

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3065>

## Angioedema Hereditario en niños: Diagnóstico y tratamiento en el contexto de México

### Hereditary Angioedema in Children: Diagnosis and treatment in the context of Mexico.

Adriana Morales Vázquez<sup>1</sup>, Sara Elva Espinosa Padilla<sup>2</sup>, Francisco Alberto Contreras Verduzco<sup>3</sup>

#### Resumen

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética autosómica dominante, considerada rara, que se manifiesta con episodios de inflamación no pruriginosa en tejidos subcutáneos y submucosos, afectando piel, tracto gastrointestinal y vía aérea superior. El inicio temprano de síntomas, usualmente antes de los 12 años, predice mayor gravedad. El diagnóstico oportuno y el acceso a tratamientos adecuados son esenciales para prevenir complicaciones potencialmente mortales como el edema laríngeo. En México, el subdiagnóstico y la falta de acceso equitativo a terapias especializadas exigen mayor concientización y estrategias nacionales para su abordaje.

**PALABRAS CLAVE:** Angioedema Hereditario, C1INH, pediátrico, bradicinina, diagnóstico, tratamiento, profilaxis, México.

#### Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, autosomal dominant genetic disease that manifests as episodes of non-pruritic inflammation in subcutaneous and submucosal tissues, affecting the skin, gastrointestinal tract, and upper airway. Early onset of symptoms, usually before the age of 12, predicts greater severity. Timely diagnosis and access to appropriate treatment are essential to prevent life-threatening complications such as laryngeal edema. In Mexico, underdiagnosis and lack of equitable access to specialized therapies require greater awareness and national strategies to address them.

**KEYWORDS:** Hereditary angioedema, C1INH, pediatric, bradykinin, diagnosis, therapy, prophylaxis, Mexico.

<sup>1</sup> Universidad Anáhuac de Veracruz, campus Xalapa, Veracruz, México.

<sup>2</sup> Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Adscrito a la Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

**Recibido:** 09 de diciembre de 2024

**Aceptado:** 28 de abril 2025

#### Correspondencia

Francisco Alberto Contreras Verduzco  
dr.facv@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Morales Vázquez A, Espinosa Padilla SE, Contreras Verduzco FA. Angioedema Hereditario en niños: Diagnóstico y tratamiento en el contexto de México. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (3): 278-290.

## INTRODUCCIÓN

El angioedema (AE) es una inflamación paroxística y autolimitada de los tejidos subcutáneo y/o submucoso, debida a un incremento temporal de la permeabilidad vascular<sup>1,2</sup>. Esta condición es muy heterogénea y se clasifica en hereditario o adquirido, presentándose de manera única o recurrente, con o sin urticaria. Los mecanismos involucrados incluyen mediadores del mastocito, bradicinina y otros. Esta revisión se enfocará en el Angioedema Hereditario (AEH). El AEH es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante considerada rara. Se han descrito tres tipos de AEH<sup>1</sup>:

- **AEH-C1INH Tipo 1.** Angioedema Hereditario debido a la deficiencia cuantitativa del C1 inhibidor.
- **AEH-C1INH Tipo 2.** Angioedema Hereditario debido a la deficiencia funcional del C1 inhibidor.
- **AEH-nC1INH.** Angioedema Hereditario con C1 inhibidor normal.

A la fecha se han identificado más de 850 variantes patogénicas (VP) del gen SERPING1 localizado en el cromosoma 11 (11q12-q13.1), responsables del AEH-C1INH tipo 1 y 2<sup>1</sup>. De estas VP entre el 20% y 25% son “*de novo*”<sup>2</sup>. Por su parte, en el AEH-nC1INH se incluyen alteraciones en genes como el del factor 12 (AEH-FXII), plasminógeno (AEH-PLG), cininógeno-1 (AEH-CNG1), angiopoyetina-1 (AEH-ANGPT1), mioferlina (AEH-MYOF), heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-HS3ST6)<sup>1</sup> además de aquellos cuya variante patogénica es desconocida (AEH-DES)<sup>1</sup>. En el 2024 se agregaron dos nuevos genes con VP causantes de AEH-nC1INH, el de la carboxipeptida N (AEH-CPN1)<sup>3</sup> y el de la proteína interactuante con DAB2 (AEH-DAB2IP)<sup>4</sup>.

El AEH se caracteriza por ataques recurrentes de edema subcutáneo no pruriginoso, sin fóvea y/o submucoso que pueden afectar cualquier parte del cuerpo<sup>1,2</sup> originando manifestaciones clínicas sobre todo en la piel (91%), pared intestinal [ataque abdominal] (73%) y de vía aérea superior [ataque laríngeo] (48%)<sup>7</sup>. Casi todos los ataques consisten en inflamación de piel y sistema gastrointestinal (96.5%), y aunque los ataques laríngeos son poco comunes (0.9%), son potencialmente mortales<sup>8</sup>. Los ataques pueden estar precedidos de síntomas prodrómicos, como el eritema marginado<sup>9</sup>, parestesias, “molestias” gastrointestinales, fatiga, malestar y cambios de humor, que los pacientes han mencionado que son un predictor de un ataque agudo<sup>10</sup>.

En el caso de los pacientes pediátricos (0 a 18 años), los síntomas son similares a los de los adultos, con una duración de 1 hasta 5 días antes de resolver espontáneamente<sup>7</sup>. La mayoría de los pacientes con AEH suelen experimentar su primer ataque antes de los 12 años<sup>8,11</sup>. De hecho, el debút ocurre antes de los 10 años en el 50% de los casos<sup>8</sup> agravándose durante la pubertad y persistiendo durante toda la vida<sup>11</sup>. Entre más temprano sea el inicio de los síntomas, mayor será la gravedad subsecuente<sup>13</sup>.

Es esencial el reconocimiento temprano de los síntomas para dar un diagnóstico y establecer un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones potencialmente mortales como el edema laríngeo<sup>14</sup>, o cirugías innecesarias en ataques abdominales<sup>15</sup>.

El diagnóstico oportuno es crucial y mejorará la calidad de la vida del paciente; en el caso de pacientes pediátricos, resulta todo un reto<sup>16</sup>.

El tratamiento está enfocado a un ataque agudo (tratamiento a demanda), a prevenir un ataque por un factor desencadenante potencial o conocido (profilaxis a corto plazo) y en usar regular o

continuamente un medicamento para prevenir ataques cuando el tratamiento a demanda no es suficiente (profilaxis a largo plazo)<sup>2,17,18</sup>.

El paciente pediátrico siempre debe tener a la mano medicamento de primera línea para una emergencia<sup>2,7,17,18</sup>.

En México no se cuenta con un registro de pacientes que ayude a determinar las características propias de pacientes mexicanos y sus variantes patogénicas.

## METODOLOGÍA

Esta revisión narrativa se elaboró para actualizar el diagnóstico y manejo del AEH en pediatría dentro del contexto mexicano, considerando aprobaciones regulatorias locales y recomendaciones internacionales. La selección de la literatura se basó en la experiencia clínica de los autores, enfocándose en publicaciones relevantes y de alta calidad que ofrecieran sustento práctico y contextual. Se consultaron bases de datos como MEDLINE y Scopus entre otras y se incluyeron estudios originales, guías, revisiones sistemáticas y reportes sobre México. Esta estrategia permitió integrar evidencia y práctica clínica, bajo el enfoque de medicina basada en la experiencia y evidencia.

La búsqueda se realizó por términos MESH y palabras clave como: "hereditary angioedema", "pediatric", "bradykinin", "diagnosis", "prophylaxis", "therapy" y "Mexico".

## EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el AEH tiene una prevalencia de 1 por cada 50,000 personas<sup>5</sup>. En México, en el año 2019 se estimó que afecta a 0.8 de cada 50,000 habitantes<sup>6</sup>. De acuerdo a la revisión hecha en México, se reportó un total de 182 pacientes diagnosticados menores de 20 años de edad, de los cuales 113 eran menores de

10 años, con un total general de 352 pacientes diagnosticados<sup>6</sup>. Aunque de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) la población total de México para 2020 fue de 126,014,024 habitantes, con una población de menores de 19 años de 42,561,974<sup>19</sup> y con base en la prevalencia mundial reportada (1:50,000) estimaríamos un probable número de 2,520 pacientes en general y de 851 niños con esta enfermedad. Según estos datos, existe un subdiagnóstico significativo, ya que solo se ha identificado entre el 14% y el 21.4% de los casos estimados en la población general y pediátrica respectivamente<sup>6, 19</sup>.

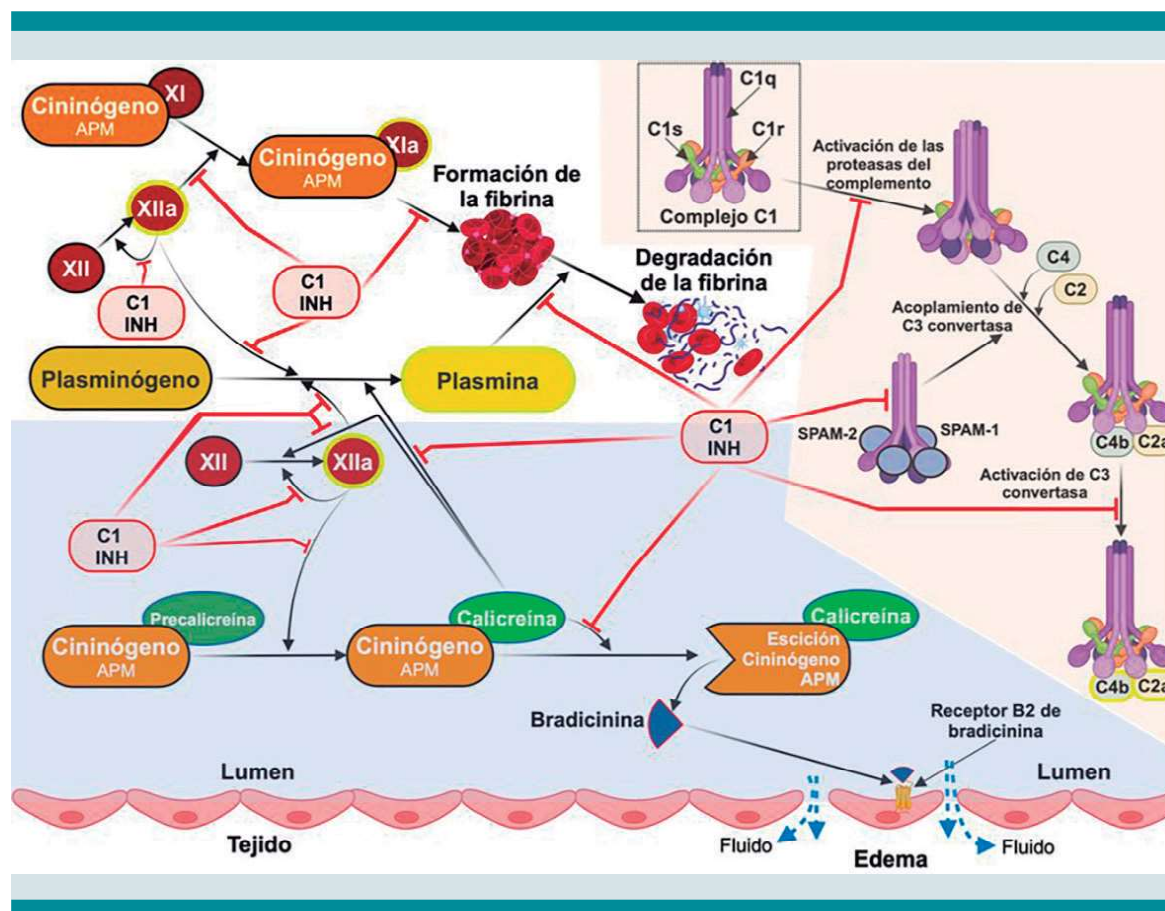
En el caso específico de AEH-nC1INH la prevalencia es mayor en mujeres, particularmente en el AEH-FXII donde se ha observado una afectación del 76% al 98.5%<sup>20</sup>. No existen datos específicos sobre la prevalencia del AEH-nC1INH en México.

## FISIOPATOLOGÍA

El principal mediador del AEH-C1INH Tipo 1 y 2 es la bradicinina, un subproducto del sistema de contacto de la coagulación. Este péptido tiene efectos sobre las células endoteliales vasculares produciendo dilatación y mayor permeabilidad. El C1 inhibidor regula la cascada de complemento, la coagulación y el sistema de contacto, al inhibir proteasas como: el factor XII activado, la calicreína y la plasmina<sup>21-23</sup>. **Figura 1**

Los altos niveles de bradicinina llevan a episodios recurrentes de angioedema<sup>21-23</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos de acuerdo al gen afectado del AEH-nC1INH se describen en el **cuadro 1**.

En el sistema del complemento, tanto la vía clásica que incluye el complejo C1, C2 y C4 y la vía de las lectinas que incluyen las serin proteasas asociadas a manosa 1 y 2, son inhibidas por el C1INH. En el sistema de coagulación,



**Figura 1.** Funciones del C1 inhibidor y mecanismo de producción del angioedema.

Created in BioRender. Contreras, F. (2025) <https://BioRender.com/d45u680>

C1, Componente C1 del sistema del complemento; C1 INH, Inhibidor de la esterasa C1; C1r, Subcomponente C1r del sistema del complemento; C1s, Subcomponente C1s del sistema del complemento; C1q, Subcomponente 1q del sistema del complemento; C2a, Componente 2a del sistema del complemento; C3, Componente 3 del sistema del complemento; C4, Componente 4 del sistema del complemento; C4b, Componente 4b del sistema del complemento; Cininógeno APM, Cininógeno de alto peso molecular; SPAM-1, Serin proteasa asociada a manosa 1; SPAM-2, Serin proteasa asociada a manosa 2; XI, Factor XI de la coagulación; XIa, Factor XI activado de la coagulación; XII, Factor XII de la coagulación; XIIa, Factor XII activado de la coagulación.

C1INH inhibe la activación del factor XI (XI) y la función del factor XI activado (XIa). En la vía fibrinolítica, la calicreína directamente activa el plasminógeno convirtiéndolo en plasmina. C1INH inhibe las funciones de la calicreína así como los efectos directos de la plasmina sobre la degradación de la fibrina. La activación de precalicreína plasmática en calicreína es estimulada por el factor XII activado (FXIIa). La calicreína a su vez, induce una mayor activación del FXII y

facilita la escisión del cininógeno de alto peso molecular (Cininógeno APM), en Cininógeno APM y bradicinina, que a su vez se unirá al receptor B2 de bradicinina en las células endoteliales, produciendo la extravasación del plasma al tejido circundante, resultando en edema.

El C1INH es el principal modulador de la activación del sistema de complemento, sistema fibrinolítico, sistema de coagulación, sistema

**Cuadro 1.** Variantes patogénicas asociadas con AEH-nC1INH

Gen afectado	Mecanismo probable
F12	Incremento en la autoactivación del factor XII. <sup>22, 23</sup>
ANGPT1	Alteración de la multimerización de la angiopoyetina-1, lo que conduce a una reducida capacidad de unión al receptor de las células endoteliales. <sup>22, 23</sup>
PLG	Incremento de la producción de bradicinina a partir del cininógeno de alto peso molecular, independientemente de calicreína y factor XII. <sup>22, 23</sup>
KNG1	Probable alteración en el proceso de inactivación de la bradicinina incrementando su vida media y actividad. <sup>22, 23</sup>
MYOF	Incremento de la activación de la señalización intracelular mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) que permite a la mioferlina estimular el receptor 2 del FCEV de la membrana de la células endoteliales, provocando fuga vascular. <sup>22, 23</sup>
HS3ST6	Síntesis incompleta de heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa, lo que probablemente altera la interacción entre la superficie de las células endoteliales y el cininógeno del alto peso molecular. <sup>22, 23</sup>
CPN1	La baja actividad de la carboxipeptidasa N podría aumentar el riesgo de angioedema a través de varios mecanismos, entre ellos, la ralentización de la degradación de quininas, de anafilatoxinas o la regulación negativa de la activación del plasminógeno. <sup>3</sup>
DAB2IP	Presenta efectos promiscuos, regulando las respuestas celulares a múltiples entradas extracelulares. Una de las proteínas con las que interactúa es la proteína VEGFR2, lo que posiblemente influye en la permeabilidad vascular. <sup>4</sup>
DESC	Desconocido <sup>22, 23</sup>

AEH-nC1INH, angioedema hereditario con C1 inhibidor normal; *ANGPT1*, gen de la angiopoyetina-1; *CNG1*, gen del cininógeno-1; *CPN1*, gen de la carboxipeptidasa N; *DAB2IP*, gen de la proteína interactuante con el homólogo 2 deshabilitado; *DESC*, gen Desconocido; *F12*, gen del factor XII; *HS3ST6*, gen del heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6; *MYOF*, gen de la mioferlina; *PLG*, gen del plasminógeno; VEGFR2, Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular.

calicreína-cinina y la vía de activación de contacto, todos ellos interconectados. Estas interacciones resaltan el papel central del C1INH en la homeostasis vascular.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA EN NIÑOS

Los pacientes pediátricos con AEH-C1INH tipo 1 y tipo 2 presentan ataques recurrentes de angioedema subcutáneos y/o submucosos sin ronchas y sin prurito, los cuales pueden durar entre 1 a 5 días antes de que resuelvan espontáneamente<sup>7</sup>.

#### Inicio de los síntomas

Los ataques pueden ocurrir en cualquier edad después del nacimiento<sup>7</sup>, aunque ya se ha reportado ataque *in utero* posterior a un ataque de angioedema en la madre embarazada<sup>26</sup>. La edad de presentación del inicio de síntomas

varía desde 4.4 a 18 años, con una media de presentación del primer ataque a los 10 años<sup>7</sup>. Los recién nacidos pueden presentar eritema marginado como un síntoma prodrómico<sup>9</sup>. Es en lactantes donde el dolor cólico puede ser un síntoma no reconocido de un ataque de AEH en esa edad<sup>27</sup>.

Los pacientes con AEH-nC1INH tienen el inicio de síntomas a los 26.8 años (1-68 años), mucho más tardío que en el AEH-C1INH<sup>20</sup>, pero se pueden manifestar en la edad pediátrica. Una historia familiar positiva obliga a descartar la enfermedad en todo familiar de primer grado, para su estrecha vigilancia.

#### Frecuencia y gravedad de los síntomas

Frecuencia y gravedad son muy variables en cada individuo. Los síntomas en las mujeres

empeoran durante la pubertad<sup>7,11</sup>, y el uso de medicamentos con estrógenos (por ejemplo: para control del embarazo) incrementan tanto la frecuencia como la gravedad, pudiendo ser el detonante para el inicio de los síntomas<sup>28</sup>, especialmente en mujeres con AEH-nC1INH<sup>20</sup>.

### Factores disparadores

Existen varios factores que pueden iniciar un ataque de angioedema a cualquier edad. En los niños la mayoría de los ataques aparecen sin un disparador evidente; sin embargo, los disparadores más comunes incluyen, trauma, estrés e infecciones de vías aéreas<sup>7</sup>. En las mujeres adolescentes el inicio de la menstruación es un disparador adicional<sup>29</sup>.

Las infecciones parecen ser el desencadenante más común en los niños y no se debe interrumpir el esquema de vacunación recomendado para su edad, ya que estas previenen infecciones que pudieran desencadenar ataques<sup>2</sup>.

### Localización de los síntomas

El edema de las extremidades, cara, cuello y torso, son la presentación más común de los pacientes pediátricos<sup>7,13,30</sup>. aunque también pueden presentar edema de la vía aérea superior. **Figura 2.** A nivel abdominal por el edema de la pared intestinal, se presentan síntomas como dolor cólico, náusea, vómito y frecuentemente diarrea posterior a un ataque<sup>7</sup>. El dolor abdominal puede confundirse con diversos diagnósticos diferenciales como apendicitis aguda, linfadenitis mesentérica, intususcepción, torsión intestinal, divertículo de Meckel, ovario poliquístico, torsión testicular, infarto intestinal, hemorragia intestinal, peritonitis recurrente y otras enfermedades a nivel gastrointestinal. Los pacientes a menudo son hospitalizados para observación, descartar un abdomen agudo y muchas veces son intervenidos innecesariamente<sup>7</sup>.

Un ataque de vía aérea superior usualmente puede ocurrir entre los 11 y 45 años de edad, aunque generalmente no es la primera presentación de los ataques de angioedema, desgraciadamente puede ser fatal<sup>8</sup>. El diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos con un ataque laríngeo incluye alergia alimentos, laringotraqueítis, aspiración de cuerpo extraño y epiglotitis aguda. Es por lo anterior que siempre debe existir medicamento de primera línea para el tratamiento de un ataque agudo de AEH en el servicio de urgencias, para ser administrado lo más pronto posible.

Otras localizaciones incluyen vejiga, uretra, genitales, riñones, músculos, articulaciones, pleura, pericardio, incluso asociarse con síntomas neurológicos con cefalea, alteraciones transitorias de la visión y migraña<sup>7,13,30</sup>.

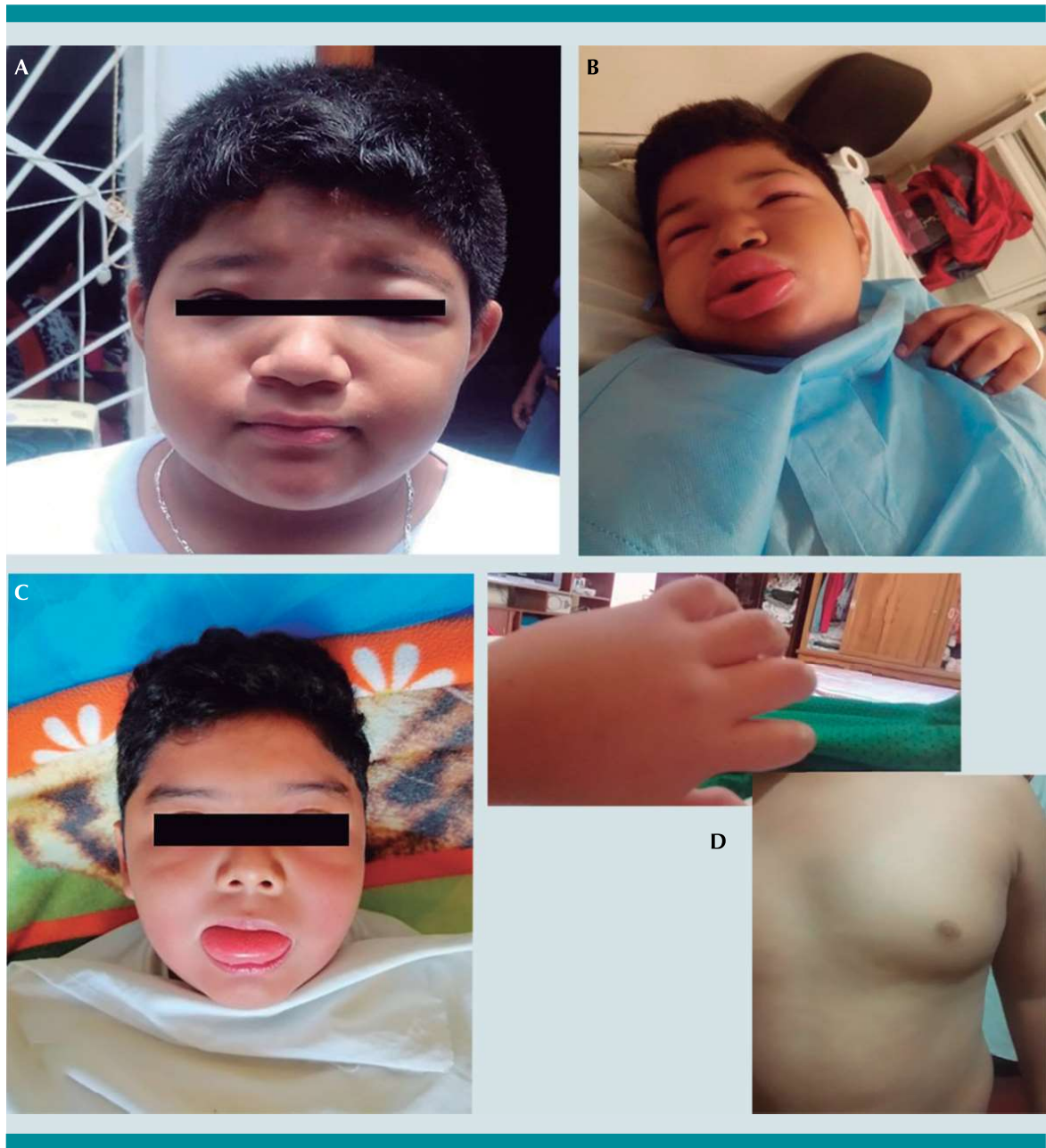
Las manifestaciones clínicas son sobre todo en la piel (91%), pared gastrointestinal [ataque abdominal] (73%) y de vía aérea superior [ataque laríngeo] (48%)<sup>7</sup>. Casi todos los ataques consisten en inflamación de piel y sistema gastrointestinal (96.5%), y aunque los ataques laríngeos sean raros (0.9%), estos son potencialmente mortales<sup>8</sup>.

### Síntomas en pacientes con AEH con C1 inhibidor normal

Los síntomas de pacientes con AEH-nC1INH son similares e indistinguibles de los pacientes con AEH-C1INH Tipo 1 o Tipo 2, con ataques de angioedema en piel, tracto gastrointestinal y vía aérea superior. Aunque con mayor afectación de cara y lengua y menor afectación a nivel abdominal<sup>31</sup>. El AEH-nC1INH afecta predominantemente a mujeres, aunque también se presenta en hombres<sup>20</sup>.

### Síntomas prodrómicos

Los ataques pueden ser precedidos de lo que se ha denominado síntomas prodrómicos, como



**Figura 2.** Localización de ataques de angioedema hereditario. **A.** Edema en párpado y mejilla izquierda. **B.** Edema facial: párpados, mejillas y labios. **C.** Edema de lengua. **D.** Edema en mano y mama izquierda.

el eritema marginado<sup>9</sup>, parestesias, “molestias” gastrointestinales, fatiga, malestar y cambios de humor, que pacientes han sentido como un predictor de un ataque agudo<sup>10</sup>.

En el **cuadro 2** se resumen los datos de alarma para sospechar AEH en niños.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AEH a menudo se retrasa por varios años dada la poca frecuencia de la enfermedad y al hecho de que sus síntomas se sobreponen con otras formas de angioedema. El tiempo promedio entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico es de 8.5 años en promedio, aunque se estima que pueda ser mayor debido al subdiagnóstico<sup>2,5-7</sup>.

El diagnóstico prenatal puede considerarse cuando se ha detectado una VP en una familia con AEH-C1INH, este se realiza a través de muestra de vellosidades coriónicas o por amniocentesis<sup>32</sup>.

Una muestra sanguínea para la medición de los niveles de complemento C4, C1INH cuantitativo y C1INH funcional es suficiente para realizar el diagnóstico del AEH-C1INH tipo 1 y tipo 2<sup>7</sup> recomendándose repetir las mediciones para confirmarlo. Niveles bajos de C4, C1INH cuantitativo y C1INH funcional es altamente probable el diagnóstico de AEH-C1INH Tipo 1,

niveles bajos de C4 y C1INH funcional junto a niveles normales o elevados de C1INH cuantitativo es altamente probable el diagnóstico de AEH-C1 Tipo 2.

En pacientes con resultados normales, pero clínica sugestiva, deberá realizarse estudio genético para confirmar la presencia de VP específicas de AEH-nC1INH. **Cuadro 3**

No es necesario el estudio genético para confirmar el diagnóstico de AEH-C1INH a menos que se requiera para diagnóstico prenatal, en caso de diagnósticos diferenciales o como requisito hospitalario para el otorgamiento de medicamentos.

En familias con diagnóstico de AEH-C1INH, todos los familiares de primer grado deben realizarse los estudios para corroborar o descartar la enfermedad, incluso si son asintomáticos<sup>7</sup>. En los recién nacidos o cualquier paciente pediátrico asintomático, pero con historia familiar de AEH-C1INH, estos deben considerarse afectados hasta que el diagnóstico sea descartado<sup>7</sup>.

En todo paciente con historia clínica sugestiva de AEH, pero con historia familiar negativa, no se debe descartar AEH. La sospecha clínica es indicación para realizar los estudios de laboratorio a pesar de una historia familiar negativa<sup>7</sup>. El 20-25% de los casos de AEH-C1INH pueden

**Cuadro 2.** Datos de alarma para sospechar AEH en niños

Datos	Característica
Edema recurrente	No pruriginoso, sin fóvea, sin respuesta a antihistamínicos, esteroides o adrenalina.
Dolor abdominal recurrente	Asociado a náusea, vómito, diarrea sin causa clara. Antecedente de cirugías “blancas”.
Duración	De 1 hasta 5 días, hasta resolver espontáneamente.
Historia familiar	Familiares con síntomas similares o con diagnóstico de AEH.
Edema laríngeo	Disfonía, estridor, dificultad respiratoria, sensación de asfixia. Confundido con anafilaxia.
Pródromos	Eritema marginado: lesión cutánea no pruriginosa, malestar general, fatiga, “molestias” gastrointestinales y cambios de humor.
Edad de inicio	Síntomas antes de los 12 años. Entre más temprano es el inicio de los síntomas, mayor será la gravedad de los mismos.



**Cuadro 3.** Diagnóstico de AEH por laboratorio

	C4	C1INH c	C1INH f	Estudio genético
<b>AEH-C1INH Tipo 1</b>	Bajo	Bajo	Bajo	No se requiere
<b>AEH-C1INH Tipo 2</b>	Bajo	Normal o alto	Bajo	No se requiere
<b>AEH-nC1INH</b>	Normal	Normal	Normal	Se requiere

AEH, Angioedema hereditario; AEH-C1INH Tipo 1, Angioedema hereditario con deficiencia de C1 inhibidor tipo 1; AEH-C1INH Tipo 2, Angioedema hereditario con deficiencia de C1 inhibidor tipo 2; AEH-nC1INH, Angioedema hereditario con C1 inhibidor normal; C4, fracción C4 del complemento; C1INH c, C1 inhibidor cuantitativo; C1INH f, C1 inhibidor funcional.

ser por una VP “*de novo*”, la cual puede ser transmitida a sus futuros descendientes<sup>2,7</sup>.

## TRATAMIENTO

Una vez que se confirma el diagnóstico, el siguiente paso es darles una mejor calidad de vida, a través de estrategias como prevención, educación y tratamiento. De ser posible se iniciará con la identificación y evitación de los factores disparadores<sup>2,7,17,18</sup>.

El tratamiento farmacológico está enfocado a tratar los ataques de angioedema, como un ataque agudo con tratamiento a demanda; para prevenir un ataque por un factor desencadenante potencial o conocido con profilaxis a corto plazo y en usar regular o continuamente un medicamento para prevenir ataques cuando el tratamiento a demanda no es suficiente con profilaxis a largo plazo<sup>2,17,18</sup>. Toda intervención deberá enfocarse para lograr normalizar el estilo de vida y/o actividades del paciente siempre que sea posible.

El tratamiento para pacientes con AEH-nC1INH se basa generalmente en la experiencia con el tratamiento para AEH-C1INH<sup>2,7,17,18</sup>. En México no existen tratamientos aprobados específicamente para pacientes con AEH-nC1INH.

El uso de medicamentos de primera línea para el tratamiento del AEH aprobados y comercializados en México para marzo del 2025 se resume en el **Cuadro 4**.

## Tratamiento a demanda (TAD)

Todo ataque debe considerarse para tratamiento a demanda. Los ataques en vía aérea pueden provocar asfixia, los ataques abdominales son dolorosos y debilitantes y los ataques periféricos como en manos o pies alteran la funcionalidad de la vida diaria del paciente<sup>2,7,17,18</sup>. Cada paciente pediátrico debe ser entrenado en el tratamiento a demanda y autoadministrarse o ser administrado por el cuidador del mismo en casa. El objetivo es tratar el ataque y reducir la gravedad del mismo, minimizar la morbilidad y prevenir la potencial mortalidad de un ataque en curso<sup>2,7,17,18</sup>.

**Indicación:** Todo ataque debe tratarse.

## Profilaxis a corto plazo (PCP)

Indicado para prevenir un ataque por un factor desencadenante potencial o conocido. El objetivo es tratar al paciente para reducir el riesgo de un ataque en un periodo de tiempo, cuando el paciente va estar expuesto a un disparador como el trauma y el estrés. Minimizando el consecuente riesgo de angioedema durante la exposición a esas situaciones con incrementado riesgo de un ataque<sup>2,7,17,18</sup>.

**Indicación:** Previo a procedimientos médicos invasivos, quirúrgicos o dentales, y situaciones de estrés que hallan disparado ataques.

**Cuadro 4.** Medicamentos aprobados y disponibles en México para el tratamiento del AEH-C1INH, mecanismo de acción, dosis e indicación

Medicamento	Mecanismo	Presentación	Edad	Vía	Dosis	Indicación
Berinert® Inhibidor de la C1 esterasa humano	Inhibe de la vía clásica del complemento por inactivación de C1s y C1r. Inhibe la activación del sistema de contacto de la coagulación (FXIIa). Inhibe la calicreína plasmática.	Frasco ampula con 500 UI de polvo liofilizado y frasco con 10 mL de agua inyectable. Requiere reconstitución	>0 años	IV	20 UI/kg	TAD
					La necesidad de dosis adicionales debe evaluarse según la respuesta clínica del paciente y bajo supervisión médica	PCP
Berinert SC® Inhibidor de la C1 esterasa humano	Inhibe de la vía clásica del sistema del complemento por la inactivación de C1s y C1r. Inhibe la activación del sistema de contacto de la coagulación (FXIIa). Inhibe la calicreína plasmática.	Frasco ampula con 2000 UI polvo liofilizado y frasco con 4 mL de diluyente. Requiere reconstitución	>8 años	SC*	60 UI/kg	PLP
		o			Dos veces por semana (cada 3-4 días)	
Firazy® Icatibant	Antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina tipo 2	Jeringa prellenada con 3mL (10mg/1mL)	>2 años	SC**	12-25 kg : 10 mg (1.0 mL) 26-40 kg : 15 mg (1.5 mL) 41-50 kg : 20 mg (2.0 mL) 51-65 kg : 25 mg (2.5 mL) >65 kg : 30 mg (3.0 mL)	TAD
					Si el ataque no cede puede administrarse una segunda inyección después de 6 horas. Si es necesario, una tercera inyección puede administrarse 6 horas después de la segunda.	
Orladeyo® Berotralstat	Inhibe la calicreína plasmática	Caja con 28 cápsulas (1 cápsula/150 mg)	>12 años	VO	150 mg c/24 h	PLP
Takhzyro® Lanadelumab	Anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe la calicreína plasmática	Frasco ampula con 300mg/2mL	>12 años	SC	300 mg c/2 semanas***	PLP
		Jeringa prellenada 300mg/2mL				

Información para prescribir amplia de: Berinert®, CSL Behring; Berinert SC® CSL Behring; Firazy® Takeda; Orladeyo® Pint Pharma; Takhzyro® Takeda.

IV, Intravenosa; SC, Subcutánea; VO, Vía oral; TAD, Tratamiento a demanda; PCP, Profilaxis a corto plazo; PLP, Profilaxis a largo plazo.

\*El sitio sugerido para la inyección subcutánea es el área abdominal.

\*\*Preferiblemente aplicar en el área abdominal.

\*\*\*Se puede considerar un intervalo de dosificación de 300mg cada 4 semanas en pacientes que estén libres de ataques durante el tratamiento.

### Profilaxis a largo plazo (PLP)

Consiste en el uso regular o continuo un medicamento para prevenir ataques cuando el tratamiento a demanda no es suficiente, tratando de disminuir la frecuencia de los ataques. La decisión de iniciar PLP debe considerar la calidad de vida del paciente, con el objetivo de lograr un completo control de la enfermedad y normalizar la vida del mismo<sup>2,7,17,18</sup>.

**Indicación:** Considerar carga de la enfermedad, frecuencia de los ataques, historia de ataques casi mortales, capacidad de jugar, asistir a la escuela o cualquier actividad de su vida diaria, tomar la decisión compartida con el paciente y los cuidadores.

### Impacto en la Calidad de Vida

Como la enfermedad crónica, debilitante y desfigurante que es el AEH, los tres tipos de AEH pueden afectar casi todos los aspectos de la vida del paciente<sup>32-34</sup>. Los ataques son dolorosos, impredecibles y frecuentemente requieren atención médica u hospitalización. Los ataques pueden presentarse en las manos y los pies, afectando la capacidad del paciente para realizar sus actividades diarias (escribir o jugar), sufriendo de ansiedad y depresión<sup>32-34</sup>.

Para muchos pacientes los antecedentes familiares son un factor que los motiva a buscar consejo médico, ya que tienen conciencia de los síntomas y del impacto en su calidad de vida, mientras que otros tienen una actitud de "tengo que aprender a vivir con eso", viendo los síntomas como un rasgo normal familiar<sup>33-35</sup>. Los pacientes pediátricos se ven más vulnerables ya que dependen de sus padres o cuidadores para acudir a un médico y en el caso de pacientes con VP "de novo" es aun más difícil que se sospeche la enfermedad. Es muy común que los pacientes sean vistos por varios médicos dependiendo

la presentación de los ataques, antes de que se haga un diagnóstico adecuado, por lo que es necesario difundir más el conocimiento de esta enfermedad tanto a médicos de atención primaria como a los servicios de urgencias, quienes probablemente estén atendiendo a estos pacientes sin un diagnóstico<sup>33-35</sup>.

### CONCLUSIONES

El manejo integral del angioedema hereditario en los niños es muy desafiante, requiere la combinación de la sospecha clínica del médico, para realizar un diagnóstico oportuno y brindar el acceso al tratamiento de primera línea aunado a la educación sobre la enfermedad tanto a médicos, cuidadores y los mismos pacientes. Es necesaria una identificación temprana de la enfermedad para prevenir complicaciones potencialmente mortales como el edema laríngeo, así como para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias cuando se presentan ataques abdominales.

En México aunque existen desafíos en término de diagnóstico, ya que solo el 21% de los casos pediátricos estimados están identificados. Mejorar la disponibilidad de medicamentos y acceso a centros especializados, donde se otorguen tratamientos específicos y estrategias de manejo mejorarán significativamente la calidad de vida de esta población vulnerable. Para esto se requiere la creación de centros de referencia, capacitación en urgencias y atención primaria, así como políticas que garanticen el acceso universal a los medicamentos esenciales para esta enfermedad.

Recordemos que cuando un niño con AEH tiene un adecuado tratamiento, también se le devuelve la oportunidad de jugar, aprender y soñar como cualquier niño sano, permitiéndole desarrollarse plenamente tanto a nivel personal como a nivel social.

## REFERENCIAS

- Reshef, A., Buttgereit, T., Betschel, S. D., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A. S., Hide, M., Jindal, A. K., Longhurst, H., Peter, J., Riedl, M. A., Zhi, Y., Aberer, W., Abuzakouk, M., Al Farsi, T., Al Sukaiti, N., Al-Ahmad, M., Altrichter, S., Aygören-Pürsün, E., Baeza, M. L., Maurer, M. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2024; 154(2):398–411.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.024>
- Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodski, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A. J., Cohn, D. M., Csuka, D., ... Craig, T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *The World Allergy Organization journal*. 2022;15(3):100627. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100627>
- Vincent D, Parsopoulou F, Martin L, Gaboriaud C, Demongeot J, Loules G, Fischer S, Cichon S, Germeis AE, Ghanam A, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with carboxypeptidase N deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024 Feb 1;3(2):100223. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100223.
- Fantini CA, D'Andrea G, Leccese A, Colia AL, Martinez P, Zanichelli A, Josviack D, Margaglione M. DAB2IP associates with hereditary angioedema: Insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Sep;154(3):698-706. doi: 10.1016/j.jaci.2024.05.017.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* (2008;359(10):1027-1036.
- Nieto, S., Madrigal, I., Contreras, F., Vargas, M. E. Real-world experience of hereditary angioedema (HAE) in Mexico: A mixed-methods approach to describe epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *The World Allergy Organization journal*, 2023;16(9),100812. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100812>
- Farkas, H., Martinez-Saguer, I., Bork, K., Bowen, T., Craig, T., Frank, M., Germeis, A. E., Grumach, A. S., Luczay, A., Varga, L., Zanichelli, A., & HAWK (2017). International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72(2):300–313. <https://doi.org/10.1111/all.13001>
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267–274.
- Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics*. 2016;137:e20152411.
- Reshef, A., Prematta, M. J., & Craig, T. J. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy and asthma proceedings*. (2013;34(3):261-266. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3663>
- Lumry W. R. (2013). Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *The American journal of managed care*. 2013;19(7 Suppl), s103–s110.
- Christiansen, S. C., Davis, D. K., Castaldo, A. J., & Zuraw, B. L. (2016). Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clinical pediatrics* 2016;55(10):935-942. <https://doi.org/10.1177/0009922815616886>
- Farkas H. (2010). Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 6(1):18. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-18>
- Minafra, F. G., Gonçalves, T. R., Alves, T. M., & Pinto, J. A. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: A Review of the Real-World Data Literature. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2022;62(1): 232-239. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08897-8>
- Jalaj, S., & Scolapio, J. S. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema. *Journal of clinical gastroenterology*, 2013;47(10):817-823. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829e7edf>
- Banerji, A., Baş, M., Bernstein, J. A., Boccon-Gibod, I., Bova, M., Dempster, J., Grumach, A. S., Magerl, M., Poarch, K., & Ferreira, M. B. Expert perspectives on hereditary angioedema: Key areas for advancements in care across the patient journey. *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)*. 2016;7(3):172-181. <https://doi.org/10.2500/ar.2016.7.0165>
- Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., Borici-Mazi, R., Hébert, J., Kanani, A., Keith, P., Lacuesta, G., Wasserman, S., Yang, B., Aygören-Pürsün, E., Bernstein, J., Bork, K., Caballero, T., Cicardi, M., Craig, T., Farkas, H., Grumach, A., Katelaris, C., Longhurst, H., Tsai, E. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;15:72. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>
- Busse, P. J., Christiansen, S. C., Riedl, M. A., Banerji, A., Bernstein, J. A., Castaldo, A. J., Craig, T., Davis-Lorton, M., Frank, M. M., Li, H. H., Lumry, W. R., & Zuraw, B. L. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. (2021;9(1):132-150. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>
- Censo de población y vivienda 2020, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México. <https://www.inegi.org.mx/default.html>
- Magerl M, Germeis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):571-584.

24. Zuraw B. L. The pathophysiology of hereditary angioedema. *The World Allergy Organization journal*. 2010;3(9 Suppl):S25-S28.
25. Cicardi, M., & Zuraw, B. L. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2018;6(4):1132-1141.
26. Kaplan, A. P., & Joseph, K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2017; 37(3):513-525.
27. Petersen, R. S., Fijen, L. M., Levi, M., & Cohn, D. M. Hereditary Angioedema: The Clinical Picture of Excessive Contact Activation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2024;50(7):978-988.
28. Jones, D., Zafra, H., & Anderson, J. Managing Diagnosis, Treatment, and Burden of Disease in Hereditary Angioedema Patients with Normal C1-Esterase Inhibitor. *Journal of asthma and allergy*. 2023;16:447-460.
29. Grivcheva-Panovska, V., & Giannetti, B. Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the Mother and Fetus. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 2020;4(5):595-600.
30. Janardhanan, D., Nair, S., & Subramanian, T. S. Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema. *Indian journal of pediatrics*, 2007; 74(1):83-84.
31. Bouillet, L., Ponard, D., Drouet, C., Jullien, D., Massot, C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 2003;206(2):106-109.
32. Bouillet, L., Longhurst, H., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bucher, C., Bygum, A., Caballero, T., Drouet, C., Farkas, H., Massot, C., Nielsen, E. W., Ponard, D., & Cicardi, M. Disease expression in women with hereditary angioedema. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(5):484.e1-484.e4844.
33. Fasshauer, M., & Wedi, B. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents: New treatment options. *Allergologie select*. 2024; 8: 336-345.
34. Riedl, M. A., Danese, M., Danese, S., Ulloa, J., Maetzel, A., & Audhya, P. K. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: US Survey of Prevalence and Provider Practice Patterns. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2023;11(8):2450-2456.e6.
35. Caballero, T., Farkas, H., Bouillet, L., Bowen, T., Gompel, A., Fagerberg, C., Bjökander, J., Bork, K., Bygum, A., Cicardi, M., de Carolis, C., Frank, M., Gooi, J. H., Longhurst, H., Martínez-Saguer, I., Nielsen, E. W., Obtulowitz, K., Pericone, R., Prior, N., & C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):308-320.
36. Banerji, A., Baş, M., Bernstein, J. A., Boccon-Gibod, I., Bova, M., Dempster, J., Grumach, A. S., Magerl, M., Poarch, K., & Ferreira, M. B. (2016). Expert perspectives on hereditary angioedema: Key areas for advancements in care across the patient journey. *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)* 2016; 7(3):172-181.
37. Banerji, A., Busse, P., Christiansen, S. C., Li, H., Lumry, W., Davis-Lorton, M., Bernstein, J. A., Frank, M., Castaldo, A., Long, J. F., Zuraw, B. L., Riedl, M. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy and asthma proceedings*. 2015;36(3):213-217 <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3824>
38. Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013;111(5):329-336. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.019>