



# **ACTUACIÓN EN EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO. TRATAMIENTO DEL ATAQUE AGUDO Y PREVENCIÓN DE LAS CRISIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Facultad de ciencias de la salud - UNIVERSITAT JAUME I

**GRADO EN MEDICINA**

Curso 2021-2022



**Autora: M.<sup>a</sup> Belén Contreras García.**

Tutor: Dr. Ernesto Enrique Miranda.

Modalidad: Revisión sistemática.

Especialidad: Servicio de Alergología - Hospital General de Castelló.



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG: ACTUACIÓN EN EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO. TRATAMIENTO DEL ATAQUE AGUDO Y PREVENCIÓN DE LAS CRISIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**ALUMNO/A: MARÍA BELÉN CONTRERAS GARCÍA**

**DNI: 74383259V**

**PROFESOR/A TUTOR/A: ERNESTO ENRIQUE MIRANDA**

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar el más profundo agradecimiento a todas las personas que me han apoyado en la realización de dicho Trabajo de Fin de Grado. En especial a mi tutor, el Dr. Ernesto Enrique Miranda, y a su compañera de especialidad, la Dra. M.<sup>a</sup> Cruz Torres Gorriz, por la orientación y la supervisión continua, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos meses.

Recuerdo de una manera especial la consulta de Angioedema Hereditario a la que asistí junto a la Dra. Torres. Aquel día pude llegar más allá de los conocimientos que cualquier libro aporta. Conocí los testimonios de personas que conviven día a día con esta patología, y gracias a ello fui todavía más consciente de la importancia de nuevos avances en el tratamiento y la prevención de la enfermedad.

Un agradecimiento muy especial para mi familia y amigos, por la comprensión y el ánimo durante estos seis años de carrera de fondo. Sin su apoyo incondicional jamás habría logrado llegar hasta aquí.

A todos ellos, muchas gracias.

## ÍNDICE:

ABREVIATURAS .....	5
RESUMEN .....	7
ABSTRACT.....	8
EXTENDED SUMMARY.....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1 Fisiopatología del AEH.....	11
1.2 AEH-C1-INH.....	14
1.3 AEH-nC1-INH.....	15
1.4 Manifestaciones clínicas y pródromos del AEH.....	15
1.5 Desencadenantes del AEH.....	17
1.6 Diagnóstico del AEH.....	17
1.7 Tratamiento del AEH.....	18
1.7.1 Tratamiento del ataque agudo del AEH-C1-INH.....	19
1.7.2 Profilaxis a largo plazo del AEH-C1-INH.....	20
1.7.3 Profilaxis a corto plazo del AEH-C1-INH.....	21
1.7.4 Tratamiento del AEH-nC1-INH.....	22
1.8 Valoración de la calidad de vida en pacientes con AEH.....	23
2. OBJETIVOS.....	24
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	25
4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN.....	25
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
5.1 Criterios de selección.....	26
5.2 Estrategia de búsqueda.....	26
5.2.1 Términos de búsqueda.....	26
5.2.2 Fuentes bibliográficas.....	27
5.3 Extracción de datos.....	29
5.4 Análisis del riesgo de sesgos.....	29
6. RESULTADOS.....	30
6.1 Selección de los estudios de la búsqueda.....	30
6.2 Características principales de los estudios.....	32
6.3 Síntesis de los resultados.....	32
7. DISCUSIÓN.....	43
7.1 Limitaciones del estudio.....	47
8. CONCLUSIONES.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA.....	49
10. ANEXOS.....	54

## ABREVIATURAS

- **AAS:** Angioedema Activity Score.
- **ACOs:** Anticonceptivos orales.
- **AE:** Angioedema.
- **AEA:** Angioedema adquirido.
- **AEA-C1-INH:** Angioedema adquirido por deficiencia de C1 inhibidor.
- **AEA-I:** Angioedema adquirido idiopático.
- **AEA-IECA:** Angioedema adquirido asociado a inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.
- **AE-BK:** Angioedema bradiginérgico.
- **AECT:** Angioedema Control Test.
- **AEDAF:** Asociación Española de Angioedema Familiar.
- **AEH:** Angioedema hereditario.
- **AE-H:** Angioedema histaminérgico.
- **AE-HA:** Angioedema histaminérgico alérgico.
- **AEH-ANGPT1:** Angioedema hereditario asociado a mutación del gen de la angiopoyetina 1.
- **AEH-C1-INH:** Angioedema hereditario por deficiencia de C1 inhibidor.
- **AEH-D:** Angioedema hereditario de causa desconocida.
- **AEH-FXII:** Angioedema hereditario asociado a mutación en el gen F12.
- **AEH-HS3ST6:** Angioedema hereditario asociado a una mutación del gen heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfo transferasa 6.
- **AEH-KNG1:** Angioedema hereditario asociado a mutación del gen del kininógeno 1.
- **AEH-MYOF:** Angioedema hereditario asociado a mutación del gen de la mioferlina.
- **AE-HnA:** Angioedema histaminérgico no alérgico.
- **AEH-nC1-INH:** Angioedema hereditario con C1 inhibidor normal.
- **AEH-PLG:** angioedema hereditario asociado a mutación del gen del plasminógeno.
- **AFs:** Antifibrinolíticos.
- **AGREE II:** Appraisal of Guidelines Research and Evaluation.
- **ANGPT1:** Angiopoyetina 1.
- **ATX:** Ácido tranexámico.
- **βFXII:** FXII beta.
- **BK:** Bradicinina
- **C1:** Fracción 1 del complemento.
- **C1 esterasa C1-INH:** Inhibidor de la C1 esterasa.
- **C1r:** Componente C1r del complemento.
- **C1s:** Componente C1s del complemento.
- **C4:** Fracción 4 del complemento.
- **Cvd:** Calidad de vida.
- **DC:** Documento de consenso.

- **EAACI:** European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
- **EACA:** Ácido épsilon aminocaproico.
- **EC:** Ensayo clínico.
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado.
- **ECA:** Enzima convertidora de angiotensina.
- **FDA:** Food and Drug Administration.
- **FXIa:** Factor XI activado de la coagulación.
- **FXII:** Factor XII de la coagulación.
- **FXIIa:** Factor XII activado de la coagulación.
- **GEAB:** Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicina.
- **GPC:** Guía de Práctica Clínica.
- **GR:** Grado de recomendación.
- **GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations.
- **HAE-QoL:** Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire.
- **HMWK:** Kininógeno de alto peso molecular.
- **HS3ST6:** Heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6.
- **KNG1:** Kininógeno 1.
- **MASP 1 y 2:** Proteasas asociadas a lectinas de unión a manosa.
- **MBL:** Lectina de unión a manosa.
- **MYOF:** Mioferlina.
- **NE:** Nivel de evidencia.
- **PCP:** Profilaxis a corto plazo.
- **PDS:** plasma con solvente o detergente.
- **PFC:** Plasma fresco congelado.
- **phC1INH:** Concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano.
- **Pk:** Calicreína plasmática.
- **Pka:** Calicreína plasmática activada.
- **PLG:** Plasminógeno.
- **PLP:** Profilaxis a largo plazo.
- **ORL:** otorrinolaringología.
- **R1B:** Receptor de la BK tipo 1.
- **R2B:** Receptor de la BK tipo 2.
- **rhC1INH:** C1 inhibidor humano recombinante.
- **rtPA:** Activador del plasminógeno tisular recombinante.
- **tPA:** Activador del plasminógeno tisular.
- **SEAIC:** Asociación Española de Alergología e Inmunología Clínica.
- **SERPIN:** Inhibidores de las proteasas séricas.
- **SERPING1:** Gen responsable del AEH-C1-INH.
- **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guideline Network.
- **UCE:** Urticaria crónica espontánea.
- **UPA:** Activador del plasminógeno tipo uroquinasa.
- **US AEHA MAB:** Consejo científico médico asesor de la asociación de AEH.
- **WAO:** World Allergy Organization.

## RESUMEN

**Introducción:** El angioedema hereditario, una enfermedad genética rara, se caracteriza por episodios de edemas recurrentes e impredecibles en diferentes localizaciones, siendo la vía aérea la de mayor interés por su potencial mortalidad. En ello se basa el concepto de elaborar un plan de tratamiento precoz y de prevención consensuado entre el médico y el paciente que consiga reducir la frecuencia y gravedad de los ataques, mejorando así su calidad de vida.

**Objetivos:** Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre el tratamiento y prevención de los ataques de AEH, para proporcionar información basada en la evidencia sobre el manejo de la enfermedad tanto a los especialistas como a los pacientes.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scopus, con el fin de abarcar Guías de Práctica Clínica sobre el tratamiento y prevención de los ataques del AEH de los últimos 5 años. Tras ello, se aplicó la herramienta Appraisal of Guidelines Research and Evaluation para evaluar el rigor metodológico de los estudios incluidos.

**Resultados:** Finalmente, 4 estudios fueron incorporados a la revisión. El riesgo de sesgo hallado fue bajo en todos los artículos, siendo la media 6.28/7. Los autores de las diferentes guías coinciden en la utilización de pdC1-INH intravenoso, icatibant o ecalantida como primera línea en el manejo del ataque; el pdC1-INH intravenoso o subcutáneo de elección en la profilaxis a largo plazo, siendo los más recientes el lanadelumab y el berotralstat; y el pdC1-INH como profilaxis a corto plazo.

**Conclusión:** El tratamiento y la prevención del AEH es un tema de actualidad. En vista de la gravedad de determinados tipos de angioedema, resulta indispensable estar informado de los recientes avances a fin de llevar a cabo un manejo precoz y, en la medida de lo posible, facilitar a los pacientes la iniciación de las terapias destinadas a solventar el ataque. Los expertos aseguran que la autoadministración aporta multitud de beneficios, y que, por ende, se instruirá encarecidamente a todo paciente en la manera idónea de llevarlo a cabo.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario, Guías de Práctica Clínica, tratamiento, profilaxis, C1-INH, recomendaciones, calidad de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hereditary angioedema, a rare genetic disease, is characterized by episodes of recurrent and unpredictable edemas in different locations, being the airway the most important due to its potential mortality. That is why it is so important to elaborate an early treatment and prevention plan involving both the doctor and patient to reduce the frequency and severity of the attacks, thus improving their quality of life.

**Objectives:** We aimed to perform a systematic review of the scientific literature about the treatment and prevention of AEH attacks, to provide evidence-based information to both specialists and patients on the management of the disease.

**Methods:** A bibliographic search was conducted in PubMed and Scopus to find Clinical Practice Guidelines on the treatment and prevention of AEH attacks published in the last 5 years. The Appraisal of Guidelines Research and Evaluation tool was applied to the included studies to assess their methodological quality.

**Results:** Finally, 4 studies were incorporated into our project. It was found that the risk of bias was low in every article, with a mean of 6.28/7. The authors of the different guidelines agree on the use of intravenous pdC1-INH, icatibant or ecalantide as the first line in the management of the attack; the intravenous or subcutaneous pdC1-INH of choice for long-term prophylaxis, and the more recent lanadelumab and berotralstat; and pdC1-INH for short-term prophylaxis.

**Conclusion:** The treatment and prevention of AEH is a topic of current interest. Considering the severity of certain types of angioedema, it is essential to be informed of recent advances. That will allow to carry out an early management and, whenever possible, facilitate the start of therapies destined to solve the attack. Experts assure that self-administration brings many benefits, and due to that fact every patient should be properly instructed in the best way to conduct it.

**Keywords:** Hereditary angioedema, Clinical Practise Guidelines, treatment, prophylaxis, C1-INH, recommendations, quality of life, self-administration.

## EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** Hereditary angioedema is an autosomal dominant disease that predisposes to suffer from episodes of edema without urticaria in facial, abdominal, and genital area among others. SERPING1 gene mutation is responsible of C1 inhibitor quantitative deficit (also known as AEH-C1-INH type I) and C1 functional deficit (AEH-C1-INH type II). Other mutations such as coagulation factor XII cause AET-nC1-INH type II (AEH without C1-INH deficit). C1-INH is a protease which inhibits several enzymatic cascades that converge in BK synthesis, responsible of liquid extravasation and formation of edemas. The quantitative or functional deficit of C1-INH causes an excessive production of BK leading to angioedema crisis. The onset and location of them is unpredictable, implying a huge emotional burden to the patients. The advances in disease, treatment and prevention knowledge are achieving to improve their quality of life. Furthermore, the possibility of self-administration of treatments has managed to reduce the anxiety and depression that causes not having access to health centers or receiving treatments in time and the uncertainty of attacks. This treatment approach allows to handle the crisis in a much earlier way. It is important for patients to know the multiple triggers for the attacks (dental interventions, stress, infections, etc.) and the integrated and individualized treatment plan that comes from doctor and patient consensus.

**Objectives:** We aimed to conduct a systematic review of scientific literature to find out if it exists updated and evidence-based information about treatment and prevention of AEH crisis. We also wanted to elaborate a document that gathers the current recommendations about disease management to guide specialists in the proper treatment of this patients.

**Methodology:** A bibliographic search was performed between March and April 2022 in Pubmed and Scopus with the objective of finding clinical practice guidelines about the treatment and prevention of AEH attacks published in the last 5 years. We also established several inclusion criteria such as articles in Spanish or English, studies performed with humans and those that were not just a specialists' consensus. We applied to them the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation tool to assess their methodological quality. Finally, a table was elaborated containing the guide title, author name, date of publication, objectives, results, degree of recommendation, level of evidence of each recommendation and risk of bias of every guide.

**Results:** 2282 and 1972 papers were obtained with de bibliographic search in PubMed and Scopus respectively. Inclusion criteria were applied, and the abstracts were read finally including 4 articles. Risk of bias was low in all of them, with a mean of 6.28/7. The authors of every guide agree in the importance of treating all the attacks as soon as possible no matter the location. Moreover, it should be considered a medical emergency if they occur in the airway. Experts suggest the use of intravenous pdC1-INH, rhC1-INH, icatibant or ecalentide as first line in AEH-C1-INH attacks to reduce frequency, severity and duration. For long term prophylaxis they recommend intravenous or subcutaneous pdC1-INH and the recently commercialized lanadelumab and berotralstat. Finally, they also recommend intravenous pdC1-INH as the first line in short term prevention before situations that could act as triggers of attacks. Concerning AH-nC1-INH, pdC1-INH, icatibant, progestin and antifibrinolytics are effective therapies. Additionally, guides recommend the use of pdC1-INH as the drug of choice during pregnancy and breastfeeding, and pdC1-INH or icatibant in pediatric age. With regard to prevention, they recommend using the same methods described above. Every guide strongly encourages specialists to establish an action plan with patients to manage a fast and successful intervention when an angioedema crisis occurs. Experts suggest that disease characteristics as well as patients' burden and preferences should be evaluated in each visit to improve their quality of life.

**Conclusion:** Due to the severity and unpredictability of some types of attacks, it is necessary to be informed of new advances in treatment and prevention so an early and effective management can be performed. Besides, specialists should facilitate patients the implementation of therapies destined to solve angioedema. These treatments should be individualized and adjusted to each patient. Experts assure that self-administration is the most comfortable way to do it and hence every patient or relative should be properly instructed.

## 1. INTRODUCCIÓN

El término angioedema (AE) hace referencia a la inflamación localizada en tejidos subcutáneos y/o submucosos atribuida a la liberación de mediadores vasoactivos como la bradicinina (BK) o la histamina. Estos son los causantes del incremento transitorio de la permeabilidad vascular y, por consiguiente, de la extravasación de líquido al espacio intersticial, dando lugar a un edema local que asienta en las capas profundas de la piel u otros tejidos del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio (1).

Dependiendo del mediador vasoactivo implicado, se han descrito dos grandes grupos de AE, el AE histaminérgico (AE-H) o mediado por histamina, y el **AE bradicinérgico (AE-BK)** o mediado por BK. Por un lado, el AE-H es el más prevalente en la práctica clínica diaria, y está relacionado con la liberación de histamina secundaria a la degranulación de los mastocitos y basófilos, causante del aumento de la permeabilidad vascular. Este a su vez puede estar mediado por IgE, AE alérgico (AE-HA), y no mediado por IgE o AE no alérgico (AE-HnA). Por otro lado, el AE-BK se subdivide en **AE hereditario (AEH)** y AE adquirido (AEA). A su vez, el AEH puede presentar un déficit cuantitativo o cualitativo del inhibidor de la esterasa C1, C1 inhibidor o C1-INH (**AEH-C1-INH**), o no presentarlo, es decir, AE con cifras y función de C1-INH normal (**AEH-nC1-INH**). En las situaciones en las que no identificamos la mutación genética responsable de AE, nos referiremos a AE de causa desconocida (AEH-D). Por su parte, el AEA puede deberse a una ausencia de C1-INH (AEA-C1-INH), estar relacionado con los IECA (AEA-IECA), o ser idiopático (AEA-I) (2).

### 1.1 Fisiopatología del AEH

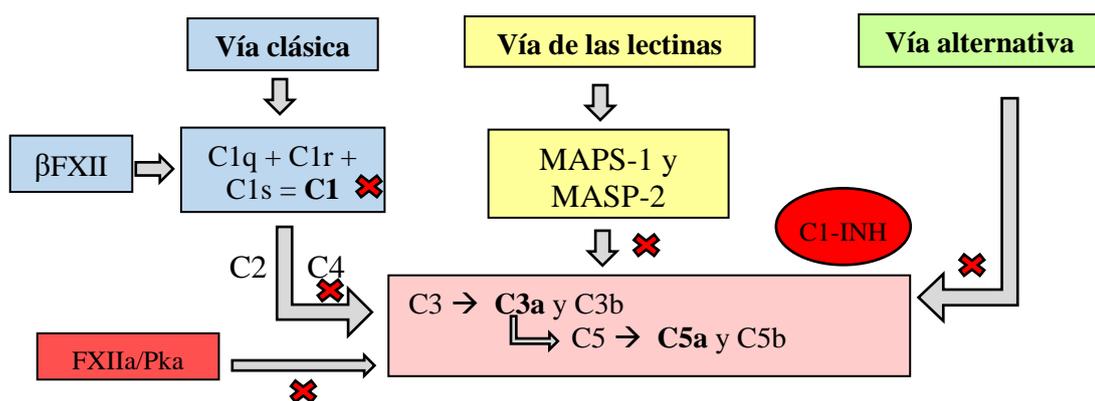
El AEH es una patología monogénica de **herencia autosómica dominante** considerada una **enfermedad rara** (1 por 50.000 habitantes (3)(4), siendo en España la prevalencia mínima de 1.09/100.000) (2). Se caracteriza por el **déficit cuantitativo o cualitativo de C1-INH**, el cual desempeña un papel inhibitorio de reacciones cuyo producto final es la BK. La localización de estos es impredecible y potencialmente mortal en caso de afectar a la vía respiratoria (5).



epiteliales, responsable principal de la extravasación de líquido y formación de edema (9)(10). Cabe puntualizar que la actividad de la BK es transitoria debido a su degradación por la **enzima convertidora de angiotensina** (ECA) principalmente. La ECA, es una metaloproteasa endógena encargada de metabolizarla rápidamente de manera que, al inhibir la enzima por la administración de un IECA, la BK aumentará con la consiguiente aparición del AEA-IECA (11).

Junto a ello, la Pk interviene en la **fibrinólisis** induciendo el paso del plasminógeno a plasmina (*Figura 1*) mediado por el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (UPA) y el activador del plasminógeno tisular (tPA). De esta manera, la plasmina también estimula la activación del FXII, el cual contribuye en los procesos anteriormente comentados (6).

Finalmente, el **sistema del complemento** (*figura 2*) puede activarse por la vía clásica, por la vía de la lectina de unión a manosa (MBL), o por la vía alternativa. Por un lado, la vía clásica se activa con el ensamblaje de C1r, C1s, y C1q para formar el complejo C1, todo ello favorecido por el  $\beta$ FXII que seguidamente activa las proteasas C4 y C2 para que estas finalmente activen a C3; la vía de la lectina se inicia por proteasas asociadas a lectinas de unión a manosa como: MAPS-1 y MASP-2; y la vía alternativa comienza con la activación espontanea de C3. Las tres vías culminan en la activación de **C3 convertasa**, la cual se escinde en C3a y C3b (por su parte, PKa también activa C3). Esta última estimula la escisión de C5 en C5a y C5b, siendo la C5a y la C3a, mediadores de inflamación (7).



**Figura 2:** Cascadas enzimáticas del sistema de complemento que intervienen en la fisiopatología del AEH.

El **C1-INH** es una glicoproteína perteneciente a la familia de inhibidores de las proteasas séricas (SERPIN), concretamente de la serpina, de síntesis fundamentalmente hepática. Ejerce su acción inhibitoria (*cruces rojas*) sobre los cuatro sistemas explicados previamente: el sistema del complemento en el que forma un complejo inhibitor de las proteasas C1r y C1s y de las esterasas MASP-1 y MASP-2; en el sistema de la coagulación donde inhibe factores como la FXIa de la vía intrínseca; además, participa en el sistema de la fibrinólisis inhibiendo el paso de plasminógeno a plasmina; y por último en el sistema de contacto en el que inhibe la activación del FXII y la KP, entre otras.

Así pues, ante una situación desencadenante de AEH en un paciente con la enfermedad (ej. una intervención dentaria), debido al **déficit funcional o cuantitativo de C1-INH**, se produce la **liberación masiva de BK**. Esta, tras unirse a los R2B del endotelio de los vasos, es responsable del aumento de la permeabilidad vascular con la consiguiente salida de líquido al espacio intersticial causante del edema, la inflamación y la liberación de citocinas que inducirán, como ya se ha comentado, la expresión lenta de R1B, hecho que justifica la duración prolongada de los episodios de AEH (6)(9). Finalmente, hay que mencionar que el déficit de C1-INH dará lugar a la activación descontrolada de la vía clásica del complemento, resultando en una excesiva formación de complejo C1, el cual consumirá las proteasas C4 y C2, objetivable con su determinación sérica (6).

## 1.2 AEH-C1-INH

El AEH-C1-INH es la **forma clásica** de presentación de la enfermedad. Se debe a mutaciones de herencia autosómica dominante de uno de los dos alelos del gen C1NH del cromosoma 11, también conocido como gen **SERPING1**, que codifica la proteína C1-INH. En 1967 (*Rosen et al.*) se identificaron dos tipos de AEH (12). El **AEH-C1-INH tipo I** (85% de casos), en la que deleciones, inserciones o sustituciones de uno o varios nucleótidos del gen SERPING1 generan un déficit enzimático cuantitativo de C1-INN; y el **AEH-C1-INH tipo II** (15% de casos) en el que mutaciones puntuales dan lugar a un déficit funcional de C1-INH, es decir, los niveles de C1-INH no se encontrarán disminuidos (2)(13). Estudios genéticos recientes han demostrado que hasta en un 20-25% de los casos de AEH una mutación de novo es la responsable de la enfermedad (4). De este modo, la ausencia de antecedentes familiares de AE no permite descartar el diagnóstico (14).

### 1.3 AEH-nC1-INH

El AEH-nC1-INH se detalla como una variante con concentraciones y función del C1-INH normales, descrito por diversas guías como **AEH tipo III**. Del mismo modo, se relaciona con mutaciones de herencia autosómica dominante, siendo la más conocida la del **FXII** del cromosoma 5, que codifica para el FXII de la coagulación (AEH-FXII) (2). Recientemente se han puntualizado alteraciones en genes del plasminógeno o gen PLG (AEH-PLG), en el gen ANGPT1 o gen de la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1), en el gen del kininógeno 1 o gen KNG1 (AEH-KNG1), en el gen de la mioferlina o gen MYOF (AEH-MYOF), y en el **gen heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6 o gen HS3ST6** (AEH-HS3ST6), los cuales intervienen, de un modo u otro, en el sistema de la Pk (13)(4). Esta última mutación fue descubierta en 2021 (15), y contribuye a biosintetizar heparán sulfato, capaz de facilitar el paso de kininógeno a BK (4).

El **AEH-FXII** se diagnosticó por primera vez en una mujer gestante, lo que sugiere que factores hormonales estrogénicos están relacionados con el inicio o exacerbación de los síntomas. El aporte de estrógenos puede ser exógeno, como la terapia hormonal sustitutiva o la toma de anticonceptivos; o endógeno como el ciclo menstrual o el embarazo. De esta manera, casi la totalidad de pacientes sintomáticos pertenecen al género femenino, mientras que los hombres portadores de la mutación son asintomáticos de forma mayoritaria (> 90%). Este tipo de AEH es menos común que los anteriores y se manifiesta en edades más tardías (2)(16).

### 1.4 Manifestaciones clínicas y pródromos del AEH

En el **AEH-C1-INH** las localizaciones más frecuentes son el **tejido celular subcutáneo** (50%), y submucoso a **nivel del tracto gastrointestinal** (48%), cuya gravedad máxima es alcanzada tras varias horas. La afectación principal del tejido celular subcutáneo tiene lugar a nivel **abdominal** (97% de ataques), en **extremidades** (45%), en **región facial** (1.6%), y genital. Así pues, el síntoma que los pacientes refieren con más frecuencia es el **dolor abdominal** (17)(18).

La localización más grave, y afortunadamente menos frecuente (sin embargo, >50% refiere un episodio a lo largo de su vida) es la **vía respiratoria superior**, apareciendo edema orofaríngeo o edema laríngeo (edema glótico). Este último ocurre en <1% de los casos,

pudiendo evolucionar a obstrucción de la vía aérea y muerte. Por este motivo, el riesgo principal de los pacientes con AEH es la **muerte por asfixia**, sobre todo en aquellos no diagnosticados (tasa de mortalidad del 50% en no diagnosticados), mientras que en los que sí han sido diagnosticados, la causa principal de muerte es el **retraso en el inicio del tratamiento** en el contexto de un ataque agudo (2).

Existen **variaciones evidentes en la frecuencia y gravedad** de la expresión clínica, así como del **curso de la enfermedad**, tanto individualmente en las diversas etapas de la vida, como en los miembros de una misma familia con idéntica mutación (14). El defecto genético del AEH está presente desde el nacimiento, pero los síntomas son poco comunes durante la edad neonatal, pudiendo presentarse en la infancia (2 años), y siendo más frecuentes en **adultos jóvenes**. Aproximadamente, en el 50% de los pacientes con AEH-C1-INH la edad de aparición de los primeros síntomas son los 10 años, aumentando los ataques en frecuencia y gravedad durante la **pubertad**. Cabe puntualizar que a los 20 años, la mayoría de los pacientes han manifestado los primeros síntomas, sin embargo, un pequeño porcentaje puede no referir síntomas nunca (17). Se sabe que el curso tiende a ser más grave en pacientes con un inicio temprano de los síntomas (2)(17).

Por su parte, en el **AEH-nC1-INH** los síntomas suelen comenzar en la adolescencia tardía o primeros años de la edad adulta, siendo el espacio comprendido entre las crisis es más prolongado. Se afecta con mayor frecuencia la región facial, sobre todo, labial, perioral y lingual, pudiendo presentarse el **edema lingual** como síntoma principal. Los ataques gastrointestinales son menos frecuentes en comparación con el AEH-C1-INH (1)(17).

Más del 80% de pacientes con AEH, pocas horas o días antes del ataque refieren **síntomas prodrómicos**. Destaca hormigueo, irritabilidad, cambios bruscos de humor, astenia, dolor muscular, o eritema marginado en tronco y extremidades. En los casos de ataque al sistema gastrointestinal, los pacientes pueden referir náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea (50% de pacientes). Su conocimiento permite implementar estrategias terapéuticas con el fin de adelantarse al ataque y poder mitigar sus efectos potencialmente mortales (2)(19).

### 1.5 Desencadenantes del AEH

La existencia de un desencadenante no es un hecho imprescindible, sin embargo, en el AEH-C1-INH se tiene constancia de ellos en más del 50% de los episodios, siendo los más habituales las **manipulaciones dentarias** y los **procedimientos médicos-quirúrgicos** invasivos. Fármacos como los IECA; tratamientos trombolíticos como la alteplasa, activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA); los traumatismos, las infecciones o el estrés emocional (21-23% de los pacientes con AEH-C1-INH) también están relacionados con el comienzo de los ataques. Como ya se ha comentado, en el AEH-nC1-INH los estrógenos son el factor precipitante más característico (20).

### 1.6 Diagnóstico del AEH

Par llevar a cabo una primera orientación al diagnóstico del AE, es importante conocer las diferencias en la presentación clínica del AE-BK y del AE-H. Por un lado, el AE-H se caracteriza por la rápida aparición (< 6 horas) de hinchazón con habones, prurito y en ocasiones urticaria. El edema no suele afectar a la mucosa gastrointestinal, se resuelve en 24-48 horas, y los factores desencadenantes son fácilmente identificables (p. ej: alimentos, fármacos, etc.). Además, responde bien a antihistamínicos, corticoides y adrenalina. En cuanto al **AE-BK**, concretamente el AEH, consiste en un AE autolimitado que aparece progresivamente, sin prurito, urticaria, ni eritema acompañante, que remite a las 48-72 horas hasta un máximo de 5 días. A diferencia de lo que ocurre en otros tipos de AE, no responde a los fármacos mencionados, por lo que requiere una terapia específica(2)(21).

Es conveniente aclarar la diferencia entre los términos **urticaria y AE**. Por un lado, la urticaria hace referencia a la erupción eritematosa, habonosa, pruriginosa y evanescente (< 24 horas), consecuencia de la afectación de la dermis superficial. Por otro lado, el AE, aparece con motivo de la inflamación de la dermis profunda u otros tejidos como el subcutáneo, entre otros. Ambas patologías aparecen asociadas en enfermedades como el AE-H o la urticaria crónica espontánea (UCE), que consiste en la aparición repetida de ronchas, AE, o ambos durante > 6 semanas, sin desencadenante externo específico (22)(23)(24).

Las características clínicas comentadas, junto con la historia familiar positiva, los síntomas en la infancia, la afectación abdominal recurrente, la ausencia de respuesta a

antihistamínicos, glucocorticoides o epinefrina, y la ausencia de urticaria, son los factores que hacen sospechar el AEH. Todo ello se ha de confirmar mediante estudios de laboratorio (*tabla 1*) basados en los niveles de **C1-INH funcional** y **antigénico**, y **C4**. En AEH-C1-INH tipo I, los niveles cuantitativos y funcionales de C1-INH están por debajo del 50% del nivel de referencia y el C4 también se encuentra disminuido; mientras que en el AEH-C1-INH tipo II, el nivel funcional de C1-INH será < 50%, encontrándose el C1-INH en cantidades normales o elevadas y el C4 bajo; por su parte, el AEH-nC1-INH tendrá los tres valores en niveles normales (25).

Los **niveles de C4** se correlacionan con valores cuantitativos y cualitativos de C1-INH, de modo que constituyen por si solos son buena prueba diagnóstica para el AEH. No obstante, su sensibilidad y especificidad es limitada, mientras que la determinación combinada de los tres parámetros tiene una especificidad del 98% y un valor predictivo negativo del 96% (26).

ANGIOEDEMA	C4	C1-INH	Función C1-INH
AEH-C1-INH tipo I	Bajo	Bajo (<50%)	<50%
AEH-C1-INH tipo II	Bajo	Normal/Aumentado	<50%
AEH-nC1-INH	Normal	Normal	Normal

*Tabla 1: Hallazgos de laboratorio para el diagnóstico de AEH obtenidos de la revisión sistemática de Okan Gülbahar en 2021 (2).*

### 1.7 Tratamiento del AEH

Son numerosos los avances en el campo de la fisiopatología, la genética y en las estrategias terapéuticas del AEH de los últimos años. El motivo que promueve dichos conocimientos es el desarrollo de planes de **tratamiento individualizado** para mejorar la **calidad de vida** (CdV) de los pacientes con esta patología. Debido a la **gravedad de los ataques**, y a la **variabilidad** de estos, se pretende conseguir un **trabajo coordinado** entre los sanitarios de diferentes áreas, los familiares y el propio paciente. El objetivo de este plan es involucrar al individuo en su tratamiento y disminuir la carga que supone dicha condición (27). La terapia consta de varios pilares, **tratamiento del ataque agudo** o **a demanda**, **profilaxis a corto plazo** (PCP) y **profilaxis a largo plazo** (PLP).

### 1.7.1 Tratamiento del ataque agudo del AEH-C1-INH

Las terapias del AEH están basadas en dos objetivos fundamentales: aportar C1-INH con la misma función que el C1-INH endógeno para suplir el déficit cuantitativo o cualitativo; o inhibir las proteasas dianas del C1-INH como la PK, el FXII, el R2B. Al primer grupo pertenecen **concentrado plasmático de C1-INH humano** (pdC1-INH), el **concentrado de C1-INH recombinante humano** (rhC1-INH, Ruconest®), el **plasma fresco congelado** (PFC), y el **plasma con solvente o detergente** (PDS) (27). Mientras que englobadas en el segundo grupo encontramos terapias como **icatibant** (Firazyr®) y la **ecalantida** (Kalbitor®).

Por un lado, el **pdC1-INH** se obtiene separando C1-INH del plasma humano. Su semivida plasmática media es superior a 30 horas (27), y el alivio de los síntomas del ataque agudo tiene lugar a los 30 minutos en comparación con las 13.5 horas del placebo (26). Cabe detallar dos tipos phC1INH disponibles, el **Beriner®** aprobado como administración intravenosa (la única empleada en el tratamiento a demanda) en EE. UU. y Europa para cualquier edad, y solo en EE. UU. en administración subcutánea (Haegarda® o beriner® en España) para  $\geq 12$  años y adultos; y el Cinryze® de administración intravenosa, aprobado para  $\geq 6$  años (17). Como alternativa al pdC1-INH encontramos el **rhC1-INH**, una proteína recombinante humana obtenido tras la introducción del gen *SERPING1* en conejos transgénicos mediante un proceso de purificación, siendo secretada dicha proteasa a través de su leche (26)(27).

El hecho de que el rhC1-INH y el C1-INH humano endógeno tengan diferencias en la glicosilación, 21% y 28% respectivamente, hace que la vida media del primero sea más reducida (3 horas frente a 36 horas del C1-INH). Esta terapia se emplea a demanda en todos los tipos de ataques ya sean adultos, adolescentes o niños de  $\geq 2$  años, no estando aprobado en profilaxis. Su administración es intravenosa, y su perfil de seguridad es favorable, siendo la única contraindicación para su uso la alergia al epitelio del conejo (12).

En cuanto a los antagonistas de la BK, destaca el **icatibant**, un decapeptido sintético de estructura similar a la BK, capaz de bloquear el sitio de unión de esta a su receptor R2 (R2B) (12). Su administración es subcutánea (vida media 1-2 horas), y carece de efectos sistémicos adversos. Sí que se han documentado reacciones locales transitorias leves en el

lugar de la inyección (eritema, roncha, prurito y sensación de ardor), de resolución espontánea en 4-6 horas (12)(27).

Por su parte, la **ecalantida** es un potente inhibidor reversible de la Kp de administración subcutánea, (vida media 2 horas) (12). La inhibición de la actividad de la Kp evita la escisión del Kininógeno en BK, así como la activación del FXIIa, lo que detiene la retroalimentación positiva del proceso (14)(28). El principal problema de seguridad son las reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves como la anafilaxia (12)(27), por lo tanto, no se aprobó la autoadministración por parte del paciente, si no que solo debe ser manejado por un profesional de la salud (26).

El **PFC** y el **PFD** son terapias de segunda línea capaces de reponer el C1-INH deficitario, reservadas para casos en los que no estén disponibles los fármacos comentados con anterioridad. El motivo de ello reside en la creencia de que en dicho plasma hay proteínas como el HMWK con capacidad de consumir el C1-INH acentuando la evolución de la enfermedad (26)(12).

### 1.7.2 Profilaxis a largo plazo del AEH-C1-INH

Por las implicaciones psicológicas, sociales y laborales que conlleva tener AEH, la PLP tiene el objetivo de reducir la carga de enfermedad previniendo el número, la duración y la gravedad de los ataques. Existe una primera línea de tratamiento con **phC1INH intravenoso**, **phC1INH subcutáneo**, el **lanadelumab** (Takhzyro®) o el **berotralstat** (Orladeyo®); y una segunda línea con **andrógenos atenuados** (AA) o **antifibrinolíticos** (AFs) como el ácido tranexámico (ATX, Anchafibrin®) (29).

Un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego (*Waytes et al.*) demostró la eficacia del tratamiento con **pdC1-INH intravenoso** en 6 pacientes (29). Además, para aquellos pacientes con acceso vascular delicado, la administración subcutánea supuso una mejora abismal en el manejo de su enfermedad (30). Es así como surge el **pdC1-INH subcutáneo**. Con esta forma de administración una actividad más reducida de C1-INH con una vida media más larga en comparación con la vía intravenosa (120 horas frente a 62 respectivamente) (31).

Por su parte, el **lanadelumab** es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo IgG1, de cadena ligera  $\kappa$ , capaz de unirse específicamente al sitio activo de la PK libre en plasma o unida al HMWK, y bloquear su actividad enzimática. Su administración es subcutánea y ha demostrado un buen perfil de seguridad y una alta capacidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con AEH (32)(29). El **berotralstat**, un inhibidor oral de la Kp de elevada eficacia fue comercializado en 2021 y aprobado en adultos y pacientes pediátricos de  $\geq 12$  años (33).

Como terapia de segunda línea se encuentran los **AA**, como el danazol (Danatrol®), capaces de aumentar la síntesis de C1-INH gracias a la mejora de la expresión del ARNm, favoreciendo así la transcripción del gen *SERPING1*, y con ello la síntesis hepática de C1-INH (12). La posibilidad de **administración oral** hace que el tratamiento sea mucho más sencillo (12). La gran limitación de esta terapia son sus **efectos secundarios**: virilización y alteraciones menstruales, hirsutismo y pérdida de la libido, cambios de humor, acné, ganancia de peso, modificación de los factores de riesgo cardiovascular, elevación de las enzimas hepáticas (26)(29), y riesgo de carcinoma o adenoma hepatocelular (34). Así pues, estos agentes están desaconsejados en mujeres en edad fértil, embarazadas, lactantes y durante la infancia (no antes del estadio V de Tanner (12)) por ser perjudiciales en el crecimiento (29)(32).

En cuanto a los **AFs** como el TXA y su análogo, el ácido épsilo aminocaproico (EACA) han sido empleados en la PLP por ser capaces de inhibir la conversión de plasminógeno en plasmina evitando así la estimulación del FXII (12). Además, los AFs disminuyen el consumo periférico de C1-INH (29). Pese a no estar exentos de efectos secundarios como dolor y debilidad muscular con elevación de las CPK, y molestias gastrointestinales tales como diarrea, náuseas y vómitos, gozan de un buen perfil de tolerabilidad. Así pues, en la edad pediátrica y embarazadas se prefiere recurrir a ellos (29).

### 1.7.3 Profilaxis a corto plazo del AEH-C1-INH

La PCP tiene el objetivo de prevenir la aparición de una crisis de AE ante desencadenantes de la enfermedad como **procedimientos médico-quirúrgicos, manipulaciones de la vía respiratoria superior** como intervenciones dentales,

**infecciones, traumatismos,** acontecimientos vitales estresantes, como exámenes, separación o pérdida, etc. (29).

Los investigadores apuntan que el **Cinryze** está autorizado dentro de las primeras 24 horas posteriores al procedimiento, y el **Beriner** dentro de las primeras 6 horas. Hay datos retrospectivos disponibles sobre la eficacia de C1-INH (*Grant et al.*), los cuales mostraron que tras la administración de 1000 UI de C1-INH dentro de las primeras 24 horas del procedimiento, únicamente el 2% de 91 sujetos refirieron ataques de AE (29). Otras fuentes postulan que el phC1INH seis horas antes es la pauta más recomendada, y, en el caso de no estar disponible, o si la intervención es de bajo riesgo (ej. limpieza dental), se podría plantear la administración de **AA**, quedando como paso final la administración de **PFC** (14)(17).

Junto a todo ello, se considera una medida preventiva **informar y educar** al paciente de los posibles factores desencadenantes, y trabajar conjuntamente en herramientas para hacer frente a situaciones estresantes que pueden favorecer las crisis (35). De esta forma se consigue confianza en la toma de decisiones y el empoderamiento del paciente (36).

#### **1.7.4 Tratamiento del AEH-nC1-INH**

En el AEH-FXII son evidentes las influencias hormonales, por lo que la **prevención** evitando el uso de estrógenos exógenos o fármacos con acción estrogénica, constituye el primer paso en el tratamiento de pacientes con AEH-nC1-INH.

Clínicamente, es muy similar al AEH-C1-INH, por lo que, pese a no existir suficientes estudios sobre su tratamiento, por analogía, se suelen emplear los **mismos fármacos** anteriormente comentados: el **pdC1-IN**, **icatibant** y **ecalantida** como tratamiento del ataque agudo y, como PLP el pdC1-INH, AA, ATX, siendo más eficaces en este subtipo de la enfermedad (30). Además, como PLP también puede emplearse la **progestina** o píldora de progestágenos, consensuado con ginecólogos y endocrinólogos (29). Se ha visto que esta última ha favorecido el manejo de mujeres con AEH-nC1-INH, debido a que el factor hormonal está altamente relacionado. Cabe añadir que los progestágenos suelen ser mejor tolerados que los AA, no obstante, su eficacia es inferior a la de estos y al C1-INH (29). Finalmente, se podría recurrir al lanadelumab como PLP en pacientes con AEH-nC1-INH, en los casos en que estos fármacos hayan fallado (17).

## 1.8 Valoración de la calidad de vida en pacientes con AEH

Evaluar la carga de enfermedad es útil para analizar los beneficios de los tratamientos existentes y plantear objetivos de mejora. Como es sabido, la **actividad de la enfermedad** puede ir cambiando a lo largo del tiempo, por lo que es importante que los pacientes documenten los ataques a través de cuestionarios **validados individualizados** (*anexo 1*), así como la **carga de enfermedad** (35).

Como herramientas para evaluar la actividad de la enfermedad y el impacto en la calidad de vida encontramos el **Angioedema Activity Score (AAS)**, **Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)** y **Angioedema Control Test (AECT)**.

Por un lado, la **herramienta AAS** es un registro de la actividad del AE durante cuatro semanas. El paciente ha de contestar cinco preguntas sobre el episodio una vez al día y de forma retrospectiva, a fin de valorar la franja horaria, la intensidad de las molestias, el impacto en las actividades diarias, el grado de deterioro estético, y la gravedad general percibida. Los datos recopilados se combinarán para obtener una medida de la actividad de la enfermedad. En cuanto al **AECT**, consiste en cuatro preguntas que evalúan el estado de salud actual del paciente. Se analiza la frecuencia, la afectación de las actividades cotidianas, y el control de la enfermedad conseguido con el tratamiento, en las últimas cuatro semanas. Por su parte, el **AE-QoL** consta de 17 elementos relacionados con la calidad de vida del paciente: actividad física, ocio, alimentación, concentración, entre otros, evaluados durante las 4 semanas anteriores (35).

Todo lo anteriormente expuesto refleja la importancia de un **diagnóstico precoz**, así como el impacto que tiene la enfermedad en la vida de los pacientes. Esto ha impulsado el avance en las opciones terapéuticas encaminados a **mejorar la calidad de vida** de los pacientes y sus familiares (6). Por todo ello se elabora el presente trabajo basado en una revisión sistemática de las recomendaciones existentes sobre el manejo del AEH, que busca guiar las decisiones clínicas de los profesionales en su práctica clínica diaria.

## **2. OBJETIVOS**

La elaboración del presente trabajo pretende llevar a cabo los objetivos expuestos a continuación:

### **1. OBJETIVOS PRIMARIOS**

- Recoger las recomendaciones existentes en las Guías de práctica clínica (GPC) de los últimos 5 años sobre el tratamiento y la prevención del AEH.
- Conocer el nivel de evidencia y el grado de recomendación de las pautas propuestas por los autores de las GPC para el manejo de pacientes con AEH.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar los aspectos relevantes y característicos de cada tipo de AEH, así como los pasos a seguir para el correcto diagnóstico de la enfermedad.
- Concretar los diferentes actos terapéuticos que se deben llevar a cabo para cubrir el tratamiento del AEH (tratamiento del ataque agudo, y la terapia preventiva a corto y largo plazo).
- Conocer los posibles desencadenantes de los ataques de AE para poder guiar la prevención óptima de las crisis.
- Determinar la gravedad de los ataques y la repercusión de estos en la población, justificando de esta forma la elaboración un trabajo que guíe a los profesionales en el correcto manejo del paciente, buscando mejorar su calidad de vida.
- Finalmente, este estudio proporcionará información actualizada y de calidad para la actuación ante un caso de AEH en el Hospital General Universitario de Castellón.

### **3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

En primer lugar, se realizó una búsqueda general con el fin de obtener mayor conocimiento acerca de la enfermedad, su fisiopatología, clasificación y tratamiento. Se plantearon las siguientes preguntas clínicas con el fin de orientar la búsqueda bibliográfica que pretende cumplir los objetivos previamente expuestos:

- ¿Existen situaciones que favorecen la aparición de edemas?, ¿Podemos prevenirlas?
- ¿Qué fármacos se emplean como primera y segunda línea en el tratamiento a demanda de un ataque?
- ¿Existe la posibilidad de elaborar un plan de prevención a largo plazo?
- ¿Hay evidencia científica que respalde el tratamiento y la prevención del AEH?
- ¿Qué avances han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes con AEH?

### **4. JUSTIFICACION DE LA REVISIÓN**

Por ser el AEH una enfermedad potencialmente mortal, es imprescindible que especialistas de diferentes áreas médicas sean conocedores del plan de actuación ante una crisis de AE. En los últimos años, han sido múltiples los avances en fármacos capaces de frenar la progresión y reducir la gravedad del ataque, así como disminuir el número de eventos a los que se enfrentan pacientes.

El contar con especialistas actualizados en el manejo del AEH capaces de proporcionar fármacos que controlen la enfermedad, es un factor que mejora la calidad de vida de los pacientes. Este último aspecto es hacia donde cada vez más se dirigen las GPC publicadas en los últimos años.

Es por esto por lo que el presente trabajo pretende realizar una revisión de la evidencia científica sobre las últimas GPC, para crear un documento actualizado que sirva de apoyo a los especialistas que trabajan con pacientes con AEH, o que lo harán en algún momento de su carrera profesional.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se detalla la estrategia de búsqueda seguida para la identificación de los diferentes artículos, además de los criterios de inclusión y exclusión establecidos para llegar a la selección final de los que se incluyeron en el trabajo.

### 5.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para dar respuesta al objetivo de este trabajo se llevó a cabo desde noviembre de 2021 hasta abril de 2022, una revisión bibliográfica de artículos científicos del ámbito de ciencias de la salud. Los **criterios de inclusión** comunes a todas las búsquedas realizadas en las distintas fuentes bibliográficas fueron:

- Guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica sobre el tratamiento del ataque agudo del angioedema hereditario y la prevención de las crisis.
- Fecha de publicación de los últimos 5 años.
- Que los estudios se hayan realizado únicamente en humanos.
- Texto publicado en inglés o español.
- Centrados en el tratamiento y prevención del AEH.

Aquellas publicaciones que no cumplieron los criterios mencionados fueron excluidas del estudio. Por último, hay que añadir que, los documentos de consenso, por no estar basados en la evidencia científica, también serán excluidos de la revisión.

### 5.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#### 5.2.1 Términos de búsqueda

Los términos utilizados para las búsquedas fueron: “*angioedema hereditario*”, “*hereditary angioedema*”, “*therapy*”, “*therapeutics*”, “*drugs*”, “*treatment*”, “*prevention*”, “*control*”, “*long term treatment*”, “*short term treatment*”, “*long-term care*”, “*short-term care*”.

### 5.2.2 Fuentes bibliográficas

Durante el mes de noviembre de 2021, se revisó la literatura existente sobre el AEH a fin de familiarizarse con la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. Para ello, se centró la atención en diferentes instituciones de referencia sobre el tema en cuestión, con la intención a su vez de obtener las GPC que pudiesen ser incluidas en el presente trabajo.

Por un lado, se accedió a la **EAACI** (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) con el término “*therapy hereditary angioedema*”, y los cuatro resultados obtenidos consistían en e-posters y webcasts, por lo que se decidió aprovechar esta información para trabajar en los antecedentes de la enfermedad a estudio.

Por otro lado, se revisó la información existente en la **SEAIC** (Asociación Española de Alergología e Inmunología Clínica) y en el **GEAB** (Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicininina). Además, se accedió a la **AEDAF** (Asociación Española de Angioedema Familiar), entre otras páginas, con el fin de indagar en los aspectos del tema tratar.

Seguidamente se recurrió a fuentes de información con validez clínica y aplicabilidad tales como:

- **Proyecto Guía Salud.** Se ha realizado una búsqueda de GPC bajo los términos “*tratamiento angioedema hereditario*”, pero no se han encontrado resultados.
- **SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) y National Guidelines Clearinghouse.** Con el término “*treatment hereditary angioedema*”, tampoco se ha obtenido ningún estudio.

Más adelante, para la obtención de documentos relacionados con el tratamiento del AEH, desde marzo de 2022 hasta abril de ese mismo año, se realizó una búsqueda de artículos científicos en la base de datos de **PubMed** (tabla 2). En primer lugar, se seleccionaron las palabras clave que fueron incluidas en la búsqueda: “*hereditary angioedema*” y “*treatment*” (paso 1), especificando que podrían incluirse textos en los que dichas palabras aparecieran en el título o en el abstract ([*Title/Abstract*]), así como artículos cuyo tema principal fuese el AEH ([*MeSH Major Topic*]). Con la finalidad de abarcar el máximo número de artículos relacionados con el tema de interés, se decidió añadir mediante el operador booleano OR, sinónimos del término “*treatment*” (paso 2): “*drugs*”,

“therapeutics” “long term treatment”, “short term treatment”, “short-term care” y “long-term care”. Con este acto no se consiguió recoger más artículos, por lo que se procedió a añadir términos MeSH (*paso 3*), hecho que tampoco modificó el resultado como se puede apreciar en la tabla.

	Búsqueda	Result.
1	((Hereditary angioedema) OR (Hereditary angioedema [MeSH Major Topic])) OR (Hereditary angioedema [Title/Abstract])) AND (treatment))	2.059
2	((Hereditary angioedema) OR (Hereditary angioedema [MeSH Major Topic]) OR (Hereditary angioedema [Title/Abstract])) AND ((treatment) OR (drugs) OR (therapy) OR (treatments) OR (therapeutics) OR (prevention) OR (control) OR (long term treatment) OR (short term treatment) OR (long-term care) OR (short-term care))	2.282
3	((Hereditary angioedema) OR (Hereditary angioedema [MeSH Major Topic]) OR (Hereditary angioedema [Title/Abstract])) AND ((treatment) OR (drugs) OR (therapy) OR (treatments) OR (therapeutics) OR (prevention) OR (control) OR (long term treatment) OR (short term treatment) OR (long-term care) OR (short-term care) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (treatment[MeSH Terms]) OR (prevention and control[MeSH Terms]) OR (therapy[MeSH Subheading]))	2.282

**Tabla 2:** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed para estudios sobre el tratamiento y prevención del AEH.

Para agrupar la mayor evidencia científica sobre el tema a tratar, se empleó la siguiente estrategia de búsqueda en la base de datos **Scopus**: “TITLE-ABS-KEY (therapy OR treatment OR drugs AND hereditary AND angioedema)”, con lo que se obtuvo 1.972 artículos.

Finalmente, se buscó en **Cochrane Library** con los términos “hereditary angioedema treatment in Title Abstract Keyword OR hereditary angioedema therapy in Title Abstract Keyword OR hereditary angioedema drugs in Title Abstract Keyword OR hereditary angioedema therapeutics in Title Abstract Keyword”, se llegó a 374 resultados. No obstante, como ninguno de ellos estaba incluido en el grupo de GPC, la búsqueda no fue incluida en el trabajo.

### 5.3 EXTRACCIÓN DE DATOS

Los artículos seleccionados fueron sometidos a una lectura crítica que permitió la extracción de los datos más relevantes y la consiguiente elaboración de una tabla estandarizada situada al final del documento (*tabla 4*). Las características analizadas fueron:

- Título del estudio.
- Autor principal, fecha de publicación y país de desarrollo de estudio.
- Tipo de estudio.
- Objetivos del estudio.
- Resultados
- Niveles de evidencia científica y grados de recomendación.
- Riesgo de sesgo.

### 5.4 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGOS

Para llevar a cabo el presente trabajo de una forma fiable es importante tener confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de los estudios incluidos han sido resueltos de forma adecuada y que las recomendaciones son válidas interna y externamente, pudiendo, por tanto, ser puestas en práctica.

Para la valoración del **rigor metodológico** de las GPC incluidas en el presente trabajo se decidió utilizar *el Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II)* (37), una herramienta para la evaluación crítica integral de la calidad de las GPC (*anexo 2*), que ha permitido conocer la transparencia con la cual se han elaborados los estudios incluidos en el presente trabajo. La herramienta consta 23 ítems incluidos en 6 dominios de calidad, con una puntuación mínima de 1 (*muy en desacuerdo*) y máxima de 7 (*muy de acuerdo*). Seguidamente, se obtuvo las puntuaciones de los dominios a través de la siguiente fórmula basada en los resultados de cada ítem:

$$\frac{\text{Puntuación obtenida} - \text{Puntuación mínima posible}}{\text{Puntuación máxima posible} - \text{Puntuación mínima posible}} = \%$$

El último paso propuesto por la herramienta AGREE II fue dar una puntuación subjetiva del 1-7 que representase la **calidad global** de la CPG. Debido a que esta herramienta permitía una interpretación personal de estas calificaciones por parte de los usuarios, se decidió idear un sistema que permitiese unificar la calificación de las diferentes GPC. En primer lugar, se calculó la media de los porcentajes de los dominios, para posteriormente convertir ese valor en una puntuación del 1-7 mediante una regla de tres. De esta manera se consiguió más exactitud y fiabilidad en la evaluación del rigor metodológico de cada GPC. Finalmente, se optó por clasificar este resultado en **riesgo bajo** (puntuación 6-7), **moderado** (puntuación 3-4-5) o **alto** (puntuación 1-2) de sesgos. La correspondencia de la puntuación y el riesgo de sesgos tampoco ha sido incluida en la herramienta empleada, sino que constituye un método propio para poder aportar un valor de referencia fácilmente comprensible a los lectores del presente trabajo.

Finalmente, cabe añadir que el nivel de evidencia y el grado de recomendación ha sido calculado de cada recomendación por parte de los autores de las GPC.

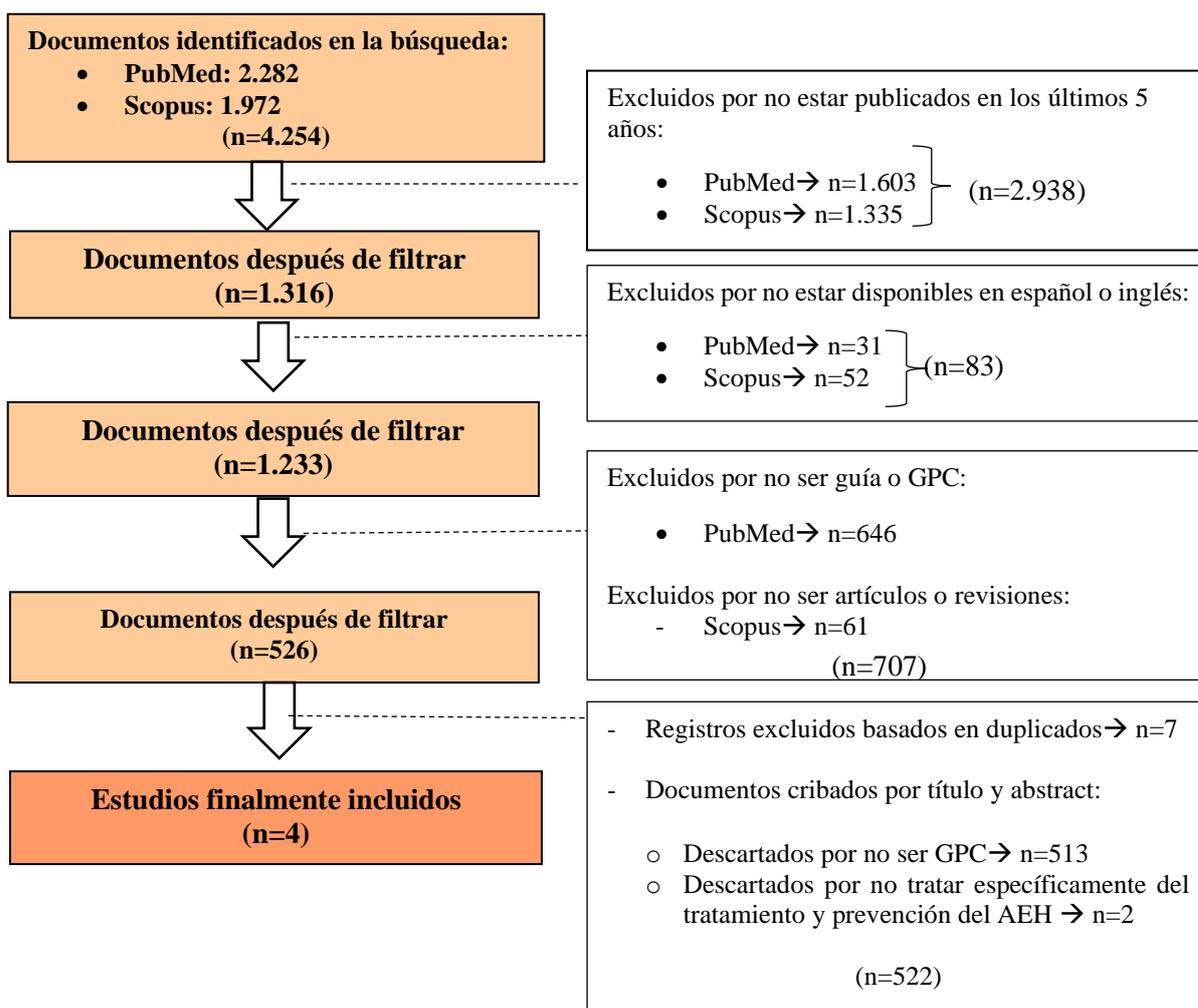
## **6. RESULTADOS**

### **6.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE LA BÚSQUEDA**

Tras introducir en las 3 bases de datos los términos y palabras clave descritos en el *apartado 5.2.1* resultaron un total de **4.254** artículos. Como se puede apreciar en el diagrama de flujo (*figura 3*), a estos resultados se les aplicó los filtros que permitían delimitar los artículos en base a nuestros objetivos.

En primer lugar, se seleccionó el criterio de la fecha de publicación, limitando la búsqueda a aquellos artículos publicados desde 2017 a 2022 obteniendo 1.316 artículos. Posteriormente, se acotó la búsqueda a aquellos artículos publicados en español o inglés quedando 1.233 documentos, así como a los que cumplen con el tipo de estudio acordado para el trabajo, guías o GPC, obteniendo 917 artículos. Cabe puntualizar que en la base de datos Scopus no existe la posibilidad de filtrar por GPC, por lo que, se decidió descartar todos los documentos que no fuesen “*article*” o “*review*” (61 artículos), para posteriormente de forma manual suprimir todos aquellos trabajos que no fuesen GPC. Si a los 1.233 le restamos los 707 descartados quedan 526 resultados.

Tras ello, los artículos restantes pasarán un proceso de detección de duplicados en la aplicación Mendeley Desktop, descartándose 7 por este motivo. A continuación, se procedió a la lectura del título y el abstract de cada uno de ellos con el objetivo de desechar aquellos que no fuesen GPC (513 artículos). Con estos dos últimos pasos se consiguió descartar 520 artículos. Finalmente, estos 6 documentos fueron sometidos a una lectura crítica descartándose 2 de ellos por no tratar únicamente del tratamiento del AEH. Así pues, la búsqueda final se compone, de esta forma, de **4 artículos** que fueron incluidos en la revisión.



*Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de GPC sobre el tratamiento y prevención del AEH: identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.*

## 6.2 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS

Los cuatro estudios finalmente incluidos mediante el proceso anteriormente descrito corresponden a **GPC sobre el tratamiento y prevención del AEH**.

Cabe puntualizar que, al ser la muestra de todas las GPC cualquier paciente con AEH, no se ha descrito este aspecto en la tabla. Además, con el objetivo de facilitar la comprensión y aportar comodidad, únicamente se han anotado las recomendaciones que han supuesto una novedad respecto a las anteriores GPC o aquellas que contienen datos muy relevantes en el manejo de pacientes con AEH señalado con un sombreado en amarillo.

Respecto a la evaluación del riesgo de sesgo podemos observar en la tabla que recoge las características de los resultados, como la totalidad de los estudios abarcados en el trabajo tienen un **riesgo bajo de sesgos**, obteniéndose una media de 6.28/7, es decir, bajo riesgo.

## 6.3 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

*Maurer et al.* en colaboración con la Organización Mundial de Alergia (WAO, *World Allergy Organization*) y la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), publicaron una actualización en 2018 (14) de la GPC de *Craig et al.* de 2012, y otra este año 2022 (4). En ellas se evaluó el nivel de evidencia de la literatura consultada a través del sistema A, B, C, y D obtenido de la herramienta AGREE II (*anexo 3*) (37), y el grado de recomendación con el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (*anexo 3*) (38). Además, se detalla lo que los expertos quieren expresar al decir “recomendamos” o “sugerimos” la dar una recomendación (*anexo 3*). Cabe puntualizar que, debido a la pandemia por el SARS-CoV-2, en la GPC de 2022 se empleó el **proceso DELPHI** en lugar de una conferencia como en las guías previas. Este proceso online es un enfoque validado cuyo objetivo es evaluar al grupo de opinión a través de cuestiones que se han de responder desde el anonimato(4).

En 2019 se publicó la GPC de *Betschel et al.* (28) favorecida por la Red Canadiense de AEH, y por la participación de científicos internacionales. Consiste en una actualización de su propia GPC de 2014, motivada por la carencia de una atención óptima y uniforme para los pacientes con AEH. En ella, se evaluó el nivel de evidencia a través del sistema alta/moderada/baja/muy baja evidencia o consenso (*anexo 3*), y el grado de recomendación a través del sistema GRADE (*anexo 3*) (38).

No es hasta un año después cuando *Busse et al.* (17) publican una GPC en 2020 a partir de la información actualizada del DC del consejo científico médico asesor de la asociación de AEH (US AEHA MAB) en 2013 (*Zuraw et al.*). En la guía actual, los autores emplean el sistema de alta/moderada/baja evidencia adaptado del sistema GRADE (38), y esta misma herramienta para los grados de recomendación (*anexo 3*).

A continuación, se exponen los resultados del análisis de las 4 GPC para cumplir con los objetivos de nuestro trabajo.

### **Tratamiento del ataque agudo**

Respecto a la GPC de 2012 en la que se recomendaba tratar los ataques que produzcan debilidad o disfunción y/o afecten a la cara, cuello o abdomen, *Maurer et al.* dan un paso más en las GPC de 2018 y 2022. Estos recomiendan administrar tratamiento a **todos los ataques** (N.º 4. NE: D, 98% de acuerdo), sin especificar localización, **tan pronto como sea posible** (N.º 6. NE: B, 100% de acuerdo), con el fin de, según reflejan *Betschel et al.* (28), reducir la **morbilidad y mortalidad** (N.º 11. NE: moderado/consenso respectivamente, GR: fuerte, 100% de acuerdo). Un año antes, *Busse et al.* (17), coincidiendo con el DC de 2013 de *Zuraw et al.*, crearon una recomendación en la que ya incluían **cualquier ataque, independientemente de la localización** (3A. NE: alta para AEH-C1-INH y baja para AEH-nC1-INH, GR: fuerte).

Todas las GPC coinciden en lo que *Maurer et al.* (4) recomiendan, y es que, ante cualquier edema que afecte a la **vía aérea es obligatorio dar tratamiento** (N.º 5. NE: C, 100% de acuerdo), siendo esta situación considerada por *Betschel et al.* (28) una **urgencia médica** (N.º 12. NE: baja, GR: fuerte, 100% de acuerdo). Además, estos últimos autores recomiendan utilizar un **tratamiento eficaz**, es decir, con un grado de evidencia alta, para el **ataque agudo de AEH** capaz de **reducir su duración y gravedad** (N.º 3. NE: alta, GR: fuerte, 100% de acuerdo).

El número cada vez mayor de estudios que respaldan el tratamiento del ataque agudo de AEH, permite que, como comentábamos, esté basado en un nivel alto de evidencia. Para llevarlo a cabo se dispone de múltiples alternativas entre las que destacan por un lado las de administración intravenosa, el pdC1-INH y el rhC1-INH, y, por otro lado, las de administración subcutánea como el icatibant y la ecalantida.

*Maurer et al.* (4) proponen como **tratamiento de primera línea del ataque agudo** el **C1-INH intravenoso**, ya sea pdC1-INH o rhC1-INH, el **icatibant**, y la **ecalantida** (N.º 7. NE: A, 96% de acuerdo). Además, en 2020, *Busse et al.* (17) crean una recomendación en la que dicen que todos los pacientes deben tener **fácil acceso al tratamiento a demanda**, y siempre que sea posible, a los fármacos de primera línea aprobados por la Asociación de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) recientemente comentados (3A. NE: alta para AEH-C1-INH y baja para AEH-nC1-INH, GR: fuerte). Junto a ello, *Maurer et al.* (4) recomiendan que todos los pacientes deben tener un **plan de acción** (N.º 23. NE: D, 98% de acuerdo) y **medicamentos disponibles** para tratar un ataque (N.º 9. NE: D, GR: fuerte, 100% de acuerdo).

En la GPC de *Betschel et al.* (28) explicaron más detenidamente cada fármaco disponible, elaborando una recomendación para cada uno de ellos. Cabe añadir que, para una mayor fiabilidad y credibilidad de los resultados, toda la información se ha comparado y completado con las GPC de 2018, 2020 y 2022.

Los autores mencionados recomiendan el empleo de **pdC1-INH intravenoso para el ataque agudo** (N.º 4. NE: alta, GR: fuerte, 100% de acuerdo) puesto que ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en los ataques de AEH tipo I y II en adultos y niños (*Craig et al.*). Así mismo, *Betschel et al.* (28) en su guía recomiendan el empleo de **rhC1-INH** (N.º 7. NE: alta, GR: fuerte, 96.77% de acuerdo), puesto que ha demostrado eficacia en el manejo de adolescentes y adultos.

Respecto al **icatibant**, recomendado como **tratamiento eficaz de la crisis de AE** (N.º 5. NE: alta, GR: fuerte, 100% de acuerdo), ha de ser administrado como única inyección subcutánea. Fue aprobado en EE. UU. para  $\geq 18$  años y en Europa para  $\geq 2$  años (39) puesto que su seguridad y la tolerabilidad son buenas. Existe un 97% de pacientes que experimentan dolor local, hinchazón y eritema en el lugar de la inyección (28). No obstante, no se han asociado reacciones alérgicas al fármaco (4).

Otra recomendación dada por los expertos es el empleo de la **ecalantida** (N.º 6. NE: alta, GR: fuerte, 96.77% de acuerdo), no comercializado en Europa. Se ha demostrado su eficacia en adolescentes de  $\geq 12$  años y adultos con AEH tipo I y II (*Schneider et al.*). Los autores postulan que se han descrito reacciones de hipersensibilidad en el 3-4%, de las cuales el 50% han podido ser reacciones anafilácticas. Por este motivo, el fármaco solo será

**administrado por un médico**, y en un espacio que permita la rápida actuación en caso de complicaciones (28)(4).

Todos los expertos coinciden en la recomendación que *Betschel et al.* (28) recogieron en su guía, el PFC podría ser **empleado** para el ataque agudo **cuando otras terapias recomendadas no estén disponibles** (N.º 10. NE: baja, GR: fuerte, 100% de acuerdo). Esto se debe principalmente a dos motivos, por un lado, el PFC contiene sustratos potencialmente capaces de generar BK, empeorando de esta manera los ataques de AE y, por otro lado, puede haber un retraso de unas 24 horas en la obtención del mismo, hecho que impediría la actuación precoz ante una crisis (28). Más concretamente, *Maurer et al.* (4) postula que en situaciones en las que no fuese posible acceder a la primera línea se recurrirá primero a PDS y después a PFC.

Por su parte, *Betschel et al.*(28) postulan que **ni los AA, ni los AFs han demostrado ser eficaces** en el tratamiento del ataque agudo de AEH, por lo que **no deberían utilizarse** (N.º 8. NE: baja, GR: fuerte, 96.97% de acuerdo y N.º 9. NE: baja, GR: fuerte, 96.97% de acuerdo, respectivamente).

### **Profilaxis a largo plazo (PLP)**

Como ya comentamos en los antecedentes del AEH, y como encontramos recogido en la GPC de *Betschel et al.* (28), la PLP es el tratamiento de mantenimiento llevado a cabo con el propósito de **reducir la frecuencia, gravedad y duración** de los ataques de AE (N.º 25. NE: alto, GR: fuerte, 96.67% de acuerdo), sobre todo cuando el tratamiento a demanda no resulta ser suficiente. *Maurer et al.* (4) en su GPC recomiendan que el objetivo de la PLP no ha de ser únicamente lograr el control total de la enfermedad, sino también **normalizar la vida del paciente** (N.º 13. NE: D, 100% de acuerdo). Junto a ello, estos mismos autores recomiendan que **evaluar en cada visita** la actividad de la enfermedad, la carga y el control de esta, así como las preferencias del paciente puesto que estas pueden verse modificadas (N.º 14. NE: D, 98% de acuerdo).

No obstante, es importante explicar al paciente que la PLP no elimina la posibilidad de padecer un nuevo ataque ante determinadas circunstancias, por lo que, como *Betschel et al.* (28) recomiendan, siempre se ha de tener **acceso inmediato a fármacos a demanda** y

un **plan claro de actuación** consensuado entre el médico y el paciente, incluso llevando PLP (N.º 31. NE: consenso, GR: fuerte, 100% de acuerdo).

Respecto a las opciones para la PLP del AEH, hablaremos de fármacos de primera línea, como el pdC1-INH intravenoso, el pdC1-INH subcutáneo, o el lanadelumab o berotralstat; y de segunda línea encontramos los AA y el los AFs.

En su GPC, *Betschel et al.* (28) recomiendan el **pdC1-INH intravenoso** como tratamiento eficaz para la PLP en el AEH-C1-INH tipo I y II (N.º 26. NE: alto, GR: fuerte, 100% de acuerdo). Además, *Maurer et al.* (4) lo recomienda como fármaco de **primera línea** (N.º 15. NE: A, 87% de acuerdo). Esta vía de administración a largo plazo podría favorecer el desgaste de los vasos, hecho que ha requerido en muchas ocasiones la colocación de un catéter en paciente con mala calidad de estos, entre otros motivos. Como esta medida constituye una fuente de infecciones y posible trombosis, con el paso del tiempo se ha potenciado el desarrollo de la administración **subcutánea**, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es una alternativa bastante bien tolerada, que proporciona concentraciones plasmáticas más estables en comparación con la vía intravenosa, y con ello un mejor control de los síntomas (4). Esto se ha demostrado en un estudio (*Longhurst et al.*) incluido en la GPC de *Betschel et al.* y también en la de *Maurer et al.*, en el que dosis de 60 UI/Kg durante 16 semanas redujeron la tasa de ataques en un 95%.

En cuanto al lanadelumab, un anticuerpo monoclonal subcutáneo inhibidor de la PK, es recomendado ya desde 2019. Debido a que tarda una media de 70 días en alcanzar una concentración estacionaria, no sería útil en el tratamiento a demanda. Así pues, *Betschel et al.* (28) recomiendan el **lanadelumab** como terapia eficaz en la **PLP del AEH-C1-INH tipo I y II** (N.º 27. NE: alto, GR: fuerte, 92.5% de acuerdo) y, como dato más actualizado, *Maurer et al.* en su GPC de 2022 formalizan la recomendación de emplear **lanadelumab** como **PLP de primera línea** (N.º 16. NE: A, GR: fuerte, 89% de acuerdo). Ocurre lo mismo con el pdC1-INH subcutáneo, su retraso en alcanzar el estado estacionario terapéutico no lo hace apto para el tratamiento agudo. Así pues, siguiendo con lo comentado anteriormente, los expertos recomiendan el empleo de **pdC1-INH subcutáneo** o **lanadelumab subcutáneo** como tratamiento de **primera línea en la PLP** en pacientes con AEH-C1-INH tipos I y II (N.º 28. NE: consenso, GR: fuerte, 97.37% de acuerdo) (28).

En la última GPC de 2022, *Maurer et al.* (4) introducen el **berotralstat**, un inhibidor de la Kp considerado fármaco de **primera línea en la PLP** del AEH por su elevada eficacia

y por ser de administración oral (N.º 17. NE: A, 81% de acuerdo) para > 12 años. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor abdominal, vómitos y diarrea.

Al contrario de lo que ocurría hasta la fecha, donde AA (danazol) y los AFs (ATX) eran considerados como tratamientos de elección para la PLP, ya en la actualización de 2018 *Maurer et al.* (14) recomendaron que **los AA** eran de **segunda línea en la PLP** (N.º 11. NE: C, GR: débil, 50-75% de acuerdo), y no contemplan el ATX para este fin. Un año más tarde *Betschel et al.* (28) crean una recomendación en la que afirman que **los AA** son considerados **eficaces en algunos pacientes con AEH-C1-INH** (N.º 30. NE: moderado, GR: fuerte, 90.32% de acuerdo), sin embargo, **no** se deberían emplear como tratamiento de **primera línea en la PLP** (N.º 29. NE: consenso, GR: fuerte, 88.89% de acuerdo). Además, un ensayo aleatorizado controlado con placebo (*Sheffer et al.*) ha reflejado el beneficio del ATX como PLP. En este se obtuvo una muestra de 18 sujetos de  $\geq 12$  años a los que se les administró 1 g de ATX(28). En la guía más actual, *Maurer et al.* (4) recomiendan usar **AA solo como segunda línea** de PLP (N.º 18. NE: C, 89% de acuerdo), sin dedicar ninguna recomendación a los AFs. Por los efectos secundarios de estos fármacos es necesaria la **monitorización de los pacientes** mediante análisis de orina y sangre, entre otras pruebas. Gracias al desarrollo de terapias más eficaces y con menos efectos adversos, estos han quedado reservados para casos en los que los fármacos de primera línea no estén disponibles, o ante pacientes que prefieran la administración por vía oral.

Para terminar con la PLP, destacamos dos ideas clave en el manejo del paciente. Ya desde 2018, *Maurer et al.* (14) recomiendan **ajustar la dosis y los intervalos de la PLP** según sea necesario para **minimizar la carga de la enfermedad** (N.º 12. NE: C, GR: débil, 100% de acuerdo). Un año después, *Betschel et al.* (2) elaboran una recomendación basada en que la **decisión de iniciar un plan de PLP** depende de múltiples factores (eficacia, efectos secundarios, seguridad, preferencias del paciente, etc.) y debería **individualizarse** y llevarse a cabo **entre el paciente y un especialista** en AEH (N.º 37. NE: consenso, GR: fuerte, 97.06% de acuerdo).

## **Profilaxis a corto plazo (PCP)**

Como sabemos, las manipulaciones dentales, las intervenciones con impacto mecánico en el tracto aéreo digestivo superior (intubación, broncoscopia, etc.), traumatismos, infecciones, factores psicológicos (estrés, depresión, fatiga, etc.), son algunos de los desencadenantes de un ataque de AE en pacientes con AEH. Resulta imposible determinar el momento exacto en que se desencadenará la crisis, ocurriendo generalmente, dentro de las primeras 48 horas (4). Así pues, en estos casos se requiere una PCP o profilaxis situacional, la cual consiste en administrar fármacos previamente a situaciones favorecedoras para evitar la aparición de un ataque (*Caballero et al.*). De esta forma se consigue reducir la mortalidad y morbilidad asociadas a las crisis durante una situación considerada de riesgo (28).

Sin profundizar demasiado, *Maurer et al.* (14) recomiendan en su publicación de 2018, la PCP antes de **procedimientos que pueden desencadenar un ataque** (N.º 7. NE: C, GR: fuerte, 100% de acuerdo), especificando en su GPC de 2022 **procedimientos médicos, quirúrgicos o dentales**, así como otros eventos que puedan inducir AE (N.º 10. NE: C, 94% de acuerdo) (4). Así pues, los autores mencionan que tras una extracción dental más de un tercio de los pacientes sin PCP podrían desarrollar AE, el 50% de las cuales ocurriría dentro de las primeras 10 horas, mientras que el 75 % de estas tendría lugar en las primeras 24 horas (4). Además, según un estudio retrospectivo (*Bork et al.*) incluido en la GPC de 2019 de *Betschel et al.* (28), y también en la de 2020 de *Busse et al.* (17), donde los pacientes sin PCP tuvieron un riesgo de ataque del 21.5%, mientras que los pacientes que sí recibieron PCP, el riesgo fue de 16% con 500 UI de pC1-INH una hora antes de una extracción dental, reduciéndose al 7.5% con 1000 UI.

*Maurer et al.* (4) en su GPC dejan constancia de la diversidad de formas que puede presentar la enfermedad entre individuos, por lo que sugieren el empleo de **PCP también en las específicas de cada paciente** (N.º 12. NE: D, 90% de acuerdo). Luego, resulta apropiada la recomendación que hacen los expertos de **educar a los pacientes** sobre las situaciones que pueden desencadenar una crisis de AE (N.º 27. NE: D, 100% de acuerdo). Y, enlazado a ello, *Betschel et al.*(28) hablan de que estos, siendo conocedores de los riesgos, deberían **disponer de tratamiento específico del ataque agudo durante y tras los procedimientos** (N.º 23. NE: bajo, GR: fuerte, 93.39% de acuerdo).

En la GPC más actual se recomienda el uso de **pdC1-INH intravenoso** como fármaco de **primera línea en la PCP** (N.º 11. NE: C, 91% de acuerdo), lo más próximo al procedimiento como sea posible. Los AA, como el danazol, 5 días antes (5-7 días según *Busse et al.*) hasta 2-3 días después (2-5 días según *Busse et al.*), o el PFC. Además, según *Betschel et al.* (28) se puede emplear el ATX 5 días antes y 2-5 días después del procedimiento. No obstante, estos fármacos comentados se emplearán, una vez más, en los casos en los que el pdC1-INH no esté disponible (4).

### **Tratamiento del AEH-nC1-INH**

*Betschel et al.* (28) en su guía reflejan la posibilidad de tratar el ataque agudo en el AEH-nC1-INH de la misma manera que en el AEH-C1-INH puesto que la BK también está implicada en su patogenia (*Cicardi et al.*). En consecuencia, los expertos recomiendan el **pdC1-INH e icatibant como tratamiento eficaz** para este grupo de pacientes (N.º 20. NE: moderada, GR: fuerte, 92.5% de acuerdo y N.º 21. NE: consenso, GR: fuerte, 92.5% de acuerdo, respectivamente). Además, sería conveniente evitar desencadenantes como anticonceptivos orales (ACOs) o la terapia de remplazo hormonal por su contenido en estrógenos, así como los IECA (28).

La PLP en este subtipo de la enfermedad no ha sido ampliamente estudiado. No obstante, algún estudio ha llevado a *Busse et al.* (17) a recomendar la terapia hormonal únicamente con **progesterona** o los **AFs** en la PLP del AEH-nC1-INH (3B. NE: baja, GR: débil). Respecto a la PCP, se llevará a cabo lo explicado en el apartado de PCP en AEH-C1-INH, según comenta *Busse et al.* (17).

Las diferencias en las características de ambos tipos de enfermedad, junto a las diversas vías de administración, el perfil de efectos secundarios, y las preferencias de cada paciente, han motivado a los expertos a realizar una recomendación basada en **individualizar**, en la medida de lo posible, el tratamiento del AEH (3B. NE: alta para AEH-C1-INH y baja para AEH-nC1-INH, GR: fuerte).

## Autoadministración

La existencia de nuevas vías de administración como la vía subcutánea confiere al paciente la posibilidad de autoadministración fuera del hospital, asegurando una actuación precoz, mayor efectividad de los tratamientos, así como una mayor autonomía(28).

Como *Maurer et al.* (14) recomiendan en un GPC de 2018, **todo paciente con AEH**, ha de tener un **tratamiento autorizado para la autoadministración** (N.º 18. NE: C, 100% de acuerdo). Unos años más tarde recomienda que, a todo apto para esta modalidad, se le ha de **enseñar a hacerlo correctamente** (N.º 26. NE: C, 98% de acuerdo), tanto a él como a familiares, o amigos. Numerosos estudios (*Longhurst et al.*) incluidos en la GPC apoyan sus beneficios clínicos reduciendo la gravedad y duración de los ataques, así como la carga emocional, y con ello mejora la calidad de vida (4).

Es así como *Betschel et al.* (28) recomiendan que ante todo paciente correctamente entrenado que no ha sido capaz de autoadministrarse el fármaco, se deben tomar **medidas para asegurar el acceso al tratamiento adecuado en tiempo óptimo** (N.º 36. NE: baja, GR: fuerte 100% de acuerdo).

Por su parte, *Busse et al.* (17) comentan en su GPC que estos pacientes deben consultar con un especialista en el que caso de presenciar características atípicas del ataque, respuesta insuficiente, o ante afectación de la vía aérea. Además, generan una recomendación para abordar el hecho de que **el tratamiento del ataque debe ser autoadministrado siempre que sea posible**, excepto si hablamos de la ecalantida, que será administrado por un profesional (3A. NE: alta para AEH-C1-INH y baja para AEH-nC1-INH, GR: fuerte). En la guía más actual, *Maurer et al.* (4) cuentan que la autoadministración también puede llevarse a cabo en la edad pediátrica, siempre y cuando, un adulto esté disponible para realizarla.

## Tratamiento en gestantes

Los cambios hormonales que tienen lugar durante el embarazo pueden empeorar la evolución del AEH, mejorarlo o no influir en ella (4). Constituye un hecho cambiante de un embarazo a otro y no existe relación aparente con un trimestre determinado de la gestación (28). Cabe puntualizar que la región **abdominal** es la localización más frecuente que las gestantes suelen referir, probablemente secundario a los movimientos fetales (17).

El parto vaginal no parece ser un desencadenante de crisis, por lo que, si se desarrolla sin complicaciones la paciente podría prescindir de PCP. No obstante, en casos de edema genital secundario a un traumatismo mecánico, pacientes con edemas frecuentes en el tercer trimestre, o antecedentes de ataques de AE graves, ante un parto por vía vaginal también sería recomendado administrar PCP. Por su parte, la cesárea o partos instrumentalizados sí podrían asociarlos, por lo que requieren de esta profilaxis (28). De cualquier manera, se prefiere el parto vaginal a fin de evitar la anestesia y, en caso de requerirlo, la intubación. Además, el tratamiento a demanda ha de estar accesible, y las pacientes estarán **monitorizadas de forma multidisciplinar** durante las 72 horas postparto si no ha habido complicaciones (28)(4).

Tal y como *Betschel et al.* (28) cuentan en su GPC, por razones éticas no existen ensayos controlados aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de los ataques. No obstante, los expertos recomiendan, basándose en informes de casos y estudios observacionales, el **pdC1-INH** como tratamiento de elección **durante la gestación** AEH tipo I y II (N.º 13. NE: consenso, GR: fuerte, 97.37% de acuerdo). Además, *Maurer et al.* (4) recomiendan al C1-INH como el tratamiento de preferencia en los ataques de AE durante el embarazo y la **lactancia** (N.º 22. NE: D, 100% de acuerdo). Junto a ello, estos últimos autores proponen C1-INH para la PLP y PCP previamente a amniocentesis, aborto, etc. Por último, remarcan que tanto el **rhC1-INH** como el **icatibant** pueden usarse en situaciones en las que el pdC1-INH no esté disponible o no ha sido eficaz (4)(17).

Según han reflejado *Maurer et al.* (4) en su GPC, el uso de **ecalantida**, **lanadelumab** y **berotralstat** durante la gestación se encuentra fuera de ficha técnica, y la ausencia de experiencia publicada sobre estos no permite recomendarlos. En cuanto a los **AA**, no son recomendados por atravesar la placenta resultando en la virilización del feto, ni durante la lactancia por ser secretados en la leche materna (17)(4). Por el contrario, los investigadores postulan que los **AFs** podrían ser utilizados puesto que, pese a atravesar la placenta, no tienen efecto sobre el feto. No obstante, también son secretados en la leche materna (17). Así mismo, *Betschel et al.* (28) recomiendan el tratamiento comentado también para gestantes con AEH-nC1-INH, en quienes, según *Busse et al.* (17), es más probable el incremento del número de ataques durante la gestación, concretamente en pacientes con AEH-FXII.

Finalmente, la **lactancia materna** puede asociarse a un mayor número de ataques, síntomas abdominales y edema facial (17), por lo que *Busse et al.* (17) recomiendan el tratamiento con **pdC1-INH** o **rhC1-INH** durante la lactancia.

### **Tratamiento en la edad pediátrica**

Según *Betschel et al.*(28), la media de edad del primer ataque son los **10 años**, siendo el **dolor abdominal** el síntoma más frecuente. Al igual que los adultos, los niños han de llevar un **plan de tratamiento claro**, que incluya fármacos a demanda. En la GPC de *Maurer et al.* (4) se recomienda el **C1-INH** o el **icatibant** como tratamiento a demanda en los < **12 años** con AEH 1/2 (N.º 21. NE: A, 94% de acuerdo). De nuevo, si la primera línea no estuviese disponible se puede pautar como el PDS, antes que el PFC (4).

Así mismo, según *Busse et al.* (17), la administración de **rhC1-INH** también está recomendada para el ataque agudo en niños y adolescentes puesto que reduce la necesidad de hospitalización. Mientras que la **ecalantida** está aprobado en EE. UU. para niños de  $\geq 12$  años con posibilidad de autoadministración, el **icatibant** no lo está para < 18 años en EE. UU. y sí en Europa para > 2 años. Como se ha dicho antes, solo será administrado por un profesional sanitario.

Tal y como *Busse et al.* (17) recomiendan en su GPC de 2020, las **indicaciones para la PLP en adolescentes son las mismas que para los adultos**, aunque la diferencias en la regulación hacen que el uso de ciertos fármacos **dependa de la edad** (N.º 4. NE: moderada, GR: fuerte). Además, se informa de que la vía de administración subcutánea proporciona múltiples ventajas por ser menos traumática. Si este no estuviese disponible, como segunda línea se priorizará la administración de **AFs** a los AA debido a sus efectos adversos.

Finalmente, es importante comentar que el desencadenante más común del AEH en niños parecen ser las **infecciones**, por lo que tanto las **vacunas** como protegerse de las infecciones son aspectos que reducen la frecuencia de las crisis (4).

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 Discusión de los resultados

A lo largo de los últimos años, son muchos los documentos de consenso (DC) existentes sobre el manejo del AEH. Generalmente, estos surgen de reuniones de expertos y, tras contar con una serie de requisitos (*tabla 3*) evolucionarán a GPC. Por contra, las GPC son recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas sobre la evaluación de los beneficios y perjuicios de las diferentes alternativas de tratamiento, que tienen el propósito de optimizar la atención del paciente. Mientras que las GPC tienen un nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR), los DC carecen de ello, evaluándose la evidencia de forma no sistemática. Estos tienen el objetivo de promover la excelencia en el cuidado de los pacientes.

Debe ser una <b>revisión sistemática</b> de la literatura.
Debe surgir de un panel <b>multidisciplinar y equilibrado</b> .
Debe ser <b>transparente</b> , divulgar los métodos, financiación y conflictos de intereses.
Debe aportar <b>recomendaciones claras e inequívocas</b> .
Debe contar con un sistema de calificación específico de la <b>evidencia y las recomendaciones</b> .
Debe realizarse una <b>revisión externa</b> por otro grupo una vez elaborada la GPC.
Debe ser <b>revisada y actualizada</b> de manera periódica.

*Tabla 3: Requisitos de una GPC. SEAIC Zaragoza 2021.*

Como sabemos, las GPC difieren en el método empleado para establecer el nivel de evidencia que respalda las recomendaciones, GRADE en la GPC de 2019 y la de 2020, y AGREE II en la GPC de 2018 y la de 2022. No obstante, a continuación, se ha hecho una comparación de la calidad de las recomendaciones más importantes anotando a qué corresponde cada nivel. Antes de nada, cabe enfatizar en un aspecto muy positivo de nuestro trabajo, y es que todas las GPC incluidas tienen un **riesgo bajo de sesgo**.

Ya en la **GPC de 2018** (14) se creó un apartado dedicado a la gestación y lactancia, y se enfoca la atención en la autoadministración, así como en las medidas de soporte a pacientes. Un año más tarde, los expertos de la **GPC de 2019** (28) comienzan a hablar del diagnóstico y manejo del **AEH-nC1-INH**, introduciendo no solo la alteración del gen del

F12, sino también mutaciones como la del gen ANGPT1 y PLG. Resulta importante destacar que los autores se centrarán cada vez más en la autoadministración, la terapia individualizada, la calidad de vida y el cuidado del paciente. Algo que resultó novedoso de la **GPC 2020** (17) fue la creación de un apartado para hablar sobre el AEH en la **mujer** y, además, la importancia del AEH-nC1-INH continúa creciendo. En esta es realmente destacable el establecer un plan integral de manejo de la enfermedad, tratamiento y monitorización, capaz de reducir la carga de enfermedad de los pacientes. Finalmente, en la **GPC de 2022** (4) vuelve a estar centrada únicamente en el AEH-C1-INH.

La evidencia está clara respecto a que cualquier ataque **independientemente de su localización** ha de recibir tratamiento, habiéndose obtenido un NE alto en la GPC de 2020 (*ensayo clínico aleatorizado (ECA) sin limitaciones*) (17), mientras que con un NE D (*opinión de expertos*) en la de 2018 (14) y 2022 (4). Además, es **obligatorio dar tratamiento urgente** a los **ataques de la vía aérea** con un NE bajo en la GPC de 2019 (*ECA con limitaciones importantes*) (28), y un NE C en la de 2022 (*ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA) con limitaciones*).

Los fármacos empleados en el tratamiento agudo constituyen una recomendación muy consolidada en todas las GPC. Esta está compuesta por **C1-INH intravenoso**, ya sea pdC1-INH o rhC1-INH, el **icatibant**, y la **ecalantida**, respaldado por un NE alto en todas las GPC, concretamente un NE alto (*ECA sin limitaciones*) en la GPC de 2019 (28) y la de 2020 (17), y por un NE A en 2018 (14) y 2022 (*ECA doble ciego de calidad alta*) (4). Para asegurar una actuación precoz, los pacientes han de tener consigo **fármacos a demanda**, basado en un NE alto en la GPC de 2020 en contraposición al NE D (*opinión de expertos*) de la GPC de 2018 y 2022. Además, se ha de pactar un **plan de acción** ante un ataque agudo, habiendo obtenido, pese a su importancia, un NE consenso en 2019 (28), moderado en la GPC de 2020 (*ECA con limitaciones importantes*) (17), y un NE D en 2022 (4).

En la GPC de 2019 (28) se postula con un NE bajo (*ECA con limitaciones importantes*) que **ni los AA, ni los AFs han demostrado ser eficaces** en el tratamiento del ataque agudo de AEH, por lo que **no deberían utilizarse**. Cabe puntualizar que ninguna de las GPC posteriores a esta los recomiendan puesto que sus beneficios son bajos o incluso nulos (4).

Por su parte, la PLP tiene el objetivo de normalizar la vida del paciente y de su entorno familiar gracias a la reducción de la frecuencia y gravedad de las crisis. Para ello,

los autores proponen **pdC1-INH intravenoso o subcutáneo, lanadelumab** como **primera línea**, respaldado por un NE alto (*ECA sin limitaciones*) en 2019 (28) y en 2020 (17) y con un NE A en la de 2022 (*ECA doble ciego de calidad alta*) (4). En esta última GPC, *Maurer et al.* recomiendan el **berotralstat** con un NE A.

Los expertos de las GPC coinciden en que para la prevención de las crisis se requiere de PCP ante **procedimientos médicos-quirúrgicos o dentales**, con un NE bajo en 2019 (*ECA con limitaciones importantes*) (28), NE moderado en AEH-C1-INH (*ECA con limitaciones importantes*) y bajo en AEH-nC1-INH (*sin NE alto o moderado*) en 2020 (17), y NE C en 2022 (*ECNA con limitaciones*) (4). Para llevarlo a cabo todos los autores recomiendan emplear **pdC1-INH intravenoso** como fármaco **de elección**, con un NE consenso en 2019 (28), un NE C en 2022 (4).

Como ya se ha comentado, únicamente las GPC de *Betschel et al.* (28) y de *Busse et al.* (17) se centran en el **AEH-nC1-INH**. Los expertos recomiendan el **pdC1-INH e icatibant** como tratamiento del ataque agudo, resultando en 2019 un NE moderado (*ECA con limitaciones importantes*) y consenso respectivamente (28). Así pues, un NE bajo (*sin NE alto o moderado*) respalda la recomendación de emplear **progesterona** o **AFs** como PLP en la GPC de 2020 (17).

Los autores recomiendan que **todo paciente con AEH**, ha de tener un **tratamiento autorizado para la autoadministración**, basándose en un NE bajo en 2019 (28), un NE alto (*ECA sin limitaciones*) para AEH-C1-INH y bajo (*sin NE alto o moderado*) para AEH-nC1-INH en 2020 (17), y un NE C en 2022 (*ECNA con limitaciones*) (4). Todos los autores coinciden en que es considerada una opción segura que permite la reducción de los costes sanitarios junto a un mayor control de la enfermedad, y que se ha de llevar a cabo en hospitales de día multidisciplinares.

Como se aprecia en muchas de las recomendaciones, el nivel de evidencia difiere de unas GPC a otras. No obstante, todos los autores tienen claro qué indicaciones son las que han de quedar plasmadas en una GPC sobre el tratamiento y prevención del AEH. Seguidamente comentaremos algunos de los aspectos que han supuesto una innovación respecto a GPC previas.

Quizás, el aspecto más novedoso de la GPC de 2018 (14) y 2022 (4) de *Maurer et al.* fue la introducción de un apartado para la autoadministración y medidas de soporte. Añaden

como punto distintivo de la guía de 2012, la recomendación de que para **todos los pacientes** ha de estar disponible un **cuidado integral y específico** con un NE D (*opinión de expertos*).

*Busse et al.*(17) en su revisión, elaboran una recomendación haciendo hincapié en que los clínicos deben considerar el **impacto del AEH en la vida** de los pacientes. Además, sugieren que los planes de manejo se deben **individualizar** para reducir la carga de enfermedad. Por último, hablan sobre un tema no tratado hasta el momento y de gran importancia por las diferencias económicas existentes no solo entre países, sino también entre comunidades autónomas: las **consideraciones económicas no deberían ser un factor determinante** para decidir sobre las recomendaciones de un **tratamiento óptimo** del AEH, respaldado por un NE bajo (*sin NE alto o moderado*). Sin embargo, debido a la diferencia de recursos en las diversas regiones del mundo, llevar esto a la práctica resulta complejo, a veces imposible. Luego, es importante conocer las características de la enfermedad y hacer un buen diagnóstico a fin de reducir el consumo innecesario de recursos. Además, una buena educación sobre el momento de administración del fármaco, así como sobre autoadministración, reduce su malgasto.

La **calidad de vida** está cobrando importancia con el paso de los años, lo que se ve reflejado en vías de administración cada vez más sencillas, la educación al propio paciente para tener el control de su enfermedad, así como mediante la divulgación de conocimientos y avances en el manejo. Concretamente, *Busse et al.* (17) en su GPC hablan de una manera más específica de la **ansiedad** y la **depresión** como síntomas comunes en los pacientes con AEH, llegando a ser referidos por el 43% de los pacientes.

Finalmente, llama la atención el bajo nivel de evidencia que respalda la PCP debido a la ausencia de estudios de calidad. Autores como *Maurer et al.* fomentan la realización de estudios que traten sobre la PCP para poder gozar de un mayor dominio sobre el tema, asegurando así, la mejor atención para los pacientes. Los autores se plantean, **ante pacientes con buena respuesta a PLP, ¿es necesario en estos casos una PCP?** Es quizás en esta dirección hacia donde deben conducir las futuras investigaciones sobre el tratamiento del AEH (28).

## 7.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestra revisión sistemática es el hecho de ser unipersonal. Debido a ello, la búsqueda científica, la selección de los estudios, la extracción de datos y la interpretación de estos pueden estar sujetos a posibles sesgos.

Concretamente, la herramienta AGREE II empleada para el análisis del rigor metodológico y transparencia de las GPC aconsejan que al menos 2 evaluadores y preferiblemente 4, evalúen cada guía. Poder llevarlo a cabo de esta manera habría incrementado la fiabilidad de la evaluación. Además, en esta misma herramienta de evaluación de sesgos se deja a la libre interpretación del evaluador la existencia de un determinado riesgo de sesgos en base a los porcentajes calculados en cada dominio. Como ya se ha explicado, se ha determinado por cuenta propia la asociación entre la puntuación final y el bajo/moderado/alto riesgo de sesgos, hecho que también está sujeto a variaciones en los resultados obtenidos de haber sido otro criterio el aplicado.

Por otro lado, las GPC utilizadas en el trabajo emplean diferentes métodos de evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación de las recomendaciones que recogen. Así pues, poder compararlas ha supuesto un reto. Además, el hecho de estar estas elaboradas en años distintos ha generado cierta confusión respecto a la influencia de los avances de la ciencia respecto al tratamiento y prevención de la enfermedad. Y, por último, al ser GPC internacionales, cada una se dirige a un ambiente diferente, en muchas ocasiones, no comparables entre sí.

Aun teniendo en cuenta estas limitaciones que podrían restar evidencia a las conclusiones extraídas de la revisión, consideramos que las recomendaciones obtenidas sobre el tratamiento y prevención del AEH están correctamente basadas en la evidencia.

## 8. CONCLUSIONES

- Los ataques de angioedema hereditario son **impredecibles** y **potencialmente mortales**, por lo que todos, sin excepción, recibirán tratamiento.
- Los pacientes han de tener **fácil acceso a fármacos a demanda**, así como un **plan claro** sobre el manejo ante una crisis.
- Como tratamiento del **evento agudo** en el AEH-C1-INH, se recomienda el uso de **pdC1-INH intravenoso, rhC1-IHN, icatibant** o **ecalantida**.
- El **objetivo de la PLP** es reducir la **frecuencia, gravedad y duración** de los ataques de AE.
- Respecto a las opciones para la PLP en el AEH-C1-INH, se pautará **pdC1-INH intravenoso** o **subcutáneo**, o el **lanadelumab** como primera línea, y como segunda **AA** y **AFs**.
- Es importante conocer los posibles desencadenantes de las crisis como **procedimientos médicos, quirúrgicos o dentales**, entre otros.
- Para la PCP en el AEH-C1-INH es de elección el **pdC1-INH**.
- En cuanto al **AEH-nC1-INH**, se empleará **pdC1-INH** e **icatibant** como tratamiento agudo, **progestina** o **AFs** como PLP, y los mismos fármacos del AEH-C1-INH para la PCP.
- Para el manejo de las **gestantes** se recomienda **pdC1-INH** durante la gestación y lactancia.
- En la edad pediátrica puede hacerse uso del **C1-INH** o del **icatibant** como primera línea de la terapia del ataque agudo.
- A todo paciente apto para la **autoadministración**, se le ha de educar, tanto a él como a sus familiares o amigos en **hospitales de día multidisciplinares**.
- La mejor manera de guiar el manejo del AEH es fusionar la **evidencia científica** con la **experiencia clínica** y las **necesidades y preferencias** del paciente.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Hereditary angioedema. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(8):356–65.
2. Gülbahar O. Angioedema without wheals: A clinical update. *Balkan Med J* [Internet]. 2021;38(2):73–81. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85103227659&doi=10.5152%2Fbalkanmedj.2021.20060&partnerID=40&md5=66eb1e8eff1ce8950e4a7bdbf4573f9e>
3. Navarro Ruiz A, Crespo Diz C, Poveda Andrés JL, Cebollero De Torre A. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm Hosp*. 2013;37(6):521–9.
4. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;(December 2021):1–30.
5. Angioedema hereditario: no toda hinchazón es alergia - Portal SEAIC [Internet]. [cited 2022 Mar 5]. Available from: <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/alergia-infantil/angioedema-hereditario-no-toda-hinchazon-es-alergia.html>
6. Lera AL. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. Available from: [www.balkanmedicaljournal.org](http://www.balkanmedicaljournal.org)
7. Bender L, Weidmann H, Rose-John S, Renné T, Long AT. Factor XII-driven inflammatory reactions with implications for anaphylaxis. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8(SEP). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85029708157&doi=10.3389%2Ffimmu.2017.01115&partnerID=40&md5=796e7e8b240288b97f7f63c9b1585fab>
8. de Maat S, Joseph K, Maas C, Kaplan AP. Blood Clotting and the Pathogenesis of Types I and II Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;60(3):348–56. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85105219715&doi=10.1007%2Fs12016-021-08837-6&partnerID=40&md5=46b815d67f4ac03b0f06c2ff278e6729>
9. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(12):1136–48. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85081988254&doi=10.1056%2FNEJMra1808012&partnerID=40&md5=8a1edf8255a995680d97f38f6173b7ab>

10. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor–induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2017;19(12):1377–82. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85031092330&doi=10.1111%2Fjch.13097&partnerID=40&md5=38a88c5314a2287d8b32dc2e8c3c0851>
11. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(4):1132–41. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85048998198&doi=10.1016%2Fj.jaip.2018.04.022&partnerID=40&md5=3749c08cd2414449815d3a6e7b1f40dd>
12. Farkas H, Debreczeni ML, Köhalmi K V. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2018;27(1):87–103. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85041471414&doi=10.1080%2F13543784.2018.1415325&partnerID=40&md5=749e4dbe23ee904ccab0b47e1afa43f2>
13. Germentis AE, Rijavec M, Veronez CL. Leveraging Genetics for Hereditary Angioedema: A Road Map to Precision Medicine. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;60(3):416–28. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85099950040&doi=10.1007%2F12016-021-08836-7&partnerID=40&md5=66ec84cf8376efffe778673abd031f91>
14. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Ayg E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. 2018;20:25.
15. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May 11];148(4):1041–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508266/>
16. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: An update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med* [Internet]. 2019;80(7):391–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85068656670&doi=10.12968%2Fhmed.2019.80.7.391&partnerID=40&md5=0a9a8545b95c9cd5455c3e7ac9a64685>
17. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(1):132-150.e3. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85096147942&doi=10.1016%2Fj.jaip.2020.08.046&partnerID=40&md5=31500ca59c247330149b3e470f55512f>

18. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [Internet]. 2021;6(3):394–403. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85103413330&doi=10.1002%2Flio2.555&partnerID=40&md5=a447da64f5d6cfbd814ab4a6af1970b8>
  
19. Leibovich-Nassi I, Reshef A. The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;61(1):15–28. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85100446046&doi=10.1007%2Fs12016-021-08839-4&partnerID=40&md5=da092763ac406c9dc91fd024f0342880>
  
20. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell–Mediated Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;61(1):40–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85100487995&doi=10.1007%2Fs12016-021-08841-w&partnerID=40&md5=1af766dc3749ab103a05c8e22d7368a3>
  
21. Gill P, Betschel SD. The Clinical Evaluation of Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017;37(3):449–66. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85021840055&doi=10.1016%2Fj.iac.2017.04.007&partnerID=40&md5=ac6d92dbd126ed3673dd72f1a0ae44e2>
  
22. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(3):576–84.
  
23. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(7):1393–414.
  
24. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;73(8):1724–34. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85049047588&doi=10.1111%2Fall.13430&partnerID=40&md5=6bfb63bdccf3409c2e29622d115e8263>

25. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med* [Internet]. 2021;60(1):35–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044>
26. Pathria M, Krishnaswamy G, Guarderas JC. Hereditary Angioedema: Implications of Management. *South Med J* [Internet]. 2017;110(2):101–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85011702204&doi=10.14423%2FMSMJ.0000000000000604&partnerID=40&md5=fc8d6c7569ac8b5b962b8f8ce1a151f8>
27. Valerieva A, Nedeva D, Yordanova V, Petkova E, Staevska M. Therapeutic management of hereditary angioedema: Past, present, and future. *Balkan Med J* [Internet]. 2021;38(2):89–103. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85103226844&doi=10.5152%2Fbalkanmedj.2021.21094&partnerID=40&md5=c8efe0a78f3267046f7787279cbc46d2>
28. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85075685563&doi=10.1186%2Fs13223-019-0376-8&partnerID=40&md5=dc04aca008db26a5a58dc8b37317958b>
29. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017;37(3):557–70. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85021820440&doi=10.1016%2Fj.iac.2017.04.003&partnerID=40&md5=2a5e9afd6e0184f025a8cfe9a0add9bf>
30. Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017;37(3):571–84. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85021836423&doi=10.1016%2Fj.iac.2017.04.004&partnerID=40&md5=55159388b12b4a28d8ad87fc53b39873>
31. Chen M, Riedl MA. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017;37(3):585–95. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85021844663&doi=10.1016%2Fj.iac.2017.03.003&partnerID=40&md5=17ab67589bfa022a0e1de77fc7d1b1f5>
32. Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WR, Longhurst HJ, Sexton DJ, et al. Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. *BioDrugs* [Internet]. 2019;33(1):33–43. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

[85058409401&doi=10.1007%2Fs40259-018-0325-y&partnerID=40&md5=91000442a1d4f2975938f5426d270932](https://doi.org/10.1007%2Fs40259-018-0325-y&partnerID=40&md5=91000442a1d4f2975938f5426d270932)

33. Lee A. Berotralstat: First Approval. *Drugs* [Internet]. 2021;81(3):405–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85101873698&doi=10.1007%2Fs40265-021-01475-4&partnerID=40&md5=01e10d04e512d43a459a62eefbfa23a9>
34. Craig T, Busse P, Gower RG, Johnston DT, Kashkin JM, Li HH, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;121(6):673–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054727065&doi=10.1016%2Fj.anai.2018.07.025&partnerID=40&md5=698fb29aea3b46e91b02ed76723e1ac>
35. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2021;17(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85104556620&doi=10.1186%2Fs13223-021-00537-2&partnerID=40&md5=73b067cc7663194f61404bca35ef88df>
36. Katelaris CH, Lima H, Marsland A, Weller K, Shah A, Wasserman S. How to Measure Disease Activity, Impact, and Control in Patients with Recurrent Wheals, Angioedema, or Both. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(6):2151–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85106910206&doi=10.1016%2Fj.jaip.2021.02.026&partnerID=40&md5=ebcf8785fa4ad1d3ed1f49dc32599499>
37. Para I, Evaluaci LA, Gu DE, Pr ASDE, Cl C. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. 2009; Available from: [http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias\\_Practica\\_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf](http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf)
38. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014 Feb;92(2):82–8.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1: Herramientas para la valoración de la calidad de vida de pacientes con AEH.

#### AAS

(Angioedema Activity Score)

#### Registro de la actividad del angioedema (Puntuación de la actividad del angioedema)

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Cuestionario cumplimentado el (dd – mmm – aaaa): \_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_

#### Semana 1:

**Instrucciones:** Por favor, anote una vez al día y de forma retrospectiva sus síntomas. Refiérase cada vez a las últimas 24 horas. Procure contestar todas las preguntas de la forma más completa posible.

		Día						
		1	2	3	4	5	6	7
¿Ha tenido alguna hinchazón en las últimas 24 horas?	no							
	sí							
↓								
<b>¡Rellene los apartados siguientes únicamente si ha tenido una hinchazón en las últimas 24 horas!</b>								
¿En qué franja horaria tuvo la/s hinchazón/es? (marque todas las franjas horarias que correspondan)	0 - 8 horas							
	8 - 16 horas							
	16 - 24 horas							
¿Qué intensidad tenían o tienen las molestias físicas (p.ej. dolores, ardor, picor) producidas por la/s hinchazón/es?	ninguna							
	leve							
	moderada							
	grave							

## PRUEBA DE CONTROL DE ANGIOEDEMA

(AECT)

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: (dd mmm aaaa): \_\_\_\_ \_

Fecha de nacimiento (dd mmm aaaa): \_\_\_\_ \_

**Instrucciones:** usted tiene hinchazón repetitiva, conocida como angioedema. El angioedema, que es una hinchazón temporal de la piel o las membranas mucosas, puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, aunque normalmente afecta a los labios, los ojos, la lengua, las manos y los pies, y puede durar desde horas hasta días. Algunos pacientes desarrollan angioedema abdominal, que no suele ser visible, pero sí doloroso. Asimismo, algunos tipos de hinchazón pueden estar asociados con ronchas, también conocidas como urticaria.

Las cuatro preguntas siguientes evalúan su estado de salud actual. De las cinco opciones que se dan con cada pregunta, elija la respuesta que *más se parezca a su situación*. Responda a todas las preguntas dando solo una respuesta a cada una de ellas.

1. En las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido angioedema?

O muy a menudo

O a menudo

O algunas veces

O rara vez

O nunca

---

### AE-QoL

#### Cuestionario sobre la calidad de vida de pacientes con hinchazones recurrentes

Patient name: \_\_\_\_\_

Cuestionario cumplimentado el (dd – mmm – aaaa): \_\_\_\_ \_

**Instrucciones:** en el siguiente cuestionario encontrará una serie de preguntas. Rogamos lea cada pregunta detenidamente y escoja entre las cinco opciones la respuesta que más se ajuste a su caso. No reflexione demasiado tiempo y acuérdesese de contestar todas las preguntas, dando para cada pregunta una única respuesta, es decir, marcando solamente un recuadro por cada pregunta.

Indique con qué frecuencia se ha visto limitado en las <b>últimas 4 semanas</b> por las hinchazones (angioedemas) recurrentes en las áreas de la vida cotidiana que se mencionan a continuación. (Para ello no es necesario que hayan aparecido necesariamente hinchazones durante este periodo)	Nunca	Raramente	Ocasionalmente	A menudo	Muy a menudo
1. Trabajo	<input type="checkbox"/>				
2. Actividad física	<input type="checkbox"/>				
3. Ocio	<input type="checkbox"/>				
4. Relaciones sociales	<input type="checkbox"/>				
5. Alimentación	<input type="checkbox"/>				

**ANEXO 2: Instrumentos AGREEII en las GPC incluidas en el trabajo.**

<b>GPC 2018. Maurer et al.(14)</b>							
<b>ÍTEMS</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>DOMINIO 1. ALCANCE Y OBJETIVO (100%)</b>							
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).							X
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).							X
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.							X
<b>DOMINIO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS (100%)</b>							
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.							X Expertos de todo el mundo.
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).							X Incluyeron en el grupo al representante de la Asociación internacional de pacientes con AEH, y a un paciente con AEH.
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.							X
<b>DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN (87.5%)</b>							
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.							X
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.							X
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.							X
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.							X Consenso formal.

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.							X
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.							X
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.							X Revisada por la WAO y la EAACI, así como por expertos en AEH.
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	X No reportado.						
<b>DOMINIO 4: CLARIDAD DE PRESENTACIÓN (100%)</b>							
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.							X
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.							X
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.							X
<b>DOMINIO 5: APLICABILIDAD (70.8%)</b>							
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.							X
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.			X No reportado.				
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.				X Se habla de costes.			
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.							X
<b>DOMINIO 6. INDEPENDENCIA EDITORIAL (100%)</b>							
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han							X

influido en el contenido de la guía.							
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.							X
<b>Calidad Global de la GPC</b>							X (6.5)
<b>¿Recomendarías la GPC? Sí</b>							

<b>GPC 2019. Betschel, S et al.(28)</b>							
<b>ÍTEMS</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>DOMINIO 1. ALCANCE Y OBJETIVO (100%)</b>							
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).							X
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).							X
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.							X Cuidados intensivos, atención primaria, digestivos, dentistas, pediatras, ORL, ginecólogos, etc.
<b>DOMINIO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS (100%)</b>							
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.							X
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).							X Instrumentos específicos como el HRQoL (Health related quality of life).
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.							X Detalla perfectamente los usuarios a los que la GPC va dedicada.

<b>DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN (87.5%)</b>							
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.							X Detalle en los anexos.
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.							X
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.							X
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.							X
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.							X
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.							X
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.							X
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	X No reportado.						
<b>DOMINIO 4: CLARIDAD DE PRESENTACIÓN (100%)</b>							
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.							X
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.							X
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.							X
<b>DOMINIO 5: APLICABILIDAD (75%)</b>							
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.							X
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.							X

20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	X No reportado.							
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.								X
<b>DOMINIO 6. INDEPENDENCIA EDITORIAL (100%)</b>								
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.								X
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.								X
<b>Calidad Global de la GPC</b>								X (6.6)
<b>¿Recomendarías la GPC? Sí</b>								

<b>GPC 2020. Busse, P J et al.(17)</b>								
ÍTEMS	1	2	3	4	5	6	7	
<b>DOMINIO 1. ALCANCE Y OBJETIVO (100%)</b>								
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).								X
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).								X
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.								X
<b>DOMINIO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS (94.4%)</b>								
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.								X 11 clínicos elaboraron las recomendaciones (forman la US HAEA MAD).
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).								X Instrumentos específicos para evaluar la calidad de vida: AEH-QoL.

6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.								X Médicos en general	
<b>DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN (39.6%)</b>									
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.		X No detallan los pasos de la búsqueda bibliográfica.							
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	X No reportado.								
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	X No reportado.								
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.									X
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.									X
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.									X
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	X No reportado.								
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	X No reportado.								
<b>DOMINIO 4: CLARIDAD DE PRESENTACIÓN (100%)</b>									
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.									X
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.									X

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.									X
<b>DOMINIO 5: APLICABILIDAD (70.8%)</b>									
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.								X	
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.									X
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	X	No	reporta	do.					
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.									X
<b>DOMINIO 6. INDEPENDENCIA EDITORIAL (100%)</b>									
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.									X
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.									X
<b>Calidad Global de la GPC</b>								X (5.9)	
<b>¿Recomendarías la GPC? Sí</b>									

<b>GPC 2022. Maurer et al.(4)</b>							
ÍTEMS	1	2	3	4	5	6	7
<b>DOMINIO 1. ALCANCE Y OBJETIVO (100%)</b>							
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).							X
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).							X
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.							X

<b>DOMINIO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS (100%)</b>							
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.							X Médicos expertos (alergólogos, dermatólogos, urceriólogos, hematólogos, inmunólogos, etc.), científicos, pacientes, etc.
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).							X Pacientes con AEH y un representante de estos fueron incluidos en la reunión.
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.							X
<b>DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN (85.4%)</b>							
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.							X
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.							X
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.							X
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.							X Proceso DELPHI.
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.							X
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.							X

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.						X No se desprende del texto.	
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	X No reportado.						
<b>DOMINIO 4: CLARIDAD DE PRESENTACIÓN (100%)</b>							
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.							X
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.							X
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.							X
<b>DOMINIO 5: APLICABILIDAD (41.7%)</b>							
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.					X No se desprende con facilidad del texto.		
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	X No reportado.						
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	X No reportado.						
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.							X

DOMINIO 6. INDEPENDENCIA EDITORIAL (100%)							
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.							X Al ser la WAO y la EAACI entidades independientes se entiende que no ha influido.
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.							X
<b>Calidad Global de la GPC</b>						X (6.1)	
<b>¿Recomendarías la GPC? Sí</b>							

**ANEXO 3: Herramientas empleadas en las GPC para valorar el nivel de evidencia y grado de recomendación.**

Grado evidencia	Definición
<b>A.</b>	Ensayo clínico <b>aleatorizado</b> (ECA), doble ciego de alta calidad.
<b>B.</b>	EC aleatorizado de <b>menor calidad</b> .
<b>C.</b>	EC no aleatorizado <b>comparativo con limitaciones metodológicas graves</b> o <b>estudios observacionales</b> retrospectivos grandes, estudios abiertos grandes o datos de registro.
<b>D.</b>	Adaptado de documento de consenso existente previo o “afirmación” basada en votación de <b>opinión de expertos</b> durante conferencia de consenso. La evidencia no es A-C.

*Nivel de evidencia según la herramienta AGREE II empleados por Maurer et al. (4)(37).*

<b>Recomendación fuerte.</b>	“Recomendamos”
<b>Recomendación débil.</b>	“Sugerimos”

*Relación estandarizada por Maurer et al. para las recomendaciones de su GPC de 2018(14).*

“Recomendamos”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Todos o casi todos</b> los expertos lo pondrían en práctica.</li> <li>- Se necesitará <b>menos tiempo</b> para que los proveedores de salud <b>tomen decisiones</b> y se dispondrá de <b>más tiempo</b> para <b>superar las barreras</b> de su implementación y cumplimiento.</li> <li>- Se podría poner en práctica <b>en la mayoría de las situaciones</b>.</li> </ul>
“Sugerimos”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La <b>mayoría</b> de los expertos <b>tomarían esa elección</b>, pero un <b>número substancial</b> de personas <b>no</b>.</li> <li>- Que los proveedores de salud y los pacientes <b>deberán dedicar más tiempo al proceso de toma de decisiones</b> en comparación con las recomendaciones fuertes.</li> <li>- Que la elaboración de políticas puede requerir el <b>consumo de más recursos</b>.</li> </ul>

Relación estandarizada por *Maurer et al.* para las recomendaciones de su GPC 2022 (4).

Nivel de calidad	Definición	Metodología
<b>Alto</b>	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados sin limitaciones importantes o evidencia abrumadora de estudios observacionales.
<b>Moderado</b>	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o fuerte evidencia excepcional de estudios observacionales.
<b>Bajo</b>	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados con limitaciones muy importantes o estudios observacionales o series de casos.
<b>Muy bajo</b>	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados con limitaciones muy importantes o estudios observacionales o series de casos.
<b>Consenso</b>	<b>No se identificó evidencia publicada</b> en un área, pero los autores de la guía determinaron que era importante hacer una recomendación	

Niveles de evidencia adaptados del sistema GRADE empleados por *Betschel et al.* (28)(38).

1	<b>Calidad de la evidencia:</b> Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de que se justifique una recomendación fuerte.
2	<b>Equilibrio entre efectos deseables e indeseables:</b> Cuanto mayor sea la diferencia entre los efectos deseables e indeseables, mayor será la probabilidad de que se justifique una recomendación fuerte.
3	<b>Valores y preferencias:</b> Cuanto más varíen los valores y las preferencias, o cuanto mayor sea la incertidumbre en estas, mayor será la probabilidad de que se justifique una recomendación débil.
4	<b>Costes (asignación de recursos):</b> Cuanto más altos sean los costes de una intervención, es decir, cuanto mayor sean los recursos consumidos, menor será la probabilidad de que se justifique una recomendación fuerte.

*Aspectos en los que se basa la fuerza de recomendación adaptados del sistema GRADE empleados por Betschel et al. (28)(38).*

Nivel de evidencia	Correspondencia
Alta	<b>Ensayos controlados aleatorizados</b> bien diseñados o estudios observacionales con tamaño del efecto muy grande o clínicamente importantes.
Moderada	<b>Ensayos aleatorizados con limitaciones</b> o estudios <b>observacionales</b> con tamaños del efecto claros y consistentes.
Baja	Pruebas que no tienen calidad alta o moderada.

*Nivel de evidencia extraído del sistema GRADE empleado por Busse et al. (17)(38).*

Grado de recomendación	Correspondencia
Fuerte	- Los autores <b>confían en la recomendación</b> en base a la evidencia existente. - Los autores creen que la <b>relación riesgo/beneficio es conveniente</b> .
Débil	- En ausencia de los dos anteriores.

*Grados de recomendación extraído del sistema GRADE empleados por Busse et al. (17)(38).*

Título del estudio	Autor, fecha y país	Tipo	Objetivos	Resultados (Recomendaciones)	NE	GR	R. sesgo
Guía internacional de la WAO/EAA CI sobre el tratamiento del AEH (revisión de 2017).	Maurer et al. 2018 Alemania.	GPC	Proporcionar a los médicos y a sus pacientes una GPC que les ayude en la toma de decisiones relacionadas con el manejo del AEH-C1-INH y AEH-nC1-INH.	<b>Tratamiento del ataque agudo en AEH-C1-INH</b>			6.5 / 7  <b>Riesgo bajo.</b>
				N.º 2. Administrar tratamiento a <u>todos los ataques</u> . Ante cualquiera que afecte a la <u>vía aérea es obligatorio tratar</u> .	D	100 %	
				N.º 3. Tratar <u>tan pronto como sea posible</u> .	B	100%	
				N.º 4. <u>C1-INH, ecalantida o icatibant como primera línea</u> .	A	90%	
				N.º 16. Todos deben tener un <u>plan de acción</u> .	D	100%	
				N.º 17. Disponible un <u>cuidado integral y específico</u>	D	100%	
				<b>Profilaxis a largo plazo en AEH-C1-INH</b>			
				N.º 9. Los pacientes sean <u>evaluados en cada visita</u> .	D	100%	
				N.º 10. <u>C1-INH</u> como <u>primera línea en la PLP</u> .	A	50-75%	
				N.º 11. <u>Los AA</u> como <u>segunda línea en la PLP</u> .	C	50-75%	
				N.º 12. <u>Ajustar dosis e intervalos de la PLP con el fin de minimizar la carga de enfermedad</u> .	D	100%	
				<b>Profilaxis a corto plazo en AEH-C1-INH</b>			
				N.º 7. <u>PCP antes de procedimientos desencadenantes</u> .	C	100%	
				<b>Autoadministración</b>			
				N.º 18. <u>Tratamiento autorizado para la autoadministración</u> .	C	100%	
				N.º 19. <u>Educación sobre desencadenantes</u> .	C	100%	
				<b>Tratamiento en gestantes</b>			
				N.º 15. <u>C1-INH</u> para el ataque en gestantes.	D	100%	
				<b>Tratamiento en la edad pediátrica</b>			
N.º 14. <u>C1-INH</u> para el ataque en niños <12 años.	C	>90%					

<b>Guía Internacional/canadiense del AEH.</b>  <i>Betschel et al.</i>  2019  Canadá.	GPC	Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, usando el sistema GRADE, para el manejo del AEH tipo I y II y AEH-nC1-INH. Se incluye el tratamiento agudo, la PCP y la PLP. Además, se detallan aspectos relacionados gestantes y la edad pediátrica.	<b>Tratamiento del ataque agudo en AEH-C1-INH</b>			6.6 / 7  <b>Riesgo bajo.</b>
			N.º 11. Objetivo de <u>reducir morbilidad y mortalidad.</u>	Mod/con.	100%	
			N.º 12. Considerar edema de vía aérea <u>urgencia médica.</u>	Baja	100%	
			N.º 4. <u>pdC1-INH intravenoso</u> para el ataque agudo.	Alta	100%	
			N.º 7. <u>rhC1-INH</u> es efectivo para el ataque agudo.	Alta	100%	
			N.º 5. <u>Icatibant</u> como tratamiento eficaz de las crisis.	Alta	100%	
			N.º 6. <u>Ecalantida</u> como tratamiento eficaz de las crisis.	Alta	96.77%	
			N.º 10. <u>PFC</u> cuando otras terapias no estén disponibles.	Baja	100%	
			N.º 8. Los <u>AA</u> no han demostrado eficacia en el tratamiento agudo, por lo que no deberían utilizarse.	Baja	96.97%	
			N.º 9. Los <u>AFs</u> no han demostrado eficacia en el tratamiento agudo, no deberían utilizarse.	Baja	96.97%	
			<b>Profilaxis a largo plazo en AEH-C1-INH</b>			
			N.º 25. Reducir la <u>frecuencia, gravedad y duración</u> de los ataques.	Alto	96.67%	
			N.º 31. <u>Acceso inmediato</u> a fármacos a demanda y un plan de actuación <u>consensuado entre médico y paciente</u> , incluso con PLP.	Consenso	100%	
			N.º 26. <u>pdC1-INH intravenoso</u> es eficaz para la PLP.	Alto	100%	
			N.º 27. <u>Lanadelumab</u> como terapia eficaz en la PLP del AEH-C1-INH tipo I y II	Alto	92.5%	
			N.º 28. <u>C1-INH subcutáneo</u> o <u>lanadelumab subcutáneo</u> como primera línea en la PLP.	Consenso	97.37%	
			N.º 29. Los <u>AA</u> y <u>AFs</u> no eficaces como <u>primera línea de PLP.</u>	Consenso	88.89%	
			N.º 30. Los <u>AA</u> son eficaces como PLP en <u>algunos pacientes.</u>	Mod.	90.32%	
			N.º 37. La decisión de <u>iniciar un plan de PLP</u> depende de muchos factores, y se toma entre el <u>paciente y especialista en AEH.</u>	Consenso	97.06%	

				<b>Profilaxis a corto plazo en AEH-C1-INH</b>			
				N.º 23 Disponer de <u>tratamiento específico</u> del ataque agudo de AE durante y tras los procedimientos.	Bajo	93.39%	
				<b>Tratamiento del AEH-nC1-INH</b>			
				N.º 20. <u>pdC1-INH</u> como tratamiento eficaz.	Mod.	92.5%	
				N.º 21. <u>Icatibant</u> como tratamiento eficaz.	Consenso	92.5%	
				<b>Autoadministración</b>			
				N.º 36. Los pacientes deben ser <u>entrenados</u> . Tomar <u>medidas para asegurar el acceso al tratamiento</u> adecuado en tiempo óptimo.	Baja	100%	
				<b>Tratamiento en gestantes</b>			
				N.º 13. <u>pdC1-INH</u> como tratamiento de elección AEH tipo I y II.	Consenso	97.37%	
<b>Directrices de la Asociación de AEH de EE. UU. Sobre el tratamiento del AEH.</b>	<i>Busse et al.</i> 2020 EE. UU.	GPC	Elaborar recomendaciones que reflejen el rápido avance de conocimientos sobre el tratamiento del AEH.	<b>Tratamiento del ataque agudo en AEH-C1-INH</b>			5.9 / 7  <b>Riesgo bajo.</b>
				3A. Tratar <u>cualquier ataque</u> , independientemente de la localización. Todos los pacientes deben <u>tener fácil</u> acceso a los fármacos de primera línea.	Alta: ↓C1 -INH. Baja: C1- INH N.	Fuerte	
				7. Las <u>consideraciones económicas</u> no deberían ser un factor determinante en el tratamiento óptimo del AEH.	Baja	Fuerte	
				<b>Tratamiento del AEH-nC1-INH</b>			
				3B. <u>Progesterona</u> o <u>AFs</u> como <u>PLP</u> .	Baja	Débil	
				<b>Profilaxis a largo plazo en AEH-C1-INH</b>			
				3B. PLP de primera línea: <u>C1-INH</u> iv/subcutáneo o <u>lanadelumab</u> .	Alta	Fuerte	

				<p><b>3B.</b> La decisión de iniciar PLP no debe seguir criterios rígidos, sino que ha de ser <u>individualizado</u>.</p>	Alta: ↓C1 -INH. Baja: C1- INH N.	Fuerte	
				<b>Autoadministración</b>			
				<p><b>3A.</b> El tratamiento del ataque debe ser <u>autoadministrado siempre que sea posible</u>, excepto si hablamos de la ecalantida, que será administrado por un profesional.</p>	Alta: ↓C1 -INH. Baja: C1- INH N.	Fuerte	
				<b>Tratamiento en la edad pediátrica</b>			
				<p><b>N.º 4.</b> Las <u>indicaciones</u> para <u>PLP</u> son igual que para adultos, pero las diferencias de regulación hacen que dependa de la edad.</p>	Mod.	Fuerte	
				<b>Tratamiento en la mujer</b>			
				<p><b>5.</b> Los <u>estrógenos exógenos</u> pueden <u>precipitar</u> los ataques de AE, por lo que se deben <u>usar con precaución</u>. Durante la <u>gestación y lactancia</u> se recomienda <u>C1-INH</u> como <u>demanda y profilaxis</u>.</p>	Mod.	Fuerte	
<p><b>Guía internacional de la WAO/EAA CI sobre el tratamiento del AEH (revisión de 2021).</b></p>	<p><i>Maurer et al.</i> 2022 Alemania.</p>	<p>GPC</p>	<p>Proporcionar a los médicos y a sus pacientes una GPC que les ayude en la toma de decisiones relacionadas con</p>	<b>Tratamiento del ataque agudo en AEH-C1-INH</b>			<p>6.1 / 7 <b>Riesgo bajo.</b></p>
				<p><b>N.º 7.</b> Primera línea con <u>pdC1-INH</u>, <u>rhC1-INH</u>, <u>icatibant</u>, <u>ecalantida</u>.</p>	A	96%	
				<b>Profilaxis a largo plazo en AEH-C1-INH</b>			
				<p><b>N.º 13.</b> <u>Normalizar la vida</u> del paciente</p>	D	100%	
				<p><b>N.º 15.</b> <u>pdC1-INH intravenoso</u> como primera línea para la PLP.</p>	A	87%	
				<p><b>N.º 16.</b> <u>Lanadelumab</u> como PLP de primera línea.</p>	A	89%	
				<p><b>N.º 17.</b> <u>Berotralstat</u> como primera línea en la PLP.</p>	A	81%	

		el manejo del AEH.	N.º 18. <u>AA solo como segunda línea</u> de PLP.	C	89%		
			<b>Profilaxis a corto plazo en AEH-C1-INH</b>				
			N.º 10. PCP ante procedimientos <u>médicos, quirúrgicos o dentales.</u>	C	94%		
			N.º 12. <u>Situaciones específicas</u> de cada paciente.	D	90%		
			N.º 11. <u>pdC1-INH intravenoso</u> como primera línea en la PCP.	C	91%		
			<b>Tratamiento en gestantes</b>				
			N.º 22. <u>pdC1-INH</u> como preferencia durante <u>gestación y lactancia.</u>	D	100%		
			<b>Tratamiento en la edad pediátrica</b>				
			N.º 21. <u>C1-INH o icatibant</u> a demanda en < 12 años.	A	94%		

**Tabla 4.** Extracción de datos de las GPC. NE: nivel de evidencia; GR: grado de recomendación; R. sesgo: riesgo de sesgos; Mod: moderado; Con: consenso; PLP: profilaxis a largo plazo; PCP: profilaxis a corto plazo; ↓C1-INH = AEH-C1-INH; C1-INH N = AEH-nC1-INH.