

ANGIOEDEMA HEREDITARIO GUIA DE TRATAMIENTO

ALEJANDRO MALBRÁN^{1,2}, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO^{1,3}, ALEJANDRA MENÉNDEZ⁴

¹Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires, ²Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, ³Unidad de Inmunología, Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, ⁴Asociación Argentina de Angioedema Hereditario

Resumen El angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad rara, autosómica dominante, caracterizada por episodios que comprometen la piel, el tracto gastrointestinal y la laringe. Tiene una mortalidad histórica por asfixia del 15 al 50%. Es producida por la deficiencia funcional del C1 inhibidor. La identificación de la bradiquinina como mediador principal ha estimulado el desarrollo de nuevos medicamentos para tratar la enfermedad. El tratamiento del HAE se establece en consensos internacionales. El desarrollo de guías para el tratamiento de la enfermedad permite ordenar el uso de procedimientos diagnósticos y drogas. Describimos aquí algunas características farmacológicas de los medicamentos utilizados en el tratamiento del HAE en la Argentina: el concentrado plasmático de C1 inhibidor, el antagonista de la bradiquinina, icatibant, el andrógeno atenuado danazol y los agentes anti-fibrinolíticos ácidos épsilon aminocaproico (EACA) y tranexámico. Asimismo, se describe su forma de uso y del control de los eventos adversos más frecuentes, así como las recomendaciones del último consenso internacional, aplicables para conformar una primera guía de tratamiento del HAE en la Argentina.

Palabras clave: angioedema hereditario, C1 inhibidor, tratamiento, guía

Abstract *Hereditary angioedema. A therapeutic guide.* Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease, characterized by episodes of edema involving the skin, gastrointestinal tract and larynx. HAE has a historical asphyxia mortality of 15% to 50%. It is the consequence of functional C1 inhibitor deficiency. The identification of bradykinin as the principal mediator of the disease has led to the development of new drugs for its treatment. HAE management and treatment are agreed by international consensus decision. A therapeutic guide for the treatment of the disease is important to improve diagnosis and treatment. We here describe the pharmacology of drugs available for the treatment of HAE in Argentina: plasma derived C1 Inhibitor, the bradykinin antagonist: icatibant, the attenuated androgen danazol and the anti-fibrinolytic agents epsilonaminocaproic acid and tranexamic acid. Furthermore, we describe drug use and adverse effects control, as well as the last international consensus document recommendations applicable to Argentina to conform a first guide to HAE treatment in our country.

Key words: hereditary angioedema, C1 inhibitor, treatment guide

El angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad rara, de transmisión autosómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes y autolimitados de angioedema. Se estima una incidencia de 1:10 000 a 1:50 000 habitantes y ha sido descripta en todas las etnias afectando a ambos sexos por igual. Los ataques afectan la piel, el abdomen y la laringe/faringe. El ataque cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, doloroso, tenso y no pruriginoso, que compromete con mayor frecuencia a las extremidades. El compromiso de la mucosa gastrointestinal produce un abdomen agudo médico con dolor intenso, náuseas, vómitos, diarrea, peritonismo y

síntomas de hipovolemia. Finalmente, el compromiso faríngeo y/o laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución, y obstrucción de la vía aérea superior causando la muerte por asfixia en el 15% a 50% de los pacientes¹⁻³. Los ataques inesperados, en cualquier circunstancia y frecuentemente graves, y la habitual historia familiar de mortalidad por la enfermedad, generan una percepción de riesgo permanente en los pacientes, afectando gravemente su calidad de vida. Están limitados a vivir en un reducido ámbito geográfico, donde el tratamiento de sus ataques es posible, y su planificación familiar necesita coraje y convencimiento.

El HAE es causado por la deficiencia funcional de la proteína plasmática C1 inhibidor (C1-INH)⁴ y clásicamente se han descripto dos variantes con manifestaciones clínicas idénticas⁵. La variante tipo I, que afecta al 85% de los casos, con niveles antigénicos y funcionales bajos de C1-INH plasmático y en el 15% restante la tipo II con nivel

Recibido: 25-VIII-2011

Aceptado: 1-III-2012

Dirección Postal: Dr. Alejandro Malbrán, Av. Roque Sáenz Peña 1160, 1035 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4382-8302 e-mail: amalbran31@hotmail.com

antigénico normal o alto de C1-INH pero funcionalmente deficiente⁵. Se han notificado más de 150 mutaciones en el gen del C1-INH responsables de estas alteraciones⁶. El C1-INH es un inhibidor de esterasas serínicas que inactiva a diferentes proteasas del sistema complemento, a la kalicreína del sistema de contacto, a la plasmina del sistema fibrinolítico, al factor Hageman y sus fragmentos y al factor XI de la coagulación⁷. Las observaciones clínicas y experimentales en un modelo de ratones *knock-out* para los genes del C1 INH y del receptor B2 de la bradiquinina, sugieren que la bradiquinina, producida por la acción descontrolada de la kalicreína, es el mediador químico más importante de los ataques de angioedema⁸⁻¹¹.

Las normas de diagnóstico y tratamiento del HAE son consensuadas y publicadas periódicamente en reuniones internacionales de grupos de expertos, con la asistencia de representantes de asociaciones de pacientes y de la industria farmacéutica¹²⁻¹⁴. La identificación de la bradiquinina como mediador principal del HAE ha estimulado el desarrollo de nuevas familias de medicamentos para tratar esta enfermedad. Los mismos han demostrado eficacia para el tratamiento del ataque agudo de HAE en estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y se encuentran aprobados para su uso en muchos países. Para armonizar esta información generada en un nuevo consenso de tratamiento, se realizó la reunión en Gargnano del Garda entre el 26 y el 29 de septiembre de 2010. El manuscrito final del consenso ya ha sido publicado¹⁵. La Asociación Argentina de Angioedema Hereditario y la industria farmacéutica han solicitado a los médicos argentinos interesados en angioedema hereditario^{16, 17}, la publicación de guías de tratamiento para el HAE en la Argentina con el objeto de optimizar el tratamiento de la enfermedad y de facilitar el acceso de los pacientes a la medicación.

Es el objetivo del presente trabajo extraer del nuevo consenso de tratamiento la descripción e indicación de los fármacos disponibles en nuestro país y su forma de utilización.

Drogas disponibles para el tratamiento del AEH¹⁵

Tratamiento del ataque agudo

El objetivo del tratamiento del ataque agudo es evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y duración de los síntomas y evitar su impacto emocional negativo.

Existen cuatro tipos de drogas para este tratamiento:

- 1) Concentrados de C1 inhibidor
 - a) derivado del plasma humano^{18, 19} (Berinert P[®] y Cinryze[®])
 - b) recombinante (RHUCIN[®]/Ruconest[®])²⁰

- 2) Antagonista del sistema de las quininas, el agente anti kalicreína ecallantide²¹ (Kalbitor[®])

- 3) Antagonista del receptor B2 de la bradiquinina, el icatibant²² (Firazyr[®])

- 4) Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente¹⁴. Dada la disponibilidad mundial de C1 INH concentrado y el riesgo asociado al uso de plasma, el plasma fresco se ha retirado de las recomendaciones internacionales de tratamiento. La dosis recomendada era de dos unidades, aunque existe un riesgo potencial de agravamiento del ataque. El plasma fresco solo debería utilizarse en emergencias y en la ausencia de otras drogas. No se considera un sustituto terapéutico del C1 INH.

No hay estudios comparativos entre ellos. Todas estas drogas han sido utilizadas tempranamente durante el ataque agudo en una estrecha ventana de tiempo bajo la suposición de que el tratamiento luego de 5 o 6 horas de que el ataque adquiriera intensidad moderada no mejorará el resultado final.

En la Argentina han sido aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) el concentrado de C1 Inhibidor derivado del plasma (pdC1 INH) Berinert P[®] y el inhibidor del receptor B2 de la bradiquinina, Icatibant, Firazyr[®].

Berinert P[®]

El Berinert P[®] es un concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano de donadores seleccionados. Es un producto pasteurizado. Su eficacia ha sido recientemente demostrada en un estudio que comparó dos dosis de Berinert P[®]: 10 y 20 unidades por kg (u/kg) de peso contra placebo. La dosis de 20 u/kg de peso redujo significativamente el tiempo medio de inicio de la mejoría comparado con placebo (0.5 h *versus* 1.5 h) mientras que la dosis de 10 u/kg de peso tuvo un efecto marginal¹⁸. Por lo tanto, 20 u/kg de peso es considerada la dosis terapéutica. Los estudios de observación de tratamientos abiertos han confirmado la eficacia del pdC1INH y sugieren que la administración muy temprana, aun durante el pródromo del ataque y en dosis bajas, es eficaz²³. El medicamento es útil en cualquier tipo de ataque, incluyendo los laríngeos²⁴.

Se administra en forma endovenosa, entre 3 y 5 minutos, los pacientes pueden ser entrenados para la autoadministración en forma segura²⁵. Se ha descrito su uso durante el embarazo²⁶, la lactancia y en niños pequeños, documentando la eficacia y seguridad en estos grupos²⁷.

Los datos disponibles no sugieren problemas de seguridad, aunque se han descrito reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en unos pocos pacientes²⁸. No hay registro de transmisión de agentes infecciosos por el uso de este derivado plasmático después de haber refinado la selección de donadores normales e introducido técnicas de exclusión y destrucción viral en la preparación²⁸.

Firazy®

El icatibant (Firazy®) es un decapeptido sintético, análogo de la bradiquinina, que contiene 5 aminoácidos no proteinogénicos. Es un antagonista selectivo y estable del receptor B2 de la bradiquinina. En 3 ensayos multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años, la inyección subcutánea de 30 mg de icatibant redujo significativamente el tiempo al alivio de los síntomas. De acuerdo a observaciones en estudios en fase abierta, la droga es útil también en los ataques laríngeos²⁹.

Una segunda dosis de icatibant fue necesaria por reocurrencia de síntomas en el 10% de los ataques, y una tercera en el 1%. No se observó inmunogenicidad ni pérdida de eficacia después del tratamiento de hasta 110 ataques en 118 pacientes^{22, 30}.

No ha habido problemas con la seguridad de la droga y el único evento adverso recurrente registrado ha sido la presencia de una reacción local de dolor, edema y eritema en el lugar de inyección, en el 90% de los pacientes²².

Prevención del ataque

El objetivo de este tratamiento es disminuir la cantidad de episodios por período de tiempo. Se administra el medicamento cuando los pacientes están libres de síntomas y en forma continua. Se han estudiado tres clases de drogas para el tratamiento preventivo del ataque agudo: andrógenos atenuados, agentes fibrinolíticos y pC1INH³¹⁻³⁵.

Andrógenos atenuados

El andrógeno atenuado de uso en nuestro país es el danazol (Ladoga®). Ha demostrado eficacia en dosis de hasta 600 mg/día para la disminución de la frecuencia, duración y gravedad de los ataques de HAE. Estos resultados han sido largamente confirmados con estos y otros derivados androgénicos atenuados³⁶.

Los eventos adversos de los andrógenos son dosis dependientes y relacionados a la actividad hormonal residual y a cada molécula. Bork y col. han descrito aumento de peso, virilización, dismenorrea, cefalea, intolerancia digestiva, depresión y/o adenomas hepáticos en 93 de 118 pacientes tratados por períodos de entre 2 meses y 30 años³⁷. Otros eventos adversos descritos incluyen hipertensión arterial, dislipidemia, atrofia mamaria y hepatitis medicamentosa³⁸. Se han descrito adenoma hepatocelular, hepatocarcinoma e hiperplasia nodular focal en 7 pacientes con HAE bajo el tratamiento con danazol³⁹.

La experiencia clínica internacional sugiere que el efecto de los andrógenos atenuados en el HAE es dosis dependiente pero que la eficacia clínica no es proporcional a un aumento significativo en la concentración plasmática del C1 inhibidor. La dosis debe ser titulada cada 1 a 3

meses, a la mínima cantidad que mantenga al paciente libre de síntomas. Las máximas dosis de danazol utilizadas en el largo plazo, con un riesgo-beneficio aceptable, son ≤ 200 mg/día⁴⁰.

Dada su actividad hormonal residual, los derivados androgénicos atenuados están contraindicados en mujeres embarazadas o amamantando, o en edad de crecimiento. Se recomienda una determinación del nivel de enzimas hepáticas, perfil lipídico, hemograma, alfa feto proteína, un examen de orina cada seis meses y una ecografía hepática anual para el diagnóstico temprano de tumores hepáticos¹⁴.

Anti-fibrinolíticos

Dos agentes anti-fibrinolíticos, el ácido epsilonamino caproico, EACA⁴¹ (Ipsilon®) en dosis de hasta 16 g/día y el ácido tranexámico⁴² (Actrapid®, Transamin®) en dosis de 20 a 50 mg/kg/día divididos en dos o tres tomas, con una dosis máxima de 4 a 6 g diarios, son eficaces en el HAE. Las dosis pueden ser disminuidas progresivamente a 500 mg una o dos veces por día, o inclusive a regímenes de dos días por semana¹³. Estudios de observación abierta sugieren que la potencia de los agentes anti-fibrinolíticos es mucho menor que la de los andrógenos atenuados y que muy pocos pacientes mantienen este tratamiento exitosamente⁴³. Sin embargo, y dado que no alteran el crecimiento, constituyen la terapia profiláctica de elección en pediátrica.

Los anti-fibrinolíticos están contraindicados en pacientes con enfermedad trombotica o tromboembólica activa, actual o histórica, o trombofilia. No se conoce su efecto sobre el embarazo. Los eventos adversos incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mialgia, debilidad muscular, aumento de las enzimas musculares y raramente rhabdomiolisis.

Se recomienda el control de los pacientes cada 6 meses con estudios de la función renal, CPK, aldolasa y enzimas hepáticas. Además deben controlarse los daños retinales y el glaucoma¹⁴.

Este documento, elaborado por dos grupos argentinos con interés en la enfermedad y la presidente de la Asociación Argentina de Angioedema Hereditario, dos de ellos participantes del último consenso internacional, resume las características de las drogas disponibles en Argentina y la forma en que se aconseja utilizarlas.

Consenso*Objetivos del tratamiento de HAE*

- 1) Reducir la morbilidad y mortalidad del HAE mediante un diagnóstico correcto y temprano.
- 2) Promover la asistencia de los pacientes con HAE por un médico familiarizado con la enfermedad y su cuidado.

3) Individualizar el tratamiento del HAE para proveer un cuidado óptimo y una calidad de vida normal para el paciente.

4) Controlar a los pacientes con HAE con regularidad y no menos que una vez por año.

5) Realizar una evaluación anual de calidad de vida.

Tratamiento del ataque agudo

Los ataques de AEH son incapacitantes y potencialmente mortales y, por lo tanto, los pacientes deben poseer dos dosis de un medicamento, Berinert P® o Firazyr®, para el tratamiento del ataque agudo. Los pacientes deben ser estimulados para realizar auto-tratamientos tempranamente durante el ataque y buscar asistencia médica cuando el ataque comprometa la vía aérea o la cara. También es recomendable la elaboración de un plan de contingencia con teléfonos de contacto con el médico responsable y a donde dirigirse para recibir el tratamiento.

Los integrantes del consenso remarcan que la localización del siguiente ataque es imprevisible y que aun aquellos pacientes que nunca tuvieron manifestaciones laríngeas pueden tener un ataque mortal como la siguiente manifestación clínica de la enfermedad.

Tratamiento preventivo prolongado del ataque agudo

La recomendación del consenso fue que los pacientes se manejen con medicación del ataque agudo a demanda. Los pacientes que no logran controlar su enfermedad con un adecuado tratamiento a demanda son candidatos a recibir tratamiento preventivo, inicialmente con andrógenos si no hubiera contraindicaciones para los mismos y su tolerancia por el paciente fuera adecuada. Una definición más cuantitativa de respuesta insuficiente al tratamiento del ataque agudo es la presencia de 24 días de incapacidad por síntomas de HAE por año, o 12 ataques por año a pesar del uso de tratamiento del ataque agudo¹⁵.

Tratamiento preventivo corto

Ocasionalmente, los pacientes con HAE son sometidos a situaciones que desencadenaron ataques anteriormente, como los arreglos dentales invasivos y cirugías. En esas circunstancias, puede realizarse un tratamiento corto de la siguiente manera:

1) C1 inhibidor concentrado (Berinert P) 20 u/kg de peso, una hora antes del procedimiento.

2) Danazol (Ladogal) 2.5 a 10 mg/kg/día por cinco días antes y dos a cinco días después del procedimiento, máximo 600 mg/día. Debe estar disponible en todo momento C1 inhibidor concentrado y/o icatibant.

En otras oportunidades, cuando los procedimientos son menores o cuando los pacientes deseen tener mayor seguridad de que no tendrán un ataque en un momen-

to determinado de sus vidas, por ejemplo durante el evento social o un examen, pueden realizar tratamiento con danazol como se detalla más arriba, o bien tener C1 inhibidor o icatibant disponible en forma inmediata. El tratamiento preventivo de pocos días se recomienda inclusive para niños y para mujeres hasta en el último trimestre del embarazo.

En conclusión, el desarrollo de guías de tratamiento del AEH es importante como referencia para los profesionales con menos experiencia en el manejo de la enfermedad y para los administradores de la salud, para fundamentar el gasto de tratamiento de una enfermedad de baja frecuencia y alto costo personal, social y terapéutico.

El esclarecimiento de algunos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad ha conducido al descubrimiento de nuevas drogas para su manejo. Cada región del mundo, según sus mecanismos regulatorios y la estrategia de mercado de la industria farmacéutica, dispone de algunas de estas nuevas opciones.

Conflictos de interés: Los autores Alejandro Malbrán y Diego S. Fernández Romero han participado en estudios de investigación de fase III de icatibant (Firazyr®) y concentrado de C1 inhibidor humano (Berinert P®), han participado en conferencias organizadas por el Laboratorio Shire y asistido a congresos médicos con el apoyo del Laboratorio CSL Berhing. El Dr Malbrán ha realizado trabajos de consultoría para Jerini AG y Shire HGT.

Bibliografía

1. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 589-93.
2. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982; 284: 2-9.
3. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
4. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963; 31: 37-44.
5. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957-8.
6. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutation and exon deletion in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54.
7. Davis AE III. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 595-628.
8. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7.
9. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1321-2.
10. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002; 347: 621-2.
11. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE III. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-

- deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002; 109: 1057-63.
12. Bowen T, Cicardi M, Fakas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 629-37.
 13. 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: S30-S40.
 14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24-37.
 15. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. on behalf of HAWK* (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency. Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.
 16. Fabiani JE, Avigliano A, Dupont JC. Hereditary angioedema. Long term follow up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute. *Allergology Immunopathol* 2000; 28: 267-71.
 17. Fernández Romero DS, Di Marco P, Malbrán A. Angioedema Hereditario. Historia familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 601-6.
 18. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801-8.
 19. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Eng J Med* 2010; 363: 513-22.
 20. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 821-7.
 21. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Eng J Med* 2010; 363: 523-31.
 22. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Eng J Med* 2010; 363: 532-41.
 23. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 941-7.
 24. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161: 714-8.
 25. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack C. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 904-8.
 26. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 271-6.
 27. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010; 50: 354-60.
 28. Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S. The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 3173-81.
 29. Malbrán A, Bas M. Treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks with icatibant. Results from Two Phase III Clinical Trials. American College of Allergy and Immunology. Annual Scientific Meeting, Phenix, Arizona, USA, November 2010. Poster P322.
 30. Malbrán A, Fernández Romero DS. Treatment of hereditary angioedema with icatibant. Report of 163 Attacks. World Allergy Congress, Buenos Aires, Argentina, December 7, 2009.
 31. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995; 35: 209-12.
 32. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Eng J Med* 1976; 295: 1444-8.
 33. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Eng J Med* 1972; 286: 808-12.
 34. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Eng J Med* 1972; 287: 452-4.
 35. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Eng J Med* 1996; 334: 1630-4.
 36. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Methyltestosterone therapy in hereditary angioedema. *Ann Intern Med* 1977; 86: 306-8.
 37. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 153-61.
 38. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 194-6.
 39. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 1999; 353: 1066-7.
 40. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 654-8.
 41. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Eng J Med* 1972; 286: 808-12.
 42. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Eng J Med* 1972; 287: 452-4.
 43. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.