



El Estado del Manejo del AEH en Europa



HAEi

International Patient Organization
for C1 Inhibitor Deficiencies



La mujer en estas fotografías es la misma; durante un ataque facial y en estado normal.

“ Pasaron muchos años antes de que me diagnosticaran. Durante ese tiempo, perdí clases en la escuela, me despidieron de varios trabajos y pasé dos veces por el quirófano para unas operaciones innecesarias – y todo eso porque nadie llegó a reconocer mi enfermedad.”

Sección 1: Antecedentes

Afrontando el angioedema hereditario

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara, hereditaria y potencialmente mortal cuyos síntomas consisten en episodios de edema (hinchazón) dolorosos y periódicos. Los pacientes de AEH suelen sufrir durante muchos años, y a menudo se ven sometidos a tratamientos y cirugías innecesarias antes de recibir un diagnóstico definitivo. El AEH todavía no tiene cura, sin embargo el uso inteligente de los medicamentos disponibles puede ayudar a los pacientes a llevar una vida bastante normal.

¿Qué es el AEH?

El AEH afecta a una persona de entre 10.000 y 50.000 en todo el mundo.^{1,2} El AEH es hereditario porque el defecto genético se transmite dentro de las familias. Si uno de los padres padece AEH, sus hijos tendrán un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad.¹ Sin embargo no se debe descartar un diagnóstico de AEH debido a la ausencia de un historial familiar, ya que los científicos afirman que hasta el 25 por ciento de los casos de AEH corresponden a pacientes en los que se ha producido una mutación espontánea del gen del inhibidor de C1 a la hora de la concepción. Estos pacientes pueden transmitir el gen defectuoso a su descendencia.³

Las personas que tienen AEH pueden padecer ataques graves de hinchazón que afectan a varias partes del cuerpo, entre ellas las manos, pies, cara, vías respiratorias (garganta) y órganos internos. Los episodios de hinchazón laríngea son los más peligrosos en el AEH, ya que pueden cerrar las vías respiratorias y producir la muerte por asfixia. Es necesario tratar los ataques de garganta de forma urgente; en caso de que la garganta esté afectada, los pacientes deben de recibir el tratamiento adecuado lo antes posible. Según los estudios, más del 50 por ciento de los pacientes padecerá un ataque laríngeo a lo largo de su vida.^{4,5}

Casi todos los pacientes de AEH sufren ataques abdominales.⁶ Los episodios de hinchazón abdominal producen dolores intensos e insoportables, vómitos y diarrea.^{1,7,8} Aproximadamente la tercera parte de los pacientes de AEH no diagnosticados se ven sometida a una cirugía innecesaria durante un episodio abdominal, porque los síntomas imitan los de una emergencia quirúrgica.¹ Los episodios de hinchazón de la cara, manos, pies y otras partes del cuerpo pueden desfigurar al paciente y son extremadamente dolorosos y debilitantes. Los ataques de AEH a menudo afectan a más de una parte del cuerpo.

Sin tratamiento, la duración de un ataque normal es de entre 24 y 72 horas, sin embargo algunos ataques pueden durar más de una semana.⁷ La mayoría de los pacientes padecen su primer ataque durante la infancia o la adolescencia.⁵ La mayoría de los ataques se producen de forma espontánea, sin motivo aparente. Sin embargo, se han citado como factores desencadenantes la ansiedad, el estrés, los traumatismos menores, ciertas intervenciones médicas, quirúrgicas y odontológicas, así como enfermedades como un resfriado o la gripe. También se ha demostrado que los inhibidores de la ECA (medicamento antihipertensivo) y los medicamentos derivados de estrógenos (anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva) pueden producir ataques de AEH.

Los pacientes a menudo describen una sensación de "tirantez" en el lugar donde posteriormente se producirá la hinchazón, entre treinta minutos y varias horas más tarde. En algunos casos, esta sensación puede ser percibida unas 12 a 24 horas antes de empezar la hinchazón. En aproximadamente una cuarta parte de los pacientes de AEH, aparece una erupción cutánea enrojecida que no pica tanto antes como durante un ataque.

¿Cuál es la causa del AEH?

Los pacientes de AEH tienen un defecto en el gen que sirve para controlar una proteína sanguínea denominada inhibidor de C1, por eso también se suele referirse a la enfermedad como una deficiencia del inhibidor de C1. Este defecto genético da lugar a la producción de un nivel inadecuado de la proteína inhibidor de C1 o de una no funcional. Un nivel normal del inhibidor de C1 permite regular las interacciones bioquímicas complejas de los sistemas sanguíneos implicados en la lucha contra la enfermedad, la respuesta inflamatoria y la coagulación. Como el inhibidor C1 defectuoso no puede desempeñar adecuadamente su función reguladora, puede aparecer un desequilibrio bioquímico que produce un péptido no deseado – denominado bradicinina – que provoca el escape de líquidos por los vasos capilares hasta los tejidos circundantes, produciendo así la hinchazón.

En la Tabla 1, se puede observar que existen dos tipos de AEH. El tipo más común de la enfermedad – el Tipo I – se caracteriza por bajos niveles cuantitativos del inhibidor de C1 y afecta a casi el 85 por ciento de los pacientes. El AEH del Tipo II afecta al restante 15 por ciento de los pacientes que tienen un nivel normal o elevado del inhibidor de C1, sin embargo en este caso la proteína no funciona correctamente. Los dos tipos son sintomáticamente indistinguibles y afectan igualmente a hombres y mujeres.⁸ Varios investigadores han descrito un angioedema familiar (y por lo tanto hereditario) en pacientes con niveles normales del inhibidor de C1. A menudo designado como “AEH del Tipo III”, no se ha llegado a entender totalmente este tipo de angioedema.

Tabla 1: Subtipos del angioedema hereditario¹

Tipo	Causa	Afecta al
Tipo 1	Bajos niveles cuantitativos / antigénicos del inhibidor de C1	85 por ciento de los casos
Tipo 2	Niveles normales o elevados del inhibidor C1 cuantitativo / antigénico, sin embargo la proteína es no funcional (según la medida del análisis funcional del inhibidor de C1)	15 por ciento de los casos

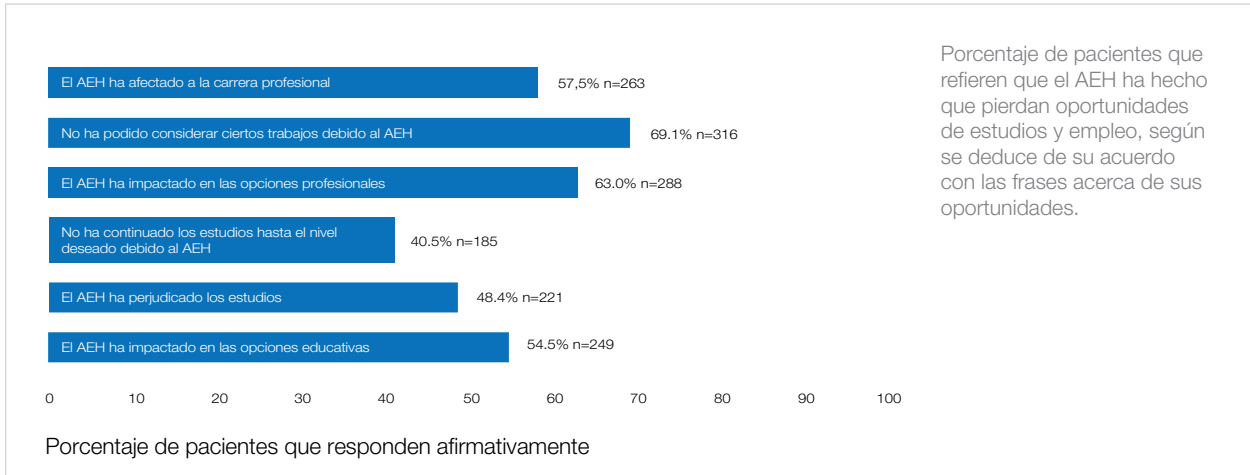
¿Cómo afecta el AEH a los pacientes?

Los pacientes no tratados tienen, por término medio, un ataque de cada 7 a 14 días, con una frecuencia que va desde casi nunca a cada tres días.^{1,5} La severidad de la enfermedad varía considerablemente, incluso entre los miembros afectados de la misma familia.⁸

Debido a que la duración de un ataque típico es de varios días antes de su atenuación, las personas que tienen AEH pueden verse debilitadas por sus síntomas durante hasta 100 días, o sea más de tres meses, al año.⁹ El AEH supone una carga humanística importante, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente debido a los días perdidos de trabajo, estudios y ocio. Los pacientes de AEH sufren de problemas de salud física y mental, incluida la depresión.¹⁰ Además, el AEH puede llegar a tener serias consecuencias en los estudios, el trabajo y las actividades sociales.

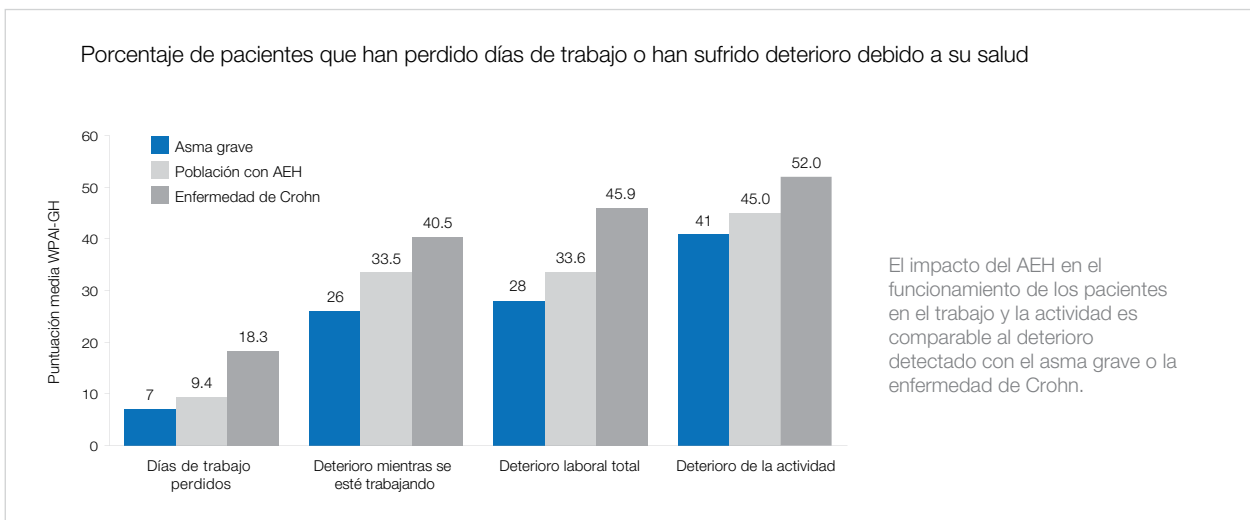
El impacto del AEH en los pacientes

Figura 1: Oportunidades perdidas debido al angioedema hereditario (AEH)¹⁰



Las dos quintas partes de las personas con AEH sufren de depresión clínica, y la probabilidad de que tomen drogas psicotrópicas es dos veces mayor que en la población general. La carga del AEH en cuanto al deterioro productivo es similar a la que se observa en los datos sobre pacientes con enfermedades crónicas más reconocidas, por ejemplo el asma severo o la enfermedad de Crohn.¹⁰

Figura 2: Instrumento de productividad laboral y deterioro de la actividad –Salud general (WPAI-GH)¹⁰



“ Los pacientes con deficiencia del inhibidor de C1 no solo constituyen un modelo interesante para el estudio... están gravemente enfermos. Muchos de ellos tienen antepasados que se han muerto repentinamente a causa de la asfixia. Los pacientes viven temiendo constantemente una obstrucción laríngea que pone en riesgo la vida.”⁹

¿Qué costes tiene el AEH?

La carga económica asociada con el AEH tiene un impacto importante en los pacientes, los sistemas de asistencia sanitaria y la sociedad. En un estudio realizado hace poco en los Estados Unidos de América, se demostraron los considerables costes económicos asociados tanto con los ataques agudos como con la naturaleza crónica (a largo plazo) de la enfermedad.¹¹ El estudio indicó que los costes para un paciente con AEH podrían ascender hasta un total de 100.000 dólares USA cada año, y que casi todos los costes van aumentando con el grado de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es posible que en el estudio se subvaloren los costes reales del AEH. El estudio se realizó antes de que el tratamiento agudo estuviera disponible en los EE.UU. Más de las dos terceras partes de los pacientes que participaron en el estudio no pedían asistencia médica de forma inmediata para sus ataques, probablemente debido a que en el pasado habían recibido diagnósticos erróneos o habían tenido unas opciones de tratamiento limitadas. En el estudio tampoco se tuvo en cuenta el coste de las intervenciones inapropiadas u otros tratamientos innecesarios que sufren con frecuencia las personas con AEH.

¿Cómo se diagnostica el AEH?

Es muy importante que los pacientes de AEH reciban un diagnóstico correcto a una edad temprana. Varios estudios confirman que el riesgo de muerte, principalmente debido a la asfixia durante un ataque laríngeo, puede llegar al 30-40 por ciento en los pacientes no diagnosticados.⁹ Los retrasos en el diagnóstico son muy comunes en los pacientes con angioedema hereditario. El tiempo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico era de 22 años en 1977 y seguía siendo de más de 10 años en el 2005. Se debe sospechar un diagnóstico de AEH en cualquier paciente con angioedema recurrente o dolor abdominal en ausencia de urticaria, lo que podría hacer sospechar un angioedema alérgico.⁹ Es complicado hacer un diagnóstico porque el AEH es una enfermedad muy rara y la mayoría de los médicos nunca atenderán a un paciente con la enfermedad. Además, la causa de la mayor parte de los casos de angioedema es una reacción alérgica. Es posible confundir los ataques abdominales con una enfermedad como la apendicitis, lo que con frecuencia da lugar a una cirugía exploratoria innecesaria. A los pacientes a menudo se les diagnostican erróneamente de tener síntomas psicósomáticos, con la consiguiente derivación del paciente a un especialista para una evaluación psiquiátrica.

Tabla 2: Diagnóstico del angioedema hereditario³

Los indicios y síntomas típicos del AEH son:

- Episodios recurrentes de angioedema y ataques abdominales sin urticaria (picor)
- Ataques episódicos, con intervalos entre períodos de hinchazón
- Aparición de ataques en la infancia o adolescencia, con empeoramiento en la pubertad
- Ataques prolongados (típicamente de 76-92 horas de duración)
- Historia familiar de ataques (en el 75 por ciento de pacientes)
- Los ataques no responden ni a antihistamínicos ni a corticosteroides

Se deberá confirmar el diagnóstico mediante determinación del C1-INH y de otros parámetros sanguíneos.

Tratamiento del AEH

Como el AEH es un tipo no alérgico de angioedema, los síntomas no responden a los tratamientos para las reacciones alérgicas como los antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina. En el pasado, el tratamiento estaba limitado al ácido tranexámico y los medicamentos para el dolor (entre ellos la morfina) para los ataques agudos (ataques en curso), y los esteroides anabólicos (como el danazol) para la prevención a largo plazo de los ataques. Los esteroides anabólicos resultan eficaces para reducir la frecuencia de ataques en muchos pacientes, pero están asociados con efectos secundarios importantes. Como los esteroides anabólicos son hormonas masculinas, sus efectos secundarios pueden ser especialmente graves en las mujeres. Además, no se pueden administrar estos medicamentos a mujeres embarazadas ni a niños.

Como se puede observar en la Tabla 3, existen otros tratamientos para prevenir los ataques y tratar los ataques una vez iniciados.

Tabla 3: Tratamiento del angioedema hereditario		
Nombre del Medicamento	Clase de Medicamento	Administrado
Tratamiento agudo		
Berinerit Cetor Cinryze*	Concentrado de C1 inhibidor (derivado del plasma humano)	Intravenoso (en la vena)
Ruconest (Rhucin)	C1-inhibidor recombinante	Intravenoso (en la vena)
Firazyr (icatibant)	Antagonista de los receptores B2 de la bradicinina	Subcutáneo (debajo de la piel)
Kalbitor (ecalantida)*	Inhibidor de calicreína	Subcutáneo (debajo de la piel)
Tratamiento profiláctico		
Danazol (danocrina)	Esteroides anabólicos	Oral
	Concentrado de C1 inhibidor	Intravenoso (en la vena)

* Cinryze y Kalbitor todavía no están autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Típicamente los pacientes reciben el tratamiento para sus ataques en una clínica o un hospital. Sin embargo, en varios estudios se ha comprobado que el tratamiento domiciliario puede ser seguro y reducir la severidad y duración de los ataques. El autotratamiento puede ayudar a los pacientes a recuperar el control y mejorar la calidad de su vida, evitando así el alto coste de una estancia hospitalaria.¹

En una encuesta reciente, se destacan las grandes diferencias en cuanto al acceso de los pacientes al tratamiento, incluido el autotratamiento, dentro de Europa.



Caso real

Tengo 25 años, estoy casada y tengo un niño de tres años. Se me empezaron a hinchar las manos y los pies cuando tenía unos 11 años, pero empeoraban las hinchazones cuando tenía 14. Perdí tantas horas de clases que no sacaba muy buenas notas en mis exámenes. Conseguí un empleo en una oficina, pero me resultó muy estresante y tuve ataques con más frecuencia. Lo dejé después de seis meses, y desde entonces solo he trabajado a ratos en empleos temporales. Mi enfermedad no solo me afecta a mí, sino también a mi madre porque tiene que cuidarme a mí y a mi hijo cuando tengo un ataque, ya que mi marido no puede ausentarse del trabajo. Últimamente estoy mucho mejor. Cuando siento el inicio de un ataque, me pongo una inyección de icatibant, que me ayuda muchísimo. Cuando mi hijo empiece el colegio, voy a ver si busco un trabajo de jornada completa.

Caso real

Tengo 46 años y tengo dos ataques a la semana. La mayoría de los ataques son abdominales, pero tengo ataques laríngeos con frecuencia. Hasta que cumplí 36 años, se me trataban con esteroides anabólicos, pero no fueron muy eficaces para mis ataques ni para su frecuencia y severidad. Tuve que someterme varias veces a una traqueotomía de rescate y estaba totalmente discapacitada, sin poder trabajar ni participar en actividades sociales.

Con 36 años, contacté con un especialista en AEH, e inmediatamente me recetó el concentrado de C1 inhibidor. También aprendí la autoadministración, y ahora me lo administro cada tres días, coincidiendo con los primeros síntomas de un ataque. Un poco después de cambiar mi tratamiento, pude volver a trabajar con plena dedicación y también a tener una vida social normal. El tratamiento correcto me ha cambiado la vida – y mi vida de nuevo vale la pena!



Sección 2: Encuesta

La realidad del angioedema hereditario en Europa

El AEH todavía no tiene cura, sin embargo el uso inteligente de los medicamentos disponibles puede ayudar a los pacientes a prevenir la aparición de los síntomas y actuar eficazmente cuando se produzcan los ataques. Sin embargo, una reciente encuesta entre varias asociaciones de pacientes, que representan más de 11.600 pacientes en 12 países*, desvela que esta enfermedad pasa desapercibida muy a menudo y que está infradiagnosticada e infratratada.

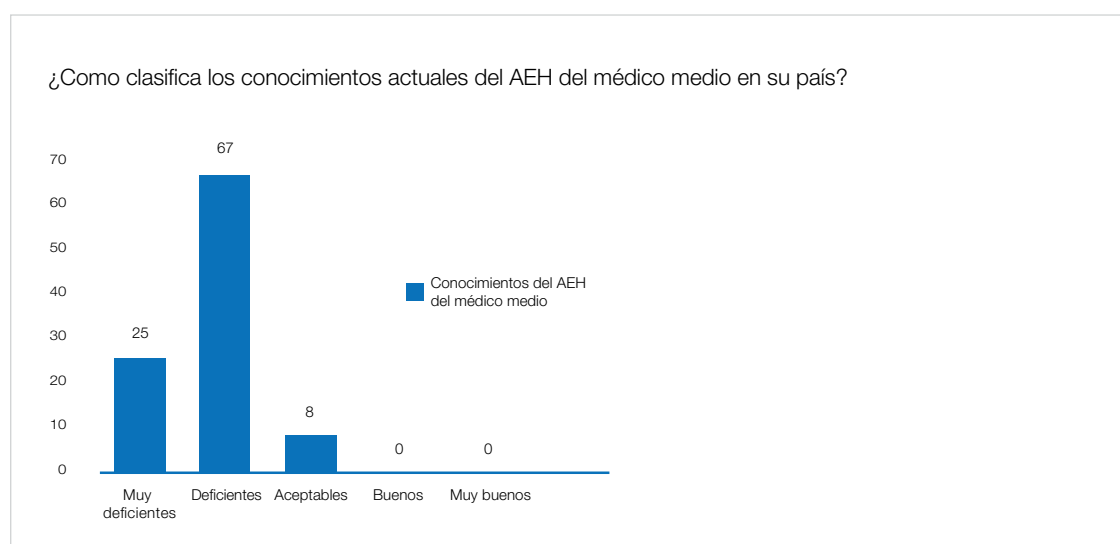
Desapercibida

Como el AEH es una enfermedad rara, el médico medio tiene unos conocimientos muy limitados. Los participantes en el estudio consideran que los conocimientos de la mayor parte de los profesionales sanitarios son:

- Deficientes o muy deficientes, según el 92 por ciento de los participantes
- Adecuados, según el 8 por ciento
- Ningún participante consideró como buenos o muy buenos los conocimientos profesionales

Conocimientos del AEH del médico medio

Figura 3: Conocimientos de los médicos, clasificados por los participantes



* La encuesta se realizó en el mes de junio de 2010 entre asociaciones que representan a pacientes con AEH en Austria, la República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Noruega, España, Ucrania y el Reino Unido. Fuera de Europa, Israel también participó en la encuesta. La población de 11.600 personas con AEH está extrapolada, en base a una prevalencia media de una persona en 30.000.

Muchas veces, cuando los pacientes con AEH acuden al servicio de urgencias de un hospital durante un ataque agudo, no reciben el tratamiento adecuado debido a que los médicos no están familiarizados con la enfermedad. En el marco de un servicio de urgencias, es muy probable que un diagnóstico erróneo tenga como consecuencia una demora en el tratamiento o un tratamiento inadecuado (incluyendo la cirugía exploratoria), y los pacientes corren el riesgo de enfrentarse a un dolor y sufrimiento innecesario y, en algunos casos, la muerte.

Los bajos niveles de concienciación y conocimiento profesional son especialmente preocupantes en cuatro de los 12 países participantes, donde no existe un centro especializado para tratar la enfermedad. En las enfermedades raras como el AEH, son críticos los conocimientos especializados para poder garantizar que los pacientes reciban un tratamiento adecuado, diseñado para mejorar su calidad de vida y reducir el riesgo de discapacidad y muerte.

“ Los médicos en urgencias tienen que saber como identificar el AEH, ya que nunca sé cuando mis síntomas van a avanzar hacia un ataque laríngeo que podría matarme.”

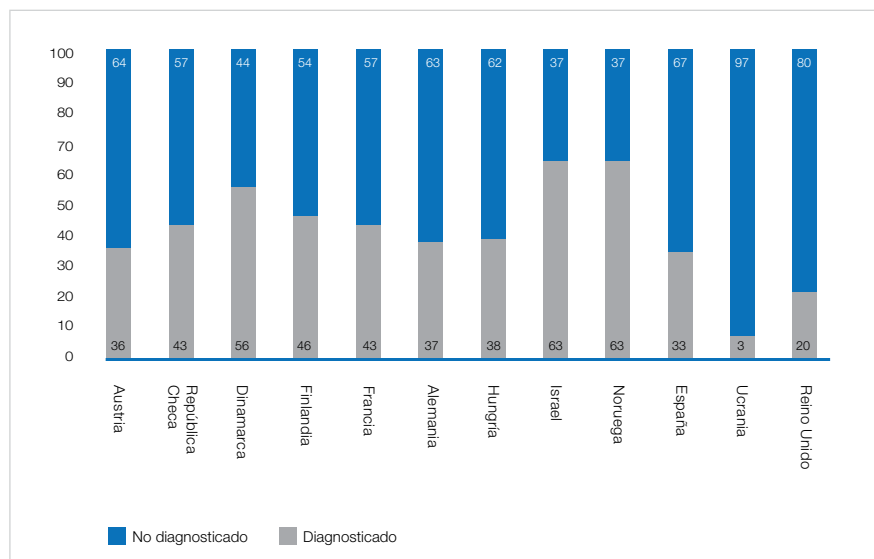
Infradiagnosticada

Según las estimaciones de los participantes, en Europa menos de las dos quintas partes de los pacientes con AEH han recibido un diagnóstico formal de su enfermedad. Existen implicaciones alarmantes para las restantes tres quintas partes de los pacientes, dado el alto riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales asociados con la enfermedad.

También es motivo de preocupación la gran diferencia que parece que existe en la tasa de diagnóstico en los 12 países estudiados:

- En un país casi ningún paciente ha recibido un diagnóstico
- En un país, el 20% de los pacientes están diagnosticados
- En cuatro países, el 33% de los pacientes están diagnosticados
- En tres países, el 40% de los pacientes están diagnosticados
- En solo tres países, más del 50% de los pacientes están diagnosticados

Figura 4: Porcentaje de pacientes diagnosticados o no diagnosticados, según estimaciones de los participantes



Infratratada

Existen varios tratamientos que permiten prevenir los episodios de AEH y tratar de forma eficaz los ataques agudos (ver la página 7). Una vez autorizado por las autoridades reguladoras de la UE, un medicamento debe estar disponible para los pacientes en toda Europa, sin embargo en la encuesta se destacan grandes diferencias entre los países:

- Los pacientes en uno de los países no tienen acceso a ningún tratamiento
- En otros países, el acceso de los pacientes al tratamiento puede variar entre el 80 por ciento y el 10 por ciento.

“ Mis médicos no me pueden proporcionar algunos tratamientos para el AEH, aunque están disponibles en los países vecinos.”

Para los pacientes con AEH, es importante disponer de un tratamiento que puede ser autoadministrado en el domicilio. Significa que pueden administrarse el tratamiento preventivo de forma regular, o pueden administrarse el tratamiento en el momento del primer síntoma de un ataque agudo. Sin embargo, de nuevo varía el acceso de los pacientes a toda la gama de tratamientos dentro de Europa:

- En un país, los pacientes no tienen acceso ni a los tratamientos preventivos ni a los agudos
- En dos países, los pacientes tienen acceso al tratamiento agudo, pero solo en el caso de que el ataque suponga un riesgo para la vida
- En cinco países, los pacientes tienen acceso a los tratamientos agudos en el domicilio o a través de un servicio de urgencias
- En cinco países, los pacientes disponen tanto de tratamientos preventivos como agudos en el domicilio

Una llamada a la acción

En esta encuesta de las asociaciones de pacientes en 12 países, se destaca la falta de concienciación y conocimiento profesional del AEH, su infradiagnóstico generalizado, así como las grandes diferencias en el acceso a los tratamientos aprobados. Esto es inaceptable.

El diagnóstico, tratamiento y cuidado de los pacientes afectados por enfermedades raras como el AEH ya son prioridades para la acción y colaboración europea (ver cuadro). Los pacientes con AEH ya van respondiendo a esta iniciativa a nivel europeo, con una llamada a la acción dirigida a sus gobiernos, los profesionales médicos, las autoridades sanitarias y sus conciudadanos.

“ Mi vida cambió por completo cuando al final me mandaron a un especialista. Ahora me cuidan unos médicos que conocen la enfermedad.”

AEH: la dimensión europea

En el mes de junio de 2009, el Consejo Europeo adoptó unas recomendaciones referentes a la acción en el ámbito de las enfermedades raras*, las cuales pretenden:

- Impulsar y potenciar la adopción, antes del año 2013, de planes y estrategias nacionales para las enfermedades raras
- Aumentar el reconocimiento y visibilidad de las enfermedades raras
- Fomentar más investigación sobre las enfermedades raras
- Establecer vínculos entre los centros de especialización y los profesionales en los distintos países, lo que se conseguiría mediante la creación de redes de referencia europeas, con el fin de compartir conocimientos y experiencias y, cuando sea necesario, identificar a donde deben dirigirse los pacientes cuando no puedan disponer de dicha especialización.

Para conseguir estos objetivos, es de especial importancia el papel desempeñado por las asociaciones de pacientes.

Los objetivos de esta iniciativa del Consejo Europeo consisten en reunir recursos para las enfermedades raras que en la actualidad están fragmentados por los distintos países de la UE, así como ayudar a los pacientes y a los profesionales a colaborar en los Estados Miembros con el fin de compartir y coordinar los conocimientos y la información.

Según la definición del Consejo Europeo, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia tan baja que, para abordarlas, es necesario un planeamiento global, con esfuerzos especiales y combinados, para prevenir la morbilidad significativa o evitar la mortalidad prematura, o para evitar una reducción importante de la calidad de vida o del potencial socioeconómico de las personas afectadas. En general, la definición de baja prevalencia es de menos de cinco casos por 10.000 habitantes en la Unión Europea.

* Recomendación del Consejo del 8 de junio de 2009 en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF> (accedido el 22 de noviembre de 2010)

“ Ya que puedo tratarme a mi misma, puedo conservar mi empleo y evitar estancias en el hospital. Es mejor para mi y para el servicio de salud.”

Una llamada a la acción

AEH: una llamada a la acción en Europa

Los pacientes de AEH quieren tener acceso a un tratamiento que les permita llevar una vida normal. Quieren controlar sus síntomas para sentirse seguros y poder llevar una vida plena en el colegio, en el trabajo y en sus relaciones con los demás.

Los pacientes en toda Europa hacen una llamada a la acción para:

- Que los gobiernos, autoridades sanitarias y profesionales médicos reconozcan que el AEH es una grave enfermedad crónica que puede ser invalidante y potencialmente mortal y que precisa de un diagnóstico rápido y correcto y de un tratamiento eficaz.
- Una educación profesional que permita a los profesionales médicos reconocer los síntomas del AEH, diagnosticar la condición y tratar los ataques de forma adecuada, entendiendo siempre la importancia de la derivación a un especialista y de los cuidados permanentes.
- Una educación del público y de los pacientes que permita aumentar la concienciación del AEH, animando a los pacientes a;
 - Buscar información sobre las opciones de tratamiento actualmente disponibles.
 - Trabajar conjuntamente y colaborar con su médico especialista.
- Un plan de tratamiento que permita satisfacer las necesidades individuales del paciente y en el cual se tenga en cuenta como opción viable el tratamiento en el domicilio.
- La cooperación entre los principales grupos de interés – pacientes, científicos, médicos especialistas e industria – para continuar con la investigación, incluyendo los ensayos clínicos, con el fin de mejorar el tratamiento y, en última instancia, encontrar una cura para el AEH.
- La cooperación entre gobiernos nacionales, autoridades reguladoras y la industria para continuar garantizando el acceso a todos los tratamientos disponibles y, en su caso, mejorarlo.

Referencias

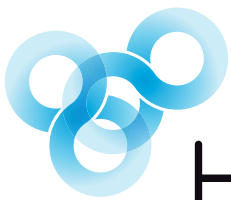
- 1 Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): S51-131
- 2 Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2): S30-40
- 3 Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36
- 4 Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1229-35
- 5 Bork K, Stauback P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 619-27
- 6 Bork K. Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema. *Med Klin* 1998; 93: 554 [in German]
- 7 Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-74
- 8 Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 580-93
- 9 Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334: 1666-7
- 10 Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, et al. The Humanistic Burden of Hereditary Angioedema: Impact on Health-related Quality of Life, Productivity, and Depression. *Allergy Asthma Proc* 31:407-414, 2010
- 11 Wilson DA, Bork K, Shea EP, et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 314-20

Bibliografía

- Bork K Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal oedema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349-54
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-17
- Cichon S et. al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006 Dec; 79(6): 1098-104
- Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med*. 1988; 17: 1082-86
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et. al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54



“ Hay muy poco tratamiento a domicilio. Solo unos cuantos médicos admiten la capacidad de los pacientes de tratarse a si mismos, y hay pocos pacientes conscientes de esta opción”



HAEi

International Patient Organization
for C1 Inhibitor Deficiencies