

ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía

Estrategias prácticas para combatir las enfermedades alérgicas. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).
Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2024. ISBN 978-84-7993-414-9 (Edición PDF web).

Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/8672>

CAPÍTULO 9

MÁS ALLÁ DE LA HINCHAZÓN: UNA MIRADA A MÚLTIPLES TIPOS DE ANGIOEDEMA

CARMEN LAURA CAÑADA PEÑA
FEA Alergología. Hospital Universitario de Jaén

1. Introducción

El angioedema (AE) es una reacción vascular en el tejido subcutáneo y/o submucoso profundo, con aumento localizado y transitorio de permeabilidad de los vasos sanguíneos que produce edema/tumefacción tisular localizado, pudiendo afectar al tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario

Se han descrito una gran variedad de mediadores de la inflamación que pueden ser causa de este proceso, tales como la histamina (H), prostaglandinas, los leucotrienos y la bradisinina (BK). En función del mediador vasoactivo que juega el papel fundamental en este tipo de AE distinguimos AE histaminérgico (AE-H) y AE bradicinérgico (AE-BK).

Por otro lado la urticaria se caracteriza por lesiones papulosas o habonosas y pruriginosas, que desaparecen en varias horas sin dejar lesión residual y que responden al tratamiento con antihistamínicos. La expresión clínica de las lesiones de urticaria son principalmente consecuencia de la inflamación y edema de la dermis superior. En el AE las lesiones se localizan en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.

Algunas formas de AE-H (causado por desgranulación mastocitaria) pueden acompañarse de urticaria.

La mayoría de los subtipos de angioedema sin habones son angioedemas mediados por bradiginina, siendo importantes diferenciarlos del angioedema histaminérgico, pues de ello dependerá el tratamiento. La bradiginina es el mediador final común, producido endógenamente en humanos y otros mamíferos, resultado de la actividad proteolítica de las calicreinas sobre los cininógenos. Su resolución suele ser lenta pudiendo tardar más de 72 horas.

El angioedema hereditario (AEH) mediado por bradiginina es una enfermedad genética rara que afecta a una proporción reducida de la población, con una prevalencia estimada en España entre 1,1 y 1,6 por cada 100.000 habitantes y que se manifiesta clínicamente con la aparición de episodios de edemas a veces dolorosos, impredecibles y algunos potencialmente mortal.

Por su baja prevalencia y síntomas semejantes a otras enfermedades más frecuentes, el AEH es habitualmente mal diagnosticado y/o infradiagnosticado.

En el angioedema bradiginérgico la interacción de la bradiginina con sus receptores B2 en el endotelio vascular produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y extravasación. Este tipo de AE no implica desgranulación mastocitaria por lo que no responden al tratamiento con antihistamínicos, corticoides ni adrenalina.

En el AE histaminérgico la desgranulación de los mastocitos tiene como resultado la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios, que aumentan la permeabilidad vascular dando lugar a episodios de urticaria/angioedema. En este tipo de angioedema si hay una respuesta al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y adrenalina.

Destacar también el mecanismo de acción farmacológico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en el metabolismo del ácido araquidónico, que da lugar a un aumento de leucotrienos y causa episodios de urticaria y/ o AE.

2. Marco histórico

El angioedema mediado por bradiginina (conocido como “edema angioneurótico no alérgico” o “edema heredo familiar de Osler”) fue descrito por primera vez por Robert Graves en 1943, aunque no fue hasta 1882 cuando Heinrich

Quincke documentó algunos casos de edema agudo en dos generaciones de una misma familia. Posteriormente William Osler en 1888 describió por primera vez una forma hereditaria de angioedema (AE) y en 1917 Crowder identifica el tipo de herencia asociada. Donaldson y Evans en 1963 demostraron que esta enfermedad es debida a la ausencia del inhibidor sérico del primer componente del complemento, C1-inhibidor.

Por otro lado Spauldin, en 1960 demostró la eficacia de la metil-testosterona en el tratamiento de AEH en una familia. Es en 1976, cuando se demuestra la eficacia de danazol para el tratamiento del AEH-C1-INH y posteriormente se comienza a introducir estanozolol (otro andrógeno atenuado).

En 1968, se publica el primer caso de AEH-C1-INH tratado con ácido epsilon-amino-caproico. En 1972 se comprueba la eficacia de los antifibrinolíticos para su uso en aquellos pacientes que no toleran los andrógenos atenuados o presentan contraindicaciones para su administración (niños, mujeres, jóvenes, etc.).

No fue hasta 1973 cuando se descubre por primera vez, la administración de C1 inhibidor humano plasmático, obtenido de una mezcla de plasma en dos pacientes. Hasta ese momento, los ataques de esta enfermedad se trataban con plasma fresco congelado.

En 1986 se identifica el gen C1INH, que codifica la proteína CIINH, denominado gen SERPING1, localizado en el cromosoma 11.

En 1998 cobra importancia la teoría que defiende que la bradicinina (BK) es el mediador más importante en el desarrollo de AE. En 2002, el grupo del Dr. Davis desarrollo un ratón transgénico con déficit de C1-INH y/ o BK que permitió estudiar en profundidad los mecanismos fisiopatológicos y demostrar entre otras cosas la importancia de la BK y otros mediadores en el desarrollo del AE.

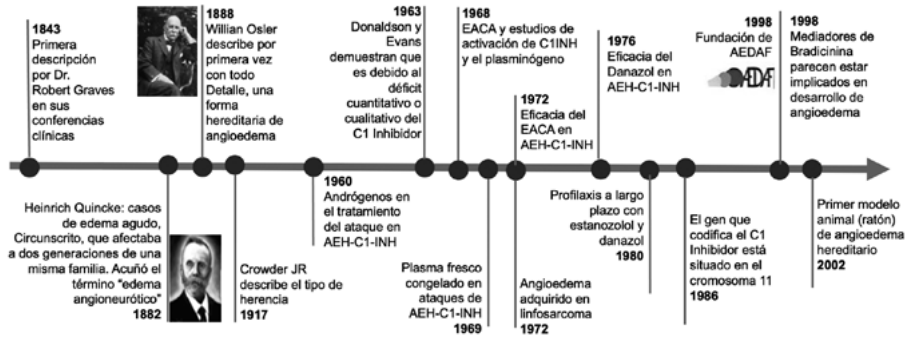
En 1980, con la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el tratamiento de la hipertensión surge una nueva forma de angioedema adquirido al que se ha denominado angioedema adquirido por IECA (AEA-IECA).

En 2009, Duan et al. detectaron la mutación del gen del F12 en el AEH-FXII y pusieron de manifiesto el papel que juega las enzimas implicadas en la vía-metabólica de la bradicinina (BK), al describir que ciertos polimorfismos en los genes que codifican la enzima aminopeptidasa P (APP) y la enzima convertidora de angiotensina (AECA) pueden agravar en el AEH-FXII

Es de suma importancia tener en cuenta que la característica común de estos angioedemas mediados por bradicinina es que no responde a los tratamientos con adrenalina, corticoides o antihistamínicos a altas dosis.

Figura 1. Recuerdo histórico del C1 inhibidor a la Bradicinina.

(Tomado de CABALLERO, T. 2016).



3. Clasificación de angioedema

El angioedema puede ser mediado por bradicinina y mediadores mastocitarios , incluida la histamina.

El angioedema mediado por bradicinina puede ser hereditario o adquirido, con o sin déficit de C1-inhibidor (AEH-C1-INH).

3.1. Angioedema hereditario

3.1.1. AEH-C1-INH (angioedema hereditario con déficit de C1-INH)

Hay dos subtipos:

AEH-C1-INH tipo I (déficit cuantitativo de C1-INH, 85% de los casos) y **AEH-C1-INH tipo II** , (déficit exclusivamente funcional del C1-INH, 15% de los casos). Tienen ambos base genética en el gen SERPING1, con más de trescientas distintas mutaciones descritas, aunque hasta un 25% de los pacientes no muestran antecedentes familiares y se reconocen como formas de novo. Se trata

de una enfermedad autosómica dominante, de baja prevalencia y sin predominio de raza o sexo. La prevalencia mínima en España es de 1,1/100.000 habitantes.

3.1.2. AEH-nC1-INH (angioedema hereditario sin déficit de C1-INH)

Angioedema anteriormente denominado AEH tipo III o estrógeno dependiente.

En relación a su base genética hoy en día distinguimos dos grupos separados de pacientes con esta patología: aquellos con mutación en el gen del F12 (AEH-FXII) que corresponden aproximadamente al 25% de la población de estos pacientes y otro grupo de pacientes con mutaciones recientemente descritas: mutación en el gen de la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1), mutación en el gen del plasminógeno (AEH-PLG), mutación en el gen del cininógeno 1 (AEH-KNG1), mutación en el gen de la mioferlina (AEH-MY-F), mutación en el gen de heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-HS3ST6). Además algunos pacientes presentan angioedema con mutaciones desconocidas (AEH-UNK).

3.2. Angioedema adquirido

Existen varios tipos de angioedema adquirido mediado por bradicinina.

3.2.1. Angioedema adquirido con déficit de C1-INH (AEA-C1-INH)

Se caracteriza por ser menos prevalente que el angioedema hereditario (AEH) sin historia familiar asociada y con inicio de síntomas por encima de los 40 años. Se asocia principalmente con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B, con enfermedades autoinmunes, neoplásicas o infecciosas. No obstante en más del 10% de los casos no hay enfermedad subyacente asociada. En este tipo de angioedema además del consumo de C1 inhibidor pueden existir anticuerpos neutralizantes frente C1-INH.

3.2.2. Angioedema adquirido relacionado con IECA (AEA-IECA)

La enzima convertidora de angiotensina está involucrada en el metabolismo de la bradicidina degradándola. La inhibición de esta enzima por fármacos antihipertensivos del grupo IECA elevan los niveles de bradicidina que pueden conducir al desarrollo de angioedema. En este caso no existe ninguna alteración del complemento.

3.2.3. Angioedema adquirido idiopático histaminérgico (AEA-IH)

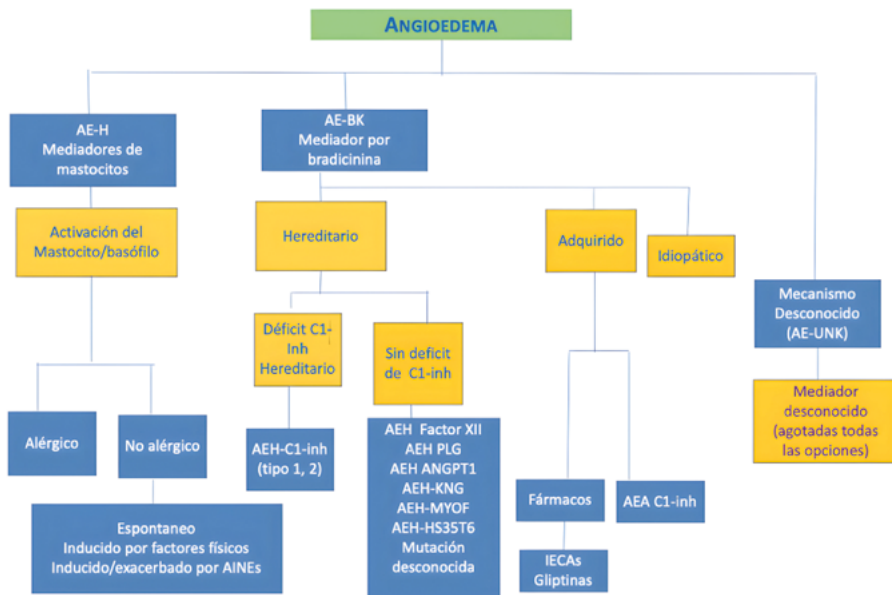
No se acompaña de urticaria, pero tienen buena respuesta al tratamiento con antihistamínicos. La respuesta a este tratamiento, sugiere el papel causal de mastocitos cutáneos y/o basófilos circulantes. La liberación de histamina podría sugerir mecanismo alérgico como causa inmediata.

3.2.4. Angioedema adquirido idiopático no histaminérgico (AEA-InH),

Se trata de un angioedema no familiar en el que se han descartado otras causas pero que a diferencia del anterior grupo, no responden al tratamiento profiláctico con dosis altas de antihistamínicos, sin embargo si lo hacen a corticoides, ciclosporina u omalizumab.

En estudios reciente se ha demostrado el papel de la bradicinina en este tipo de angioedema, bien por aumento de su producción o aumento de su catabolismo a través de la actividad de enzimas como aminopeptidasa P (APP), carboxipeptidasa N (CPN) o la enzima convertidora de angiotensina 1 (ECA).

Figura 2. Clasificación del angioedema (CABALLERO, T. 2023).



4. Fisiopatología del angioedema

4.1. Fisiopatología del angioedema histaminérgico

4.1.1. Fisiopatología del angioedema histaminérgico alérgico (AE-HA)

La activación del mastocito que causa liberación de histamina es debida a un mecanismo inmune de hipersensibilidad mediado por IgE. Se observa especialmente en el angioedema agudo por alergia a fármacos, alimentos, inhalantes y venenos de himenópteros. Esta IgE específica es producida por un individuo susceptible frente a un determinado alérgeno y se fija a la membrana de mastocitos y basófilos a través del receptor de alta afinidad de IgE (FcERI). La reeposición al alérgeno con su unión antígeno-IgE específica conduce a la activación de mastocitos y basófilos y a la consiguiente liberación de mediadores.

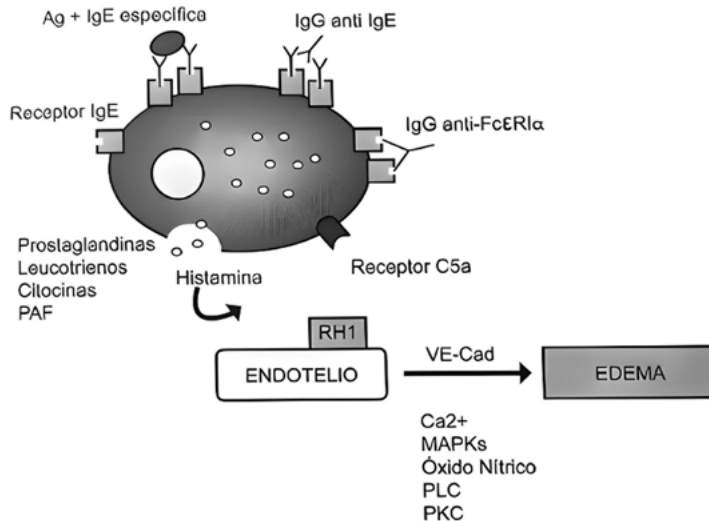
La histamina una vez liberada actúa a través de receptores selectivos en el endotelio vascular produciendo vasodilatación (eritema), incremento de la permeabilidad vascular (edema) y estimulación de terminaciones nerviosas responsables del prurito. Otros mediadores inflamatorios como prostaglandinas (prostaglandina D2), leucotrienos, el factor activador plaquetario, interleucinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), pueden actuar de forma sinérgica en la piel produciendo vasodilatación, exudación de fluidos, incremento de la permeabilidad vascular y acumulo de células inflamatorias, especialmente los eosinófilos.

Por otra parte, la permeabilidad de la barrera endotelial que regula el paso de fluidos, solutos y células desde la sangre a los tejidos circundantes, está determinada por la integridad de las uniones entre células endoteliales. En los últimos años se ha descrito la cadherina del endotelio vascular (VE-cadherina), como el principal componente transmembrana de las uniones endoteliales que se expresa en cualquier tipo de vaso, arterial, venoso y linfático. La beta-cadherina juega un papel fundamental en la regulación de estas uniones intercelulares del endotelio, mediante la unión de VE-cadherina al citoesqueleto. Se ha demostrado que muchos estímulos y la acción de la histamina, produce una alteración transitoria y reversible de estas uniones aumentando la permeabilidad del endotelio vascular.

Tras unirse la histamina a sus receptores en las células endoteliales se desencadenan varias cascadas de señales de activación intracelular, incluyendo la activación de la fosfolipasa C (FLC) y proteína-cinasa (PKC), movilización Ca^{2+} *

intracelular, producción de óxido nítrico, activación de la ruta de las cinasas activadas por mitógeno (MAPK), fosforilación de la cadena ligera de miosina, contracción de fibras de actina-miosina y fosforilación de proteínas de unión intracelular. Todas estas reacciones contribuyen a aumentar la permeabilidad vascular.

Figura 3. Fisiopatología del angioedema histaminérgico.
(Tomado de CABALLERO, T. 2016).



RH1: receptor tipo 1 de histamina; PAF: Factor de Activación Plaquetario; VE-Cad: Cadherina del endotelio vascular; MAPKs: Proteínas cinasas activadas por mitógenos; PLC: Fosfolipasa C; PKC: Proteína-cinasa.

Diferentes mecanismos de activación del mastocito conducen a la liberación de distintos mediadores, principalmente histamina. Tras la unión de histamina a su receptor en endotelio se desencadena cascada de activación intracelular incluyendo activación de PLC, PKC, movilización calcio intracelular, óxido nítrico y activación MAPK. Importante el efecto sobre VE-cadherina disminuyendo adhesiones intercelulares y aumentando hiperpermeabilidad.

4.1.2. Fisiopatología del angioedema histaminérgico no alérgico (AE-nHA)

Dentro de este grupo podemos distinguir básicamente entre angioedema/urticaria crónicos espontáneos (englobados bajo el término de urticaria crónica espontánea) y el angioedema adquirido histaminérgico idiopático (AEA-IH) que no se acompaña de habones.

Dado que por definición responde al tratamiento con antihistamínicos, se sospecha la implicación del mastocito y /o basófilo y sugiera que otras sustancias vasodilatadoras como la bradicina, no están especialmente implicadas.

El angioedema crónico histaminérgico, con o sin urticaria, puede deberse en algunos pacientes a un mecanismo autoinmune que conduce a la degranulación de mastocitos y basófilos cutáneos.

Estos pacientes producen anticuerpos IgG frente la propia IgE o frente a la subunidad alfa del receptor de IgE de alta afinidad (FCERI). Los inmunocomplejos formados conducen a la activación de la vía clásica del complemento con liberación de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a. Estas interactúan con receptores en mastocitos y basófilos para producir liberación de histamina de forma independiente a los anticuerpos IgE. Se produce también liberación de leucotrienos y citocinas, y como consecuencia de todo ello, reclutamiento celular a la zona de la lesión.

Numerosos datos indican que en la urticaria/angioedema crónicos existe una cierta “labilidad” para la liberación de mediadores del mastocito, del basófilo o de ambos. La desorganización entre señales activadoras y supresoras en mastocitos y basófilos puede conducir a la patogenia de algunas formas de urticaria / angioedema.

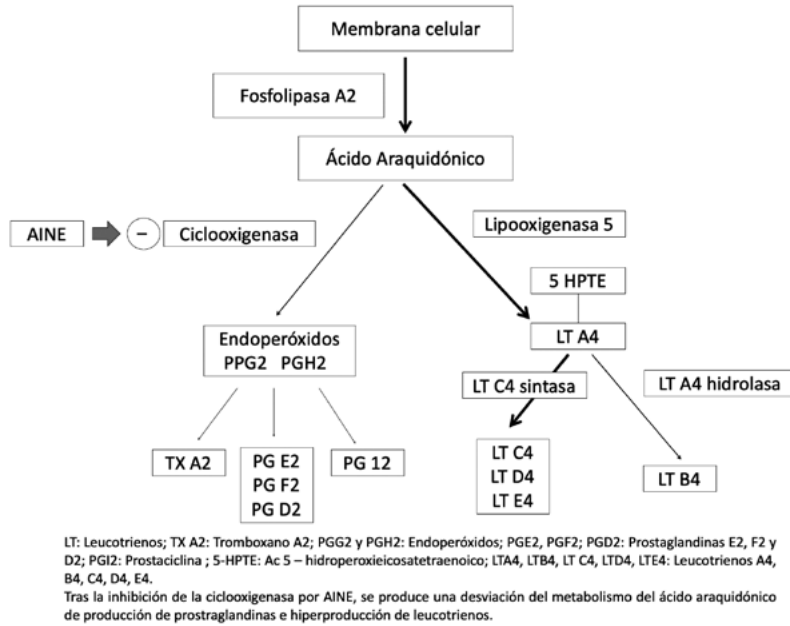
Por otro lado, en la cascada de la coagulación, la trombina (serin-proteasa) puede jugar un papel clave en la urticaria al inducir edema a través de un incremento en la permeabilidad vascular, la activación y desgranulación de mastocitos y producción de C5a.

Todos estos mecanismos parecen estar activos en la mayoría de los pacientes con urticaria/angioedema crónicos.

4.1.3. Fisiopatología del angioedema por AINE

Dentro de las reacciones de hipersensibilidad a AINE que pueden cursar con angioedema podemos distinguir entre “ Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)”, existe una urticaria crónica de base, “Urticaria/Angioedema inducido por AINE (UAIA)”, sin urticaria crónica de base y “ Urticaria/ Angioedema inducido selectivamente por un AINE (UAIA-S)”. En el primer y segundo caso se produce un mecanismo de inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) con una hiperproducción de leucotrienos y liberación de otros mediadores mastocitarios, existiendo reactividad cruzada entre AINES por un mecanismo de hipersensibilidad no alérgico. En el tercer caso, el angioedema obedece a un mecanismo mediado por IgE.

Figura 4. Fisiopatología del angioedema.
(Tomado de CABALLERO, T. 2016).



4.2. Fisiopatología del angioedema bradicinérgico

El sistema de contacto (o sistema de generación de cininas), es una cascada proteolítica implicada en la homeostasis vascular cuya principal característica es la generación de péptidos vasoactivos, que regulan la permeabilidad de la pared endotelial. La cascada está formada por zimógenos F XII y precalicreína plasmática (pKP) así como por el sustrato cininógeno de alto peso molecular (HK) presente en la superficie del endotelio.

El sistema de contacto se activa por la presencia de superficies con carga negativa. En estas condiciones el FXII sufre un cambio conformacional, que induce su proteólisis parcial para generar la forma activa de la enzima (FXIIa). FXIIa corta entonces a la precalicreína plasmática, liberando la calicreína plasmática. Una vez activada se inicia un ciclo de amplificación de la reacción, por el cual la calicreína plasmática activa más moléculas del FXII y corta asimismo a su sustrato cininógeno de alto peso molecular (HK), liberando bradicinina (BK).

La bradiginina es un nonapeptido con un potente efecto vasodilatador que induce la permeabilidad vascular al unirse a receptores de membrana específicos acoplados a proteínas G (RB2). Estos receptores se expresan de forma constitutiva en la pared del endotelio y en células del músculo liso, una vez activado, este receptor transmite señales intracelulares a través de la movilización de calcio, liberación de ácido araquidónico y la estimulación de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Estos eventos intracelulares inducen la fosforilación de tirosinas intracelulares en moléculas de adhesión endotelial (VE-Cad) por la tirosina cinasa, esta fosforilación desorganiza la estructura de la barrera endotelial permitiendo la extravasación de fluidos que constituye el edema.

Además de estos receptores (RB2) las células endoteliales presentan otro receptor de cininas denominado RB1, que presenta una alta homología estructural y funcional con RB2 pero su expresión no es constitutiva en el endotelio sino que se produce tras diversos estímulos proinflamatorios.

Bajo condiciones fisiológicas la bradiginina liberada a partir del cininógeno de alto peso molecular (HK) es rápidamente degradado por diversas enzimas proteolíticas del suero, incluyendo la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la aminopeptidasa plasmática (APP), la endopeptidasa neutra (EPN) y las carboxipeptidasas M y N.

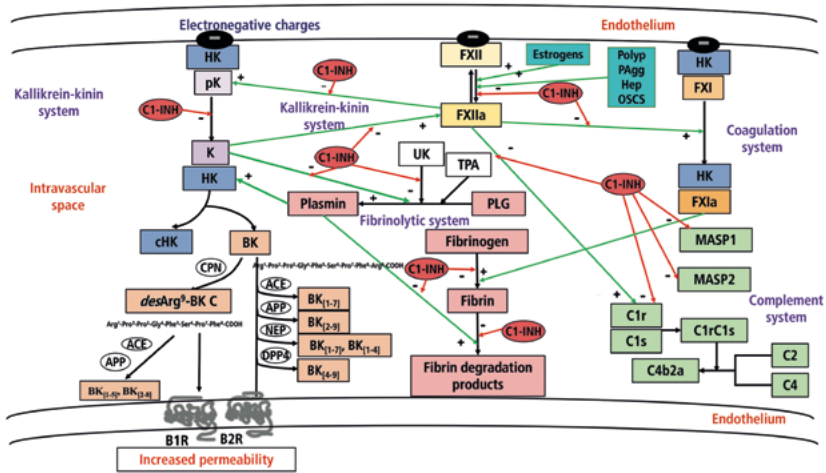
4.2.1. Fisiopatología del angioedema hereditario

EL C1-INH es una lipoproteína de 500 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de inhibidores de las proteasas del suero (Serpinas) y regula la activación de las cascadas proteolíticas del sistema del complemento, el sistema de contacto, la vía intrínseca de la coagulación y la fibrinólisis.

Ejerce sus acción mediante la formación de complejos inhibidores estables con distintas proteasas dianas. Así, inhibe a C1r, C1s y MASP1 en el sistema del complemento, al F XIIa y a la calicreína en el sistema de contacto, al FXIa y trombina en la vía intrínseca de la coagulación y a la plasmina y al activador tisular del plasminógeno en la cascada de la fibrinólisis.

En la activación de la vía clásica del complemento, el complejo C1 formado por las proteasas C1r y C1s y por C1q se ensambla y activa en presencia de complejos antígenoanticuerpo circulantes, cortando a continuación a las proteasas C4 y C2. En los pacientes con déficit de C1-INH, esta reacción tiene lugar de

Figura 5. Fisiopatología del angioedema hereditario (CABALLERO, T. 2021).



manera descontrolada provocando un consumo de C1-INH, C4 y en menor medida C2, que es característico de esta patología.

La base patológica de la AEH-C1-INH tipo I y II se debe a la producción aumentada de cininas por parte del sistema de contacto causada por la deficiencia funcional del regulador C1-INH.

En los pacientes con AEH sin déficit de C1-INH (AEH- F XII y AEH- desconocido) la fisiopatología es menos conocida. Se produce también por una desregulación y activación del sistema de contacto, aunque la causa última de esta alteración no se conoce en su totalidad.

Se sabe que concentraciones altas de estrógenos circulantes aumentan los niveles del FXII y disminuyen los de C1-INH, APP y ECA en plasma. Todo ello contribuye en principio a una mayor producción de bradicinina pero no explica por sí sola la aparición de episodios de angioedema viéndose implicados otros factores.

El angioedema AEH es una enfermedad de base heterogénea, pudiéndose asociarse a alteraciones en las proteínas de C1INH y FXII, y cuyo mecanismo fisiopatológico subyacente común es la desregulación episódica del sistema de contacto, tal y como demuestra la respuesta similar de estos pacientes a los tratamientos dirigidos a reducir la producción de bradicinina o bloquear su acción.

4.2.2. Fisiopatología del angioedema adquirido relacionado con IECA (AEA-IECA)

El bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina ECA, principal catalizadora de la bradiginina, produce un aumento local de esta, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y angioedema.

La aminopeptidasa plasmática (APP) como consecuencia de la inhibición de la ECA por los IECA, se convierte en el principal catabolizador de la bradiginina. Así los individuos con niveles bajos de APP tiene más riesgo de desarrollar AEA-IECA.

4.2.3. Fisiopatología del angioedema adquirido con déficit de C1-INH (AEA-C1-INH)

En este tipo de angioedema la síntesis de C1-INH es normal, pero se produce un aumento de su catabolismo como consecuencia de la activación exagerada del C1-INH por inmunocomplejos dando lugar a su consumo.

También se ha demostrado la presencia de anticuerpos que fijan C1q. La disminución de la función del C1-INH produce una activación del sistema de contacto y un aumento de la bradiginina.

5. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

5.1. Angioedema histaminérgico alérgico (AE-HA)

En este angioedema existe una relación secuencial tras la exposición al alérgeno. En el caso de alergia alimentos, el angioedema aparecerá en las 2 primeras horas tras la ingestión y solo raramente en un tiempo posterior. Puede aparecer angioedema asociado a urticaria que se acompaña de prurito intenso o angioedema en el contexto de una reacción anafiláctica, en donde existe afectación de varios órganos o sistemas por lo que es importante vigilar la existencia de otros signos y síntomas acompañantes (urticaria, prurito, broncoespasmo o hipotensión), también pueden aparecer síntomas digestivos (dolor abdominal o vómitos).

Es importante el diagnóstico precoz de esta patología ya que al tratamiento con antihistamínicos y corticoides habrá que añadir la administración de adrenalina.

Por lo general, la inflamación o el edema no suele durar más de 24- 48 horas. Si el edema persiste durante semanas o meses se deben considerar otras patologías, como enfermedades del tejido conectivo y vasculitis sistémicas con las que es necesario hacer el diagnóstico diferencial.

La forma más común de angioedema sin urticaria inducida por fármacos es el angioedema asociado a AINES. Importante recordar que entre el 10-30% de la urticaria angioedema crónicos idiopáticos van a reagudizarse tras la toma de AINES (efecto dosis dependiente, siendo menor si la enfermedad está controlado).

El angioedema adquirido histaminérgico idiopático se desarrolla rápidamente alcanzando su máxima intensidad en 6 horas sin que se hayan identificado factores precipitantes, la región facial es la localización más frecuente. No hay edad preferente para su presentación ni antecedentes familiares de angioedema o enfermedades asociadas.

El pilar fundamental en el diagnóstico del angioedema histaminérgico va a ser la buena respuesta al tratamiento con antihistamínicos.

Es necesario realizar una anamnesis detallada preguntando al paciente la duración del cuadro, la frecuencia y distribución de las lesiones, si se asocia a urticaria o picor, dolor; antecedentes personales y familiares de angioedema, así como de atopia; si relaciona o no los episodios con el consumo de medicamentos (especialmente AINES y de IECA) y/o alimentos, picadura de insectos, exposición a alérgenos ambientales, infecciones, cambios hormonales, estrés, ejercicio físico, consumo de alcohol y tóxicos.

Si en el momento de exploración del paciente no presenta lesiones cutáneas, será de ayuda que aporte fotografías de las mismas.

En cuanto al estudio complementario es útil la realización de pruebas cutáneas (prick-test, intradermorreacción), determinación de IgE específica y pruebas de provocación controlada para confirmar o descartar etiología alérgica.

También se debería realizar un hemograma, determinación de hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, proteinograma, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y niveles de complemento. Otras determinaciones según la historia clínica deberían ser la determinación del factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, C1 inhibidor antigénico y funcional y C1q.

Una vez excluidas todas las posibilidades diagnósticas sin encontrar etiología, sin historia familiar ni comorbilidades, estudios complementarios normales y en presencia de episodios recurrentes de angioedema, concluimos el diagnóstico de

angioedema adquirido idiopático. Si responde adecuadamente al tratamiento con antihistamínicos diagnosticaremos al paciente de angioedema adquirido histamínico idiopático (AEA-IH) y si no, de angioedema adquirido idiopático no histamínico (AEA-InH).

5.2. Angioedema bradicinérgico

Las manifestaciones más frecuentes se detectan a nivel subcutáneo periférico (edemas circunscritos, sin fobia, en extremidades, región facial, tronco, nalgas y área genital) y a nivel abdominal.

Los ataques agudos abdominales recurrentes, son frecuentes y característicos y pueden pasar a menudo desapercibidos bajo diagnósticos erróneos como dispepsias, gastritis, problemas funcionales intestinales, infecciones urinarias, dismenorreas o apendicitis aguda y son a menudo motivo de laparotomía innecesarias. Además de causar un dolor intenso de difícil control en muchas ocasiones son incapacitantes y pueden provocar anorexia, náuseas, vómitos e incluso ascitis asociadas a hipotensión y shock hipovolémico (por fenómenos de tercer espacio).

El síntoma de mayor gravedad es el edema laríngeo (edema de glotis), que afortunadamente se da con menor frecuencia, aunque hasta un 50% de los pacientes pueden padecerlo en algún momento de su vida, siendo causa de asfixia por obstrucción de la vía aérea superior causante de muerte hasta un 25-30% de los casos cuando no es diagnosticado ni tratado adecuadamente.

Los episodios frecuentes provocan la interrupción de la vida cotidiana del paciente y su familia y generan una importante carga psíquica y económica de la enfermedad, aumentando el absentismo escolar o profesional y la sensación de invalidez por impotencia funcional y pérdida de autonomía.

El estrés psíquico y emocional es un principal desencadenante de los episodios agudos. También sabemos que los microtraumas (golpes o presión mantenida sobre una zona), y las infecciones, contribuyen a la activación del sistema de contacto/cininas, así como los estrógenos.

A menudo es posible reconocer en estos pacientes pródromos como una as-tenia intensa, cambios bruscos de humor o irritabilidad. La ausencia de urticaria, es un factor clave para el diagnóstico, así como la recurrencia de los episodios agudos de edema local con frecuencia variable y duración de los ataques mayor a 24h (48-72 h).

En el angioedema AEH-C1-INH tipo I y tipo II es frecuente la aparición de un eritema marginado principalmente en tronco o extremidades, que a menudo se asocia a parestesias tipo hormigueo o pinchazos, y que no hay que confundir con cuadros de urticaria. Estas lesiones suelen aparecer horas o días antes del ataque agudo.

Las manifestaciones clínicas del angioedema sin déficit de C1 inhibidor (AEH-nC1-INH) se caracterizan por ataques agudos en distintas localizaciones, con aspecto muy similar al de las formas clásicas por déficit de C1 inhibidor, aunque presenta ciertas características peculiares, entre ellas destaca el predominio de expresión clínica en mujeres, especialmente en periodos hiperestrogénicos (por aporte exógeno de estrógenos, anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva o endógenos en situación de embarazo).

El AEH-nC1-INH tiene una edad de inicio ligeramente superior (50% de los pacientes debutan entre la 2ª y 3ª década de la vida en relación con la actividad hormonal estrogénica).

Existe una mayor frecuencia de afectación facial (labial, perioral y lingual). No obstante más de un 50% de pacientes presentan ataques abdominales y entre un 25% y 50% ataques laríngeos.

Los ataques abdominales van desde una ligera incomodidad, hasta un dolor intenso tipo cólico refractario al tratamiento analgésico y que progresa a distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento (por obstrucción parcial del tracto gastrointestinal). Tras resolución del ataque se produce diarrea por paso de líquido del edema de la pared a la luz intestinal.

Son pocos los varones sintomáticos (más del 90% portadores asintomáticos). La expresión de síntomas en hombres se ha relacionado principalmente con el uso de antihipertensivos tipo IECA y el uso de antiandrógenos.

En este tipo de angioedema no hay mutación en el gen SERPING1 y lo que se identificado es una mutación en el cromosoma 5, en el exón 9 del gen del Factor 12 de la coagulación.

Los pacientes con angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor (AEA-C1-INH) inician clínica después de la 4ª década de la vida y en ausencia de antecedentes familiares. Presentan menor frecuencia de afectación a nivel abdominal y mayor frecuencia de síntomas de edema facial, con afectación frecuente de úvula y lengua. Por otro lado es posible detectar en una mayoría importante de estos pacientes niveles séricos y/o actividad muy baja de C1q, C1-INH, C4 y

C2. En un gran número de ellos, podremos encontrar autoanticuerpos anti-C1-INH. A demás es importante realizar un estudio complementario que incluya hemograma completo, VSG, PCR, proteinograma, y en caso de existir alteraciones en el hemograma valorar realizar una biopsia de médula ósea, ya que de entre las enfermedades asociadas se encuentran gammapatías de significado incierto, procesos malignos (mieloma múltiple, síndrome linfoproliferativos), enfermedades autoinmunes (anemia hemolítica, lupus eritematoso, vasculitis o crioglobulinemia), neoplasias no hematológicas o infecciones (hepatitis vírica B o C).

Los pacientes que presentan angioedema por IECA (AEA-IECA) tienen episodios localizados predominantemente a nivel orofacial y en vía respiratoria superior. Este angioedema puede ser potencialmente peligroso debido al desarrollo de edema de laringofaringe o laringe, precisando un porcentaje importante de pacientes (hasta 1/3) asistencia en la unidad de cuidados intensivos. También se han descrito casos aislados de angioedema abdominal. La resolución de los episodios al suspenderse el IECA confirma el diagnóstico, aunque pueden seguir apareciendo episodios meses después de la desaparición del mismo. A nivel de laboratorio no existe ninguna determinación específica y todos los parámetros de complemento están siempre en el rango de normalidad.

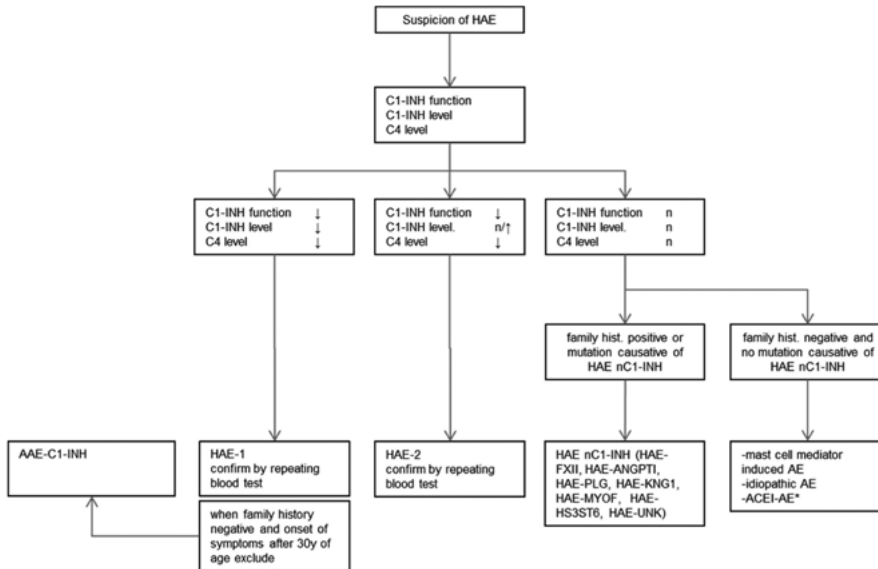
Además de una correcta historia clínica que nos permita recoger si existe o no historia familiar asociada a esta enfermedad, ante la sospecha de angioedema por déficit de C1-INH es importante la determinación de C4 y valores antigénicos y funcionales de C1-INH. Si estos están disminuidos (pueden ser normales hasta un 2% de los casos), estaremos ante un AEH-C1-INH tipo I, si existe una deficiencia cuantitativa del C1 inhibidor, y tipo II, si la deficiencia del C1-INH es cualitativa o funcional.

En el caso en que los valores de C4 o C1-INH (antigénico y funcional sean normales pero haya una sospecha clínica alta deberán repetirse ambas determinaciones durante un ataque agudo de angioedema).

En el AEH sin déficit de C1-INH (AEH-nC1-INH) no existe un marcador biológico de laboratorio específico. El estudio del complemento (C4, C1 antigénico y funcional) suele ser normal en estos pacientes. La única prueba que confirma el diagnóstico en AEH-FXII es la realización del estudio genético que incluya la presencia de mutaciones en el gen del FXII. Si no se encuentran mutaciones a este nivel, habrá que ampliar el estudio genético a otras mutaciones, a nivel del gen angioyotina1 (AEH-ANGPT1), del plasminógeno (AEH-PLG),

del cininógeno 1 (AEH-KNG1), de la mioferlina (AEH-MY-F) y del heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-HS3ST6), además de algunas mutaciones desconocidas (AEH-UNK).

Figura 6. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary Angioedema (MAURER, M. 2021).



6. Tratamiento

Las opciones terapéuticas disponibles hasta ahora se han centrado en el paciente con AEH-C1 INH, sin embargo el conocimiento cada vez mayor de esta enfermedad y de su fisiopatología han abierto nuevas opciones terapéuticas.

El objetivo del tratamiento del angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor (AEH-C1-INH) es evitar la mortalidad y reducir la morbilidad. Está basado en 4 pilares fundamentales: prevención secundaria (evitación de factores precipitantes), tratamiento de ataques agudos de angioedema, profilaxis a corto plazo (PCP) y profilaxis a largo plazo (PLP).

Es importante consensuar con el paciente el tratamiento para garantizar una buena adherencia y conseguir un buen control de la enfermedad.

6.1. Prevención secundaria

Se trata de identificar factores precipitantes de ataques para evitarlos.

Entre los factores precipitantes se encuentran: infecciones, traumatismos, estrés emocional, fármacos (IECAS, ARA-2, ACO, THS, gliptinas)

Se recomienda la vacunación contra el virus de la hepatitis B en aquellos pacientes no inmunizados en cuanto se realiza el diagnóstico de AEH-C1-INH por la posibilidad de recibir derivados sanguíneos.

6.2. Ataque Agudo

Consiste en la administración del fármaco en el momento de iniciarse el episodio, siendo factor clave la precocidad de instauración del mismo para frenar la progresión del edema y acelerar su resolución. Actualmente tiene indicación de tratamiento todos los ataques independientemente de su localización y gravedad.

Existen fármacos específicos para el tratamiento de los ataques de AEH-C1-INH. Algunos actúan reemplazando la proteína de C1-INH deficitaria (concentrado plasmático pasteurizado y purificado de la C1 inhibidor esterasa y el inhibidor recombinante de la C1-esterasa humana) y otros fármacos actúan sobre el sistema de contacto (acetato de icatiban y ecalantida).

6.2.1. Concentrados plasmáticos del C1 inhibidor esterasa (phC1INH)

Berinet[®] y **Cinryze** ambos se presentan en forma de vial liofilizado de 500 U que hay que reconstruir. En el caso del Berinert la dosis que se ha demostrado eficaz es de 20 U/Kg de peso siendo efectiva para el tratamiento de ataques agudos en cualquier edad.

Con Cinryze la dosis a administrar es fija de 1000 U por lo que hay que administrar dos viales, indicado para ataques agudos en pacientes a partir de 12 años.

La administración de ambos es intravenosa y la dosis puede repetirse si es preciso, normalmente después de una hora.

6.2.2. Concentrado inhibidor recombinante de la C1-esterasa humana (rbC1INH)

Ruconest es un análogo recombinante del C1-INH esterasa producido en conejas transgénicas en las que se ha insertado el gen C1-INH humano. Su potencia inhibitoria es similar al de C1-INH plasmático. Su mecanismo de acción al igual que los derivados plasmáticos es la reposición de la C1-INH esterasa deficitario. Un vial contiene 2100 U, equivalente a una concentración de 150 U/ml. La posología se realiza en función del peso (hasta 84 Kg 2100 U, >84 Kg 4200 U). Tiene una vida media de aproximadamente de 3 horas. Esta indicado para el tratamiento en ataques agudos de angioedema en pacientes mayores de 2 años,

Está contraindicado en pacientes con alergia a epitelio de conejo.

6.2.3. Antagonista altamente específico del receptor B2 de la bradisinina (BK-R2)

Acetato de icatibant (Firazyr) previene la unión de la bradisinina al receptor B2 del endotelio vascular evitando así la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar.

Está indicado para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema en adultos y en niños mayores de 2 años. Se presenta en forma de jeringa precargada (30 mg de acetato de icatibant en 3 ml de solución. Su administración es subcutánea a nivel abdominal. La dosis de icatibant para adultos es de 30 mg/vial, que puede repetirse hasta 6 horas (dosis máxima de 90 mg/día). La dosis pediátrica es de 0,4 mg/kg (dosis máxima de 30 mg/día).

Está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica activa y en los que han sufrido ACVA isquémico en las últimas dos semanas. Tiene un buen perfil de seguridad y eficacia, solo hay descritas reacciones locales (picor, ardor y eritema) en el lugar de la administración.

6.2.4. Inhibidor de la calicreína plasmática humana

Ecalantida (Kalbitor) su mecanismo de acción consiste en una inhibición reversible y específica de la calicreína plasmática humana, indicado para el tratamiento a demanda de los ataques agudos de angioedema hereditario en pacientes a partir de 12 años, ya que inhibe la escisión del cininógeno de alto peso molecular en bradisinina y la consiguiente activación del F XII. La dosis indicada es de 30 mg (3 ml) administrados de forma subcutánea. No autorizado

para la autoadministración, ya que el principal problema de seguridad son las reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves, informadas en un 3-4% de los pacientes tratados. Los efectos adversos más comunes son: dolor de cabeza, náuseas, diarrea y reacciones en el lugar de la inyección. Tiene una vida media de 2 horas.

6.2.5. El plasma fresco congelado (PFC)

Hoy en día su uso se limita en aquellos países en los que no están disponibles los tratamientos anteriormente mencionados para el tratamiento del ataque agudo de angioedema. Su uso es controvertido ya que existe un riesgo teórico de que pueda empeorar el angioedema agudo al reponer no solo el C1-INH, sino también los sustratos sobre los que actúa este, dando lugar a un aumento de la bradisinina. Por otro lado el plasma fresco congelado es una posible fuente de inyecciones virales.

En los pacientes con **AEH-nC1-INH** el tratamiento de los ataques agudos es similar al utilizado con AEH-C1-INH, aunque su uso estaría fuera de indicación, al igual que ocurre con el **AEA-C1-INH**.

Recalcar la importancia de la administración precoz del tratamiento para el ataque agudo de AE, con el objetivo de reducir la morbimortalidad y mejorar su calidad de vida. Estos pacientes deben de ser entrenados para reconocer un ataque y autotratarse.

6.3. Profilaxis a corto plazo (PCP)

Consiste en administrar tratamiento antes de procedimientos médicos o quirúrgicos para evitar que desencadenen ataques de AE en pacientes con AEH-C1-INH. Es importante que el paciente disponga de un plan de actuación cuando se va a realizar un procedimiento dental o quirúrgico (broncoscopia, endoscopia) o durante el embarazo y el parto.

6.3.1. Concentrado plasmático del inhibidor C1 esterasa

Tratamiento de elección si se encuentra disponible.

Cinryze: 1000 U iv entre la primera y 24 horas previos al procedimiento.

Berinerit: 1000 U entre la primera y 6 horas antes del procedimiento.

6.3.2. Andrógenos atenuados

Quedan reservados como segunda línea de tratamiento, ya que su eficacia es menor respecto al uso de phC1INH.

Tienen efectos secundarios como labilidad emocional, irritabilidad, alteraciones menstruales y está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Se deben tomar 5 días antes del procedimiento y continuar durante los siguientes 2-3 días.

Danazol: la dosis aceptada es de 2,5 a 10 mg/kg/día (dosis máxima 600 mg/día).

Estanozolol: la dosis es de 4-6 mg/día.

6.3.3. Antifibrinolíticos

El ácido tranexámico está indicado también como segunda línea de tratamiento. La recomendada es de 25 mg/kg de 2 a 3 veces al día hasta un máximo de 3 a 6 gr al día. Se debe tener en cuenta el riesgo protrombótico asociado a este tratamiento.

6.3.4. Plasma fresco congelado (PFC)

Si no se dispone de phC1INH se pueden utilizar 2 U (400 ml) de plasma fresco congelado. Se administran una hora antes del inicio del procedimiento.

6.4. Profilaxis a largo plazo (PLP)

Consiste en el tratamiento regular o de mantenimiento del AEH-C-INH con el objetivo de disminuir el número de ataques, evitar ataques graves o de incapacitación y mejorar la calidad del paciente consiguiendo la dosis mínima clínicamente eficaz. El tratamiento debe ser individualizado y consensuado con el paciente para garantizar así una correcta adherencia al tratamiento y por tanto un buen control de la enfermedad.

El paciente que recibe PLP deberá ser evaluado periódicamente (3-6 meses) para ajustar la dosis e intervalo de tratamiento y lograr así la máxima eficacia.

6.4.1. Concentrados plasmáticos del C1 inhibidor esterasa (phC1INH)

Administración de 1000 U de phC1INH 2 veces a la semana.

En los pacientes que reciben pC1INH, se ha encontrado casos aislados de eventos trombóticos relacionados con el uso de catéteres centrales para facilitar su autoadministración.

6.4.2. Lanadelumab (Takhzro)

Es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina recombinante totalmente humano IgG e inhibidor potente y específico de la calicreína plasmática activa. Su indicación como profilaxis a largo plazo es a partir de 12 años. Se administra por vía subcutánea. Cada vial tiene 300mg (2ml), con una semivida media de 14 días. La dosis de administración inicial es de 300 mg cada 2 semanas durante 3 meses y posteriormente 300 mg al mes. Los efectos secundarios más frecuentes son reacción local en el lugar de la inyección, infección de la vía respiratoria superior, dolor muscular y mareo.

6.4.3. Berotralstat (Orladeyo)

Es un inhibidor de la calicreína plasmática oral. La dosis de administración es de 110 a 150 mg/día para adultos y niños mayores de 12 años (un comprimido al día). Los efectos secundarios más frecuentes son dolor abdominal, vómitos, diarrea y dolor de espalda. La dosis > de 150 mg se ha asociado con prolongación del intervalo QT.

6.4.4. Andrógenos atenuados (AA)

Se han utilizado durante mucho tiempo para profilaxis a largo plazo de AEH-C1-INH, pero actualmente han pasado a ser fármacos de segunda línea por sus efectos androgénicos y anabólicos, ya que pueden provocar virilización, trastornos menstruales e incluso amenorrea. También aumento de peso, dolor de cabeza y mialgia. Están contraindicados durante el embarazo y en niños y adolescentes el tratamiento con andrógenos puede interferir en su crecimiento y maduración. La mayoría de los efectos adversos de los AA son dosis dependientes por lo que debe de administrarse siempre la menor dosis eficaz.

En los pacientes que reciben AA es necesario el control del perfil hepático, función renal, alfa-fetoproteína y la realización de una ecografía anual.

6.4.5. Antifibrinolíticos

Disponemos del **ácido épsilon amino caproico (AEAC) y del ácido tranexámico**.

Su mecanismo de acción es desconocido pero se ha demostrado que producen una disminución de la liberación de mediadores vasoactivos.

La dosis recomendada para profilaxis a largo plazo con ácido tranexámico es de 500-1000 mg cada 8 horas.

Entre los efectos secundarios descritos se encuentran náuseas, dolor abdominal, mialgia, debilidad y astenia. Es importante realizar en estos pacientes un seguimiento hepático, determinación de aldolasa y creatinfosfocinasa y la realización de un fondo de ojo anualmente para descartar daños a nivel de retina y riesgo trombótico asociado, En una intervención quirúrgica deberán suspenderse previamente.

En los pacientes con **AEA-C1-INH** la administración de **rituximab**, un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano que se une específicamente al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, suprimiendo la producción de anticuerpos, ha demostrado ser eficaz e inducir la remisión mantenida en estos pacientes. Su administración es intravenosa, siendo la dosis recomendada 375 mg/m² de superficie corporal. Se recomienda administrar premedicación con antihistamínico y corticoide para reducir la incidencia y gravedad de reacciones relacionadas con la perfusión del mismo.

En el caso de **AEH-nC1-INH** se ha utilizado **progesterona, danazol y ácido tranexámico** fuera de indicación, siendo el ácido tranexámico con el que se obtiene mejores resultados a dosis de 2-3 gr/día.

Ya que rituximab puede dar lugar a inmunodeficiencias secundarias se recomienda controlar los niveles de autoanticuerpos antiC1-INH, así como IgG antes y después del tratamiento.

Aquellos pacientes que realizan profilaxis a largo plazo pueden presentar igualmente ataques agudos de angioedema, por lo que se considera fundamental que dispongan de tratamiento específico los ataques.

Tabla 1. Fármacos disponibles para el tratamiento AEH-C1-INH.

FÁRMACO	MARCA	MECANISMO DE ACCIÓN	VIDA MEDIA	VIA DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN	DOSIS(Adultos)	DOSIS (niños)
Ac Tranexámico	Amchafibrin	Actividad antifibrinolítica	2-8 horas	Oral, IV	Profilaxis a largo plazo	De 1000 a 3000mg/día	20-40 mg/Kg/día
Danazol	Danotrol	Aumentar en hígado del C1-INH	9,44 +/- 2.74 horas	Oral	Profilaxis a Largo(PLP) y corto plazo(PCP)	PLP: dosis inicial 400 mg/día, dosis mantenimiento max 200 mg/día. PCP: dosis de 400 a 600 mg/día, 5 días antes y 2/3 días después.	PLP: 2,5 mg/kg/día. PCP: 5-10 mg/kg/día (max. 600mg/día), 5 días antes y hasta 2 días después.
Concentrado plasmático C1 (pdC1 inhibidor)	Berinerit	Reponer déficit de C1-inhibidor	32.7-62 horas	IV y SC	Ataques agudos, Profilaxis a Largo(PLP) y corto plazo(PCP)	Ataque agudo: 20 UI/Kg. PCP: 1000 UI de 1 a 6 horas antes. PLP: 60 UI/kg 2 veces a la semana.	Ataque agudo: 20 UI/kg PCP: 15-30 UI/kg de 1 a 6 horas antes PLP: misma que adultos
Concentrado plasmático C1 (pdC1 INH)	Cynryze	Reponer déficit de C1-inhibidor	56 - 62 horas	IV	Ataques agudos, Profilaxis a Largo(PLP) y corto plazo(PCP)	Ataque agudo : 1000UI (repetir en 1h si precisa) PCP: 1000 UI 1-24h antes. PLP: 1000 UI 2 veces a la semana	Ataque agudo: 12 a 17 a: misma que en adultos 2 a 11 a (>25Kg) 1000 UI 2 a 11 a (<25Kg): 500 UI PCP: (>25Kg) 1000 UI antes (<25Kg) 500 UI antes PLP: 12 a 17 a: misma que adultos. 6 a 11 a 500 UI 2 veces a la semana.
Concentrado inhibidor recombinante rhC1INH	Ruconest	Reponer déficit de C1-inhibidor	3 horas	IV	A demanda de los ataques	<84 Kg: 50 UI/Kg >84 Kg: 4200 UI	Adolescentes: misma dosis que adultos
Acetato de icatiban	Firazyr	Antagonista de los receptores B2 de la bradicinina	1 o 2 horas	SC	A demanda de los ataques	30 mg	De 12 a 25 Kg: 10 mg De 26 a 40 Kg: 15 mg De 41 a 50 Kg: 20 mg De 51 a 60 Kg: 25 mg >65 Kg : 30 mg
Ecalantida	Kalbitor	Inhibidor de la calcitriol plasmática	2.0 +/- 0.5 horas	SC	Tratamiento a demanda de los ataques agudos	30 mg sc en 3 dosis de 10 mg (1ml).	≥ 12 a misma dosis que en adultos.
Landelumab	Takzyro	Inhibidor de la calcitriol plasmática	2 semanas	SC	Profilaxis a largo plazo	300 mg/2 semanas Reducir la dosis a 300 mg cada 4 semanas, si no ataques en los últimos 6 meses.	≥ 12 a misma dosis que en adultos
Berotrastat	Orladeyo	Inhibidor de la calcitriol oral	93 horas	VO	Profilaxis a largo plazo	En adultos y adolescentes ≥ 12 a (+ 40Kg) 150 mg/día.	< de 12 años no indicado

7. Bibliografía

- 1) ALTMAN, K. et al (2013). «Pathogenic intracelular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema ». *Clinic Rev. Allerg Immunol* 45, pp. 47-62.
- 2) BUSSE, P. J., CHRISTIANSEN S.C. (2020) «Hereditary Angioedema». *N Engl J Med.* 382, pp. 1136-1148
- 3) CABALLERO, T. et al (2011). «Spanish Consensus on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Par I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis». *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(5), pp.333-47.
- 4) CABALLERO T. et al (2011). «Spanish Consensus on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Par II. Treatment follow-up, and special situation». *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(6), pp. 422-41.
- 5) CABALLERO, T., CABAÑAS, R. et al (2016). «Angioedema Bradicinérgico». *Angioedema. Majadahonda . Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.*, pp. 75-85.
- 6) CABALLERO, T. (2021). «Treatment of hereditary angioedema». *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 31(1), pp.1-16.
- 7) CABALLERO, T., FERRER, M., GUILARTE, M. (2023). «Classification and Treatment of Angioedema without Wheals: A Spanish Delphi Consensus, *American Journal of Clinical Dermatology* 24, PP.135 -141
- 8) CHEN, W.L., GALLAGHER, J., ZAFRA, H., GEDEIT, R. (2016) «Hereditary angioedema presenting as compartment síndrome in a White girl». *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117 (3), pp. 321-322.
- 9) CICARDI, M. et al (2012). «Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group». *Allergy* 67 (2), pp. 147-57
- 10) CICARDI, M., ABERER, W., BANERJI, A., et al. (2014). «Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary angioedema International Working Group ». *Allergy* 69 (5), pp. 602-16.

- 11) CICARDI, M., ZURAW, B.L. (2018). «Angioedema due to bradykinin dysregulation». *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 6 (4), pp.1132-1141.
- 12) CRAIG, T. et al (2018). «Long- term prophylaxis therapy in patients with hereditary and angioedema with C1 inhibitor deficiency ». *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (6), pp. 673-679.
- 13) KAPLAN, A.P. et al (2010). «The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema», *Ann Allergy Asthma Immunol.* 104 (3), pp. 193-204.
- 14) KAPLAN, A.P. et al (2014). «Pathogenic mechanisms of bradykinin mediator diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway», *Adv Immunol.* 121, pp. 41-89.
- 15) MAURER, M., MAGERL, M. (2021). «Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of Bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedem». *Clin Rev Allergy Immunol.* 61 (1), pp. 40-49.
- 16) MAURER, M., et al. (2022). «The International WAO/EAACI guideline for management of hereditary angioedema- The revision and update». *Allergy* 77(7), pp.1961-1990.
- 17) PRIETO-GARCIA, A., MARCOS, C., CABALLERO, T. Spanish Group for Study of Bradykinin-Mediated Angioedema (2016). «Classification of angioedema without wheals». *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116 (2), pp.177.
- 18) SALA-CUNILL, A., GUILARTE M. (2015). «The role of mast cell mediators in Angioedema». *Curr Treat Options Allergy* 2, pp. 294-306.
- 19) SCHULKES, K.J., VAN DEN ELZEN, M.T., OTTEN, H. G., et al. (2015). «Clinical similarities among bradykinin-mediated and mast cell-mediated subtypes of non-hereditary angioedema: a retrospective study». *Clin Trnsl Allergy* 5 (1), pp. 5.
- 20) ZURAW, B.L., BERNSTEIN, J.A., LANG, D.M., et al (2013). «A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema». *J. Allergy Clin Immunol.* 131(6), pp.1491-1493.
- 21) ZURAW, B.L (2018). «Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting». *J Allergy Clin Immunol* 141, pp. 884-5