plazo con concentrado plasmático de C1INH humano intravenoso (**Cinryze**[®]) o subcutáneo (**Berinert**[®]).
- Algunas medicaciones no deben tomarse durante el embarazo. Los andrógenos atenuados están contraindicados durante el embarazo. No existe datos sobre la seguridad de acetato de icatibant, lanadelumab y berotralstat durante el embarazo, por lo que se desaconseja su uso.
- La actividad de la enfermedad puede agravarse durante el embarazo, aunque en algunos casos no se modifica. Es conveniente realizar revisiones durante la gestación.
- Debe advertir a su ginecólogo de su enfermedad. Muéstrole un informe clínico actualizado.



PARTO

Debe avisar al personal de paritorios de su enfermedad (informe clínico). En general los partos naturales (vaginales) no requieren tratamiento preventivo o profilaxis a corto plazo, basta con tener disponible la medicación de rescate (**Berinert**[®], **Cinryze**[®], **Ruconest**[®] o **Firazyr**[®]/**Acetato de icatibant genérico**) (preferentemente concentrado plasmático de C1INH humano).

Si Ud. dispone de medicación, es una buena idea llevarla consigo en el momento del parto.

Angioedema Hereditario

En situación de precisar una cesárea, en casos de partos muy instrumentalizados o si el angioedema ha sido más grave durante el embarazo, está indicado hacer profilaxis a corto plazo con concentrado plasmático de C1 inhibidor intravenoso (**Beriner[®]** o **Cinryze[®]**). Siempre siga las indicaciones de su médico.

En algunos casos pueden aparecer episodios de angioedema en los días siguientes al parto (hasta 3 días después).

ANTICONCEPCIÓN

Están contraindicados los tratamientos con estrógenos, dado que pueden favorecer los episodios de angioedema.

Se pueden usar progestágenos orales (**Desogestrel: Cerazet[®]**) o intramusculares (**Acetato de medroxiprogesterona**), implantes subcutáneos con Levonorgestrel (**Jadelle[®]**) o bien el dispositivo intrauterino (DIU) sin adición hormonal o con progestágenos (**Mirena[®]**).

Como anticonceptivo femenino de emergencia ("píldora del día después") se recomienda usar fármacos con progestágenos únicamente: acetato de ulipristal, levonorgestrel o mifepristona.

No están contraindicados los métodos barrera como el preservativo.

MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA

Están formalmente contraindicados los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): **enalapril, captopril, lisinopril, ramipril o imidapril** entre otros. Se permite el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) como por ejemplo losartán, valsartán, candesartán entre otros. Aunque no existe suficiente experiencia clínica en la actualidad se recomienda vigilancia estrecha en la introducción del inhibidor directo de la renina, aliskiren (**Rasilez[®]**).

Angioedema Hereditario

Debido a la introducción de nuevos fármacos con nuevos nombres comerciales, consulte antes a su médico por si están encuadrados en alguno de estos grupos.

MEDICACIÓN ANTIDIABÉTICA ORAL

Están contraindicados los inhibidores de DPP-4 (o DPP-IV) (inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4): **vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina**. Estos fármacos se utilizan en la diabetes mellitus tipo II.

En ningún caso se prohíbe la insulina.

OTRAS MEDICACIONES CONTRAINDICADAS

Sacubitrilo-valsartán (**Entresto[®]**) posee indicación en insuficiencia cardiaca crónica sintomática en niños y adultos. La neprilisina es una enzima metabolizadora de la bradicinina, que es inhibida por sacubitrilo, por lo que cualquier presentación farmacéutica con sacubitrilo está contraindicada.

Cualquier fármaco que inhiba las vías metabólicas de la bradicinina debe ser evitado en pacientes con angioedema bradicinérgico. Se han señalado los IECA y los inhibidores de DPP-IV por ser de uso más común.

NOTA

Las indicaciones y consejos contenidos en esta guía no pretenden ni pueden sustituir el criterio médico en cuanto a diagnóstico o tratamiento. Se trata de recomendaciones complementarias al plan de tratamiento individualizado que debe prescribir su médico.

Angioedema Hereditario

VIAJES “LARGOS”, VIAJES AL EXTRANJERO

Ud. puede realizar viajes en las mismas condiciones que otros individuos, pero sobre todo en aquellos viajes prolongados y fuera de su hábitat habitual, debe tomar algunas precauciones de sentido común.

Debe llevar siempre el INFORME CLINICO que su médico le ha proporcionado, a ser posible actualizado. Es una buena idea llevar consigo una traducción del informe al idioma del país que va a visitar o en su defecto al inglés.

Tenga localizado algún centro asistencial del entorno por si fuera necesario.

Debe llevar consigo la medicación que toma como profilaxis a largo plazo, así como la de rescate o de “urgencia” y verificar la caducidad. Aportará también el informe médico para no tener ningún problema en los controles de seguridad de los aeropuertos o estaciones.

En el caso de viajes en avión llevará la medicación en cabina y no en la maleta facturada, donde podría congelarse.



PREGUNTA MÁS FRECUENTES

¿Puedo hacer vida normal?

Sí, en todos los órdenes de la vida: físico, sexual, laboral, intelectual, etc. No obstante, debe tener la capacidad para detectar aquellos desencadenantes relevantes en su caso concreto y controlarlos.

¿Cómo contactar con otros enfermos?

La Asociación Española de Angioedema Familiar por Deficiencia de C1 Inhibidor (AEDAF) es la asociación de enfermos de carácter nacional para apoyo mutuo y mejor defensa de sus intereses como pacientes ante la administración. Puede contactar con ella a través de la página web <https://angioedema-aedaf.haei.org/> o en el correo electrónico info@angioedema-aedaf.org. Además, existe la Organización Internacional de Pacientes con Déficit de C1 Inhibidor (HAEI) formada por una red de asociaciones nacionales de pacientes. Puede contactar a través de la página web <https://haei.org>.

¿Existe algún grupo de médicos expertos en angioedema hereditario?

El Comité de Angioedema de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) está compuesto por alergólogos expertos en AEH de diferentes hospitales nacionales, cuya relación encontrará al final de esta Guía. El Grupo SHINE está compuesto por inmunólogos expertos en la enfermedad. A nivel internacional, existen grupos de expertos en angioedema bradikinérgico entre cuya labor destaca la elaboración de consensos y guías clínicas.

Angioedema Hereditario

En julio de 2021 el Ministerio de Sanidad designó tres CSUR (Centros, Servicios o Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud) para Angioedema Hereditario (niños y adultos), cuya relación se encuentra al final de la guía.

¿Mis hijos heredarán la enfermedad?

La probabilidad de transmisión de la enfermedad en el caso de AEH-C1INH, AEH-FXII y AEH-PLG es de un 50% en cada embarazo. No obstante, no todas las personas afectas con la mutación presentan el mismo grado de síntomas, pudiendo ser incluso asintomáticos.

Existe la posibilidad de diagnóstico preimplantacional y selección de embrión sano en técnicas de fecundación in vitro en algunos centros. Consulte esta posibilidad y sus probabilidades de éxito con su especialista en AEH y su ginecólogo.

Existen algunas técnicas de diagnóstico prenatal para estudiar la presencia de la enfermedad en el feto.

¿Tengo más probabilidad de padecer otras enfermedades?

Se desconoce si hay un riesgo superior al de la población general de padecer otras enfermedades. Ello dependerá de otros factores personales, tales como su estilo de vida y otros factores de riesgo individuales.

¿La medicación que tomo tiene riesgos elevados?

Cualquier medicación conlleva un riesgo de efectos adversos asociados. En el caso que nos ocupa no son muy frecuentes, pero debe conocerlos. Debe someterse a ciertos controles para prevenir la aparición de tales efectos adversos y en su caso controlarlos.

En general, la medicación de rescate o de urgencia (**Beriner[®]**, **Cinryze[®]**, **Ruconest[®]** o **Firazy[®]**/**Acetato de icatibant genérico**) es muy segura. **Firazy[®]**/**Acetato de icatibant genérico** puede producir reacciones locales en la zona de inyección.

Angioedema Hereditario

En cuanto a los tratamientos de profilaxis a largo plazo, lanadelumab (**Takhyzo[®]**) es bien tolerado, aunque puede producir reacciones locales. Los efectos adversos más frecuentes de berotralstat (**Orladeyo[®]**) son alteraciones gastrointestinales durante los primeros días de tratamiento. Los efectos adversos de los **antifibrinolíticos** están relacionados con el riesgo de trombosis. En el caso de los **andrógenos atenuados**, dichos efectos se derivan de su similitud con los esteroides: virilización, cambios en la voz, toxicidad hepática, hipertensión arterial.

Por tal motivo Ud. debe acudir a los controles previstos que incluyen determinaciones analíticas y ecográficas.

¿Se va a ver interferida mi actividad sexual a lo largo de la vida?

No tiene por qué interferir, ni resulta peligroso para Ud. ni para los demás. Ud. podrá llevar una vida sexual en las mismas condiciones que el resto de personas y, por tanto, en cada momento de su vida, debe adoptar las medidas habituales en este tipo de relaciones personales.

¿Puede mi hijo enfermo acudir a campamentos escolares?

No existe inconveniente formal para asistir a campamentos y viajes o colonias escolares. Simplemente debe observar ciertas precauciones de sentido común.

Debe poner en conocimiento de los monitores y responsables del campamento o del viaje la información básica de la enfermedad, facilitando un informe clínico actualizado, así como la medicación correspondiente por si fuera necesario.

Se deben comunicar los teléfonos de contacto de los familiares, así como el teléfono y la dirección del centro sanitario más próximo.

¿Cuándo se debe adelantar la consulta con el médico especialista en AEH?

Si Ud. ha presentado un episodio grave de angioedema (afectación de vías respiratorias o abdominal grave) o ha aumentado el número de ataques, debe ponerse en contacto con su médico para evaluar el tratamiento de base y el control de desencadenantes.

Angioedema Hereditario

También se recomienda en caso de embarazo o para planificar el embarazo, ante la aparición de enfermedad grave o necesidad de procedimiento quirúrgico.

¿Dónde se obtiene la medicación?

La medicación específica (**Beriner[®]**, **Cinryze[®]**, **Firazyr[®]**/**Acetato de icatibant genérico**, **Ruconest[®]**, **Takhzyro[®]**, **Orladeyo[®]**) se obtiene a través de las Farmacias Hospitalarias de acuerdo con el procedimiento concreto de cada Hospital, si Ud. dispone de cobertura por el Sistema Nacional de Salud.

Algunas entidades aseguradoras no sufragan la medicación.

El resto de medicamentos se puede obtener en las oficinas de farmacia, a través de las recetas oficiales del Sistema Nacional de Salud y con las aportaciones que normativamente correspondan.

¿Influyen los alimentos en la aparición de las crisis? ¿Debo seguir alguna dieta especial?

No, porque no se trata de un angioedema de causa alérgica y no es producido o desencadenado por alergia a ningún alimento. La dieta no influye en la evolución de la enfermedad. Debe seguir una dieta saludable como cualquier persona.

¿Se deben realizar revisiones a menudo?

En general Ud. deberá realizar, al menos, una revisión al año de forma rutinaria. Pida su cita de acuerdo con las normas de su Hospital o Centro de Salud. En situaciones de especial relevancia, por ejemplo ante crisis frecuentes o graves, previsión de embarazo, etc., también puede solicitar una citación fuera de las programadas.

Angioedema Hereditario

¿Tiene Ud. más preguntas acerca de su enfermedad?

Anótelas y consulte a su médico.

Ud. debe conocer el nombre de su médico responsable y la forma de ponerse en contacto con el mismo.

En su caso su médico responsable es:

.....

Su Hospital o Centro Sanitario es:

.....

Contacto:

Teléfonos:

Correo electrónico:

Otros canales:

Información individual adicional en su caso:

1.

2.

3.

Angioedema Hereditario

COMPONENTES DEL COMITÉ DE ANGIOEDEMA DE LA SEAIC

BARCELONA

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN

Dra. Mar Guilarte Clavero
Dra. Ingrid Johana Gil Serrano

CASTELLÓN

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

Dra. María Cruz Torres Goriz
(Secretaría del Comité)

JAÉN

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN

Dra. Carmen Laura Cañada Peña

LEGANÉS, MADRID

HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA

Dra. Nieves Prior Gómez

L'HOSPITALET DE LLOBREGAT, BARCELONA

HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE

Dr. Ramón Leonart Bellfill

LOGROÑO

HOSPITAL DE SAN PEDRO

Dra. María Dolores del Pozo Gil

MADRID

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Dra. María Teresa Caballero Molina
(Presidenta del Comité)

Dra. Tatiana Navarro Cascales
Dra. Marta Goyanes Malumbres

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Dra. María Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz
Dra. Alicia Prieto García (Vicepresidenta del Comité)

OVIEDO

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Dra. Carmen Díaz Donado

PUERTO DE SANTAMARÍA

HOSPITAL SANTA MARIA DEL PUERTO

Dra. Macarena Piñero Saavedra

SAN SEBASTIÁN

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE DONOSTIA

Dra. Zuelem Danz Luque

SANTA CRUZ DE TENERIFE

HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE LA CANDELARIA

Dr. Ariel Callero Viera

SANTANDER

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Dra. Irene García Gutiérrez

SANTIAGO DE COMPOSTELA

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Dra. Virginia Vázquez Rodríguez

SEVILLA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Dr. Stefan Cimbollek

TALAVERA DE LA REINA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DEL PRADO

Dr. Jesús Jurado Palomo

VALENCIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FÉ

Dra. Ethel Ibáñez Echevarría

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Dra. Gemma Mencía Sánchez

VALLADOLID

HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

Dra. María Eugenia Sanchís

VIGO

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO

Dra. Carmen Marcos Bravo

ZARAGOZA

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESÁ

Dra. Lucía Ferrer Clavería

MEDELLÍN (COLOMBIA)

CLINICA MEDELLIN. POBLADO

Dra. Margarita Olivares Gómez

OTROS COLABORADORES DE LA SEAIC

Dra. Rosario Cabañas Moreno,
Comité de Alergia a Fármacos

Dra. Krasimira Zheleva Baynova,
Comité de Alergia Infantil

Dra. Elsa Phillips Anglés,
Comité de Alergia Infantil

Dra. Anna Sala Cunill,
Comité de Alergia Cutánea

María José Plá,
Comité de Enfermería

África Serrano Sánchez,
Comité de Enfermería

REPRESENTACIÓN DE SHINE (SPANISH HEREDITARY IMMUNOLOGY ANGIOEDEMA NETWORK)

PALMA DE MALLORCA

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Dr. Jaume Pons De Ves (Coordinador)

LEÓN

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

Dra. Sara Calleja Antolín

BARCELONA

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Dr. Roger Colobran Oriol

MADRID

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Dra. Pilar Nozal Aranda

IdiPAZ (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz)

Dr. Alberto López Lera
Dra. Margarita López Trascasa

CSUR DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, Madrid

Coordinadora: Dra. M^a Teresa Caballero Molina

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON, Barcelona

Coordinadora: Dra. Mar Guilarte Clavero

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO, Sevilla

Coordinador: Dr. Stefan Cimbollek

Angioedema Hereditario

MIEMBROS DEL CIBERER (CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN RED DE ENFERMEDADES RARAS)

U754 Teresa Caballero Molina (Jefe de Grupo), Alberto López Lera, Rosario Cabañas Moreno, Pilar Nozal Aranda
U761 M^a Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz

CENTROS ACARE (ANGIOEDEMA CENTERS OF REFERENCE AND EXCELLENCE)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, MADRID

Coordinadora:
M^a Teresa Caballero Molina

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON, BARCELONA

Coordinadora: Mar Guilarte Clavero

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO, SEVILLA

Coordinador: Stefan Cimbollek

HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE, HOSPITALET DE LLOBREGAT

Coordinador: Ramón Leonart Bellfill

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, MADRID

Coordinadora:
M^a Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz

CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA, PAMPLONA

Coordinadora: Marta Ferrer Puga

HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA

Coordinadora: Ana Giménez Arnau

JUNTA DIRECTIVA Y VOCALES DE AEDAF

JUNTA DIRECTIVA:

Sara L. Smith Foltz, Presidente
Juan Carlos Valera Ramírez, Vicepresidente
María Jesús Delgado García, Secretaria
José María López Vázquez, Tesorero

Francisco Sánchez Hernández, Responsable de Relaciones Institucionales
María Ferrón Smith, Responsable de Relaciones Internacionales
Naiara Arburua Campos, Responsable de Redes Sociales

VOCALES:

Rafael Hernández Fernández, Andalucía
María José Cuervo Suárez, Asturias y Cantabria
Jesús Jurado Palomo, Castilla-La Mancha y Extremadura
Ana Belén Sanz García, Castilla-León
Bibiana Ortuño Andrino, Cataluña
Laura Medrano López, Comunidad Valenciana, Murcia e Islas Baleares y Canarias
Ermitas Dopico Méndez, Galicia
Manuela Lobón Fernández, Madrid
María Jesús Arraiza Donazar, Navarra, La Rioja y Aragón
Alicia Campos Castro, País Vasco

