

Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud

74. ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El **angioedema hereditario (AEH)** es una enfermedad genética, autosómica dominante, que se caracteriza por episodios recurrentes de edema localizado en el tejido subcutáneo y/o submucoso, secundaria a la activación incontrolada del sistema de contacto, siendo la bradicinina el principal mediador. El angioedema se puede localizar en extremidades, cara, genitales, vía respiratoria superior y/o tracto gastrointestinal. Existen distintos tipos de AEH y **se clasifican en dos grupos** según exista o no déficit del inhibidor de la fracción C1 del complemento (C1-INH):

- **AEH por déficit del C1-INH (AEH-C1-INH)**, enfermedad monogénica, que se debe a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH (SERPING1 o C1NH); se han descrito hasta 400 mutaciones de este gen.
- **AEH con C1-INH normal (AEH-nC1-INH)**, del que se han descrito distintas mutaciones genéticas:
 - en el gen F12, que codifica al FXII de la coagulación (AEH-FXII),
 - en el gen PLG, que codifica el plasminógeno (AEH-PLG),
 - en el gen ANGPT1, que codifica la angiopoietina 1 (AEH-ANGPT1) y
 - en el gen KNG1, que codifica el cininógeno de alto y bajo peso molecular.

El **AEH desconocido (AEH-D)** es aquel AEH-nC1INH en el que no se ha detectado ninguna mutación

El **AEH por déficit de C1-INH** clínicamente es muy heterogéneo, desde casos asintomáticos hasta potencialmente fatales. El inicio de la clínica suele ser en la primera y segunda década de la vida con un claro empeoramiento en la pubertad. La duración de los episodios de edema cutáneo es de 2 a 5 días y llega a ser muy incapacitante. La afectación del tracto digestivo puede simular un abdomen agudo que en ocasiones lleva a intervenciones quirúrgicas innecesarias. El edema laríngeo es la manifestación más grave, se puede presentar espontáneamente o puede ser desencadenado por procedimientos diagnósticos o terapéuticos que supongan un traumatismo de la vía respiratoria superior (manipulaciones odontológicas, intubación, endoscopia). En los casos no diagnosticados o con diagnóstico incorrecto, el edema de la vía aérea superior puede causar la muerte por asfixia o provocar un daño cerebral irreversible.

El diagnóstico se basa en datos clínicos, analíticos (determinación de C4, nivel y actividad funcional de C1-inhibidor) y/o estudio genético.

En el **AEH sin deficiencia de C1-INH (AEH-nC1-INH)** el diagnóstico es complejo por la variabilidad en la presentación clínica y la ausencia de alteraciones analíticas. Para confirmar este tipo de angioedema es necesario el estudio genético.

Para el estudio del complemento, las técnicas de determinación de C4 y nivel de C1-inhibidor en suero están disponibles en diferentes centros, pero la función del C1-INH en plasma sólo se realiza en unos pocos centros y la técnica, así como el manejo de las muestras es crucial para evitar

falsos diagnósticos. Los estudios genéticos de los genes C1NH, F12, PLG, ANGPT1, KNG1 y otros genes que pudieran relacionarse en el futuro con el angioedema sólo se realizan en un número muy limitado de centros.

El **tratamiento** se aborda desde tres perspectivas: el tratamiento agudo de los episodios de angioedema, la prevención a largo plazo y la prevención de ataques en situaciones especiales como en el caso de intervenciones quirúrgicas y/o procedimientos diagnósticos o terapéuticos (prevención a corto plazo). El tratamiento de este tipo de angioedema es con medicamentos huérfanos y la experiencia clínica es muy importante para un uso adecuado de los mismos. Dado la imprevisibilidad de los ataques, es importante que los pacientes dispongan de un plan de acción y de tratamiento en domicilio y, además, los pacientes y/o familiares deberían saber autoadministrarse el tratamiento. Para ello, es importante que existan unidades especializadas donde se pueda enseñar la autoadministración tanto endovenosa como subcutánea

¿Por qué es necesario que el angioedema hereditario sea atendido en un CSUR?

El AEH es una enfermedad rara, en la que hay que hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades raras como el angioedema adquirido por deficiencia de C1-INH, el angioedema idiopático histaminérgico, el angioedema idiopático no histaminérgico o el angioedema adquirido por la toma de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, en los que la experiencia en el manejo de casos similares es crucial para el diagnóstico y tratamiento. En España el retraso en el diagnóstico es > 13 años desde el inicio de los síntomas. Este retraso puede implicar consecuencias significativas, principalmente si el edema afecta a la vía respiratoria superior, por el riesgo asociado de asfixia y muerte o secuelas neurológicas o intervenciones quirúrgicas innecesarias. Además, el AEH requiere un tratamiento médico con unos fármacos específicos, que no están disponibles en todos los centros. Por ello, es importante conocer la enfermedad y tener las herramientas necesarias para su diagnóstico, tratamiento específico y seguimiento.

Se propone la creación de un CSUR para asistencia a pacientes con angioedema hereditario, que atienda tanto a niños como adultos, para diagnóstico y manejo terapéutico de los distintos tipos de angioedema. Debe asegurar la atención continuada durante la gestación, ya que la actividad de la enfermedad puede aumentar en esta etapa. Es importante que existan unidades de referencia en el SNS en las que se tenga experiencia clínica en el manejo de estos pacientes, se realice un abordaje multidisciplinar de la enfermedad (alergólogos, inmunólogos, pediatras, obstetras, genetistas, cirujanos maxilofaciales, etc), se siga a toda la familia (adultos y niños), se realice el estudio del complemento y el estudio genético, se tenga experiencia en el tratamiento con medicamentos huérfanos y se investigue sobre nuevos tratamientos (ensayos clínicos), diagnóstico, genética, patogenia y calidad de vida. Además, el CSUR realizará una labor formativa a través de las rotaciones de médicos especialistas e internos residentes de diferentes especialidades y de otros países, con el objetivo de mejorar el conocimiento de esta enfermedad en todo el territorio nacional lo que evitará retrasos y/o diagnóstico incorrectos.

El CSUR de AEH podrá realizar o asesorar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas enfermedades. Así mismo, debe realizar una labor formativa que contribuya a la detección precoz de estas patologías en los niveles de atención más próximos al paciente.

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos del angioedema hereditario (incidencia y prevalencia):</p>	<p>El AEH-C1-INH es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1/50.000 habitantes. La prevalencia mínima en España es 1,09/100.000 habitantes. Se desconoce la prevalencia del AEH-nC1-INH, tales como el AEH-FXII y el AEH-PLG, pero es menor que la de AEH-C1-INH. Otros tipos de AEH-nC1-INH (AEH-ANGPT1 y AEH-KNG1) son mucho menos frecuentes.</p>
--	--

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención del angioedema hereditario

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Número de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada del angioedema hereditario:	<ul style="list-style-type: none">- 50 pacientes en seguimiento (niños y adultos) con AEH atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.- 5 pacientes en seguimiento ≤ 14 años diagnosticados con AEH atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.- 15 familias (incluyendo niños y adultos) en seguimiento atendidas en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.- 2 pacientes nuevos (niños y adultos) diagnosticados con AEH atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. <p>- El Servicio Unidad de Inmunología/Genética realiza anualmente, de media en los 3 últimos años:</p> <ul style="list-style-type: none">- 100 determinaciones de C1-inhibidor antigénico.- 100 determinaciones anuales de C1 inhibidor funcional.- 10 estudios genéticos de AEH.
---	--

- **Otros datos:** investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:

- Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para alergología, inmunología, medicina interna y pediatría.
- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo.
 - El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.
- La Unidad participa en publicaciones en este campo.
- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con angioedema hereditario y otras formas de angioedema para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de procedimientos diagnósticos y tratamientos.
 - Debe quedar reflejada la actividad de estas sesiones en Actas por escrito.
 - Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes.
 - El CSUR debe garantizar la presentación de los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar.
 - La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar.
- La Unidad tiene un Programa de formación continuada en angioedema hereditario para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.
- La Unidad tiene un Programa de formación en angioedema hereditario, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria.
- La Unidad tiene un Programa de formación en angioedema hereditario, que incluye formación en autoadministración de tratamiento, dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo,...).
- La Unidad colabora con asociaciones de pacientes de angioedema hereditario y les proporciona información sobre su enfermedad, las posibles complicaciones y las

	alternativas terapéuticas.
<p>► Recursos específicos del CSUR:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos. <i>(Aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellos CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos. - El CSUR debe garantizar la atención a las pacientes durante el embarazo, el parto y el puerperio, mediante un acuerdo de colaboración firmado por la dirección del centro y los coordinadores de las unidades de obstetricia y de AEH. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por los coordinadores de las unidades de obstetricia y de AEH, que garantiza la continuidad de la atención de las pacientes durante el embarazo, el parto y el puerperio en el mismo centro. - Atención continuada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con sospecha o diagnóstico de AEH. ▪ La Unidad establecerá un protocolo de atención continuada en colaboración con los médicos de atención primaria (médico de familia y pediatra) y los servicios hospitalarios que atienden a los pacientes en su zona de residencia (si es diferente a la localización del CSUR). - El CSUR tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica y

<p>- Recursos humanos necesarios para la adecuada atención del angioedema hereditario:</p>	<p>diversas Unidades que colaboraran en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes y actuarán de forma coordinada.</p> <p>La Unidad multidisciplinar básica está formada, como mínimo, por el siguiente personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un coordinador asistencial, que garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad básica y el resto de Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad. - Resto de personal de la Unidad multidisciplinar básica, con dedicación preferente: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 médicos alergólogos o inmunólogos. ▪ 1 médico alergólogo o inmunólogo o pediatra con dedicación a la atención de niños con AEH. ▪ 1 facultativo especialista en inmunología para la realización de técnicas de laboratorio de inmunoquímica y estudios funcionales del complemento. ▪ 1 facultativo especialista para la realización de diagnóstico genético y molecular. ▪ Personal de enfermería, al menos 1 enfermera entrenada en la enseñanza en autoadministración de fármacos por vía endovenosa y por vía subcutánea y 1 enfermera entrenada en el manejo de pacientes infantiles.
<p>Formación básica de los miembros del equipo^a:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El coordinador de la Unidad, con experiencia, de al menos, 5 años, en el manejo de pacientes adultos y niños con AEH en todas sus formas clínicas. Además, colabora en grupos de trabajo de AEH y en cursos formación continuada en esta patología. - Los médicos alergólogos o inmunólogos tienen experiencia clínica, de al menos 3 años, en angioedema y en el manejo de pacientes con AEH. - El médico alergólogo o inmunólogo o pediatra con dedicación a la atención de niños tiene experiencia clínica, de al menos 3 años, en angioedema y en el manejo de pacientes infantiles con AEH. - El facultativo especialista en inmunología tiene experiencia, de al menos, 3 años en el estudio de complemento (pruebas inmunoquímicas y funcionales) y determinación de autoanticuerpos anti C1 inhibidor.

<p>- Equipamiento específico necesario para la adecuada atención del angioedema hereditario:</p> <p>► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención del angioedema hereditario^a:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El facultativo especialista para la realización de diagnóstico genético y molecular tiene experiencia, al menos, de 3 años en estudios genéticos que incluyan mutaciones en el gen SERPING1, F12, PLG y en estudios moleculares funcionales y capacidad de estudiar nuevas mutaciones descritas (como ANGP1 o KNG1). - Personal de enfermería con experiencia de, al menos, 2 años en el manejo de pacientes con AEH y en la formación en autoadministración de fármacos tanto por vía endovenosa como por vía subcutánea. - Consulta monográfica de angioedema. - Hospital de Día de adultos. - Hospital de Día de niños. - Hospitalización de adultos. - Hospitalización de niños. - Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar. <p>El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención de pacientes infantiles y adultos con angioedema para poder atender a los pacientes con AEH en situaciones especiales (intervención quirúrgica, extracción dentaria, parto, anestesia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de alergia. - Servicio/Unidad de pediatría. - Servicio/Unidad de cirugía pediátrica, para garantizar que la profilaxis quirúrgica se realice en el mismo centro donde está la unidad especializada, para poder garantizar un mejor control en caso de complicaciones. - Servicio/Unidad de cirugía general y digestivo, para garantizar que la profilaxis quirúrgica se realice en el mismo centro donde está la unidad especializada, para poder garantizar un mejor control en caso de complicaciones. - Servicio/Unidad de cuidados intensivos adultos, cuenta con medidas de soporte en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave, refractaria a tratamientos
---	---

convencionales y oxigenador de membrana extracorpórea.

- Servicio/Unidad de cuidados intensivos pediátricos, cuenta con medidas de soporte en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave, refractaria a tratamientos convencionales y oxigenador de membrana extracorpórea.
- Servicio/Unidad de obstetricia, con, al menos, 1 facultativo con experiencia en AEH. Dispone de una Unidad de alto riesgo obstétrico en la que se realice el seguimiento de las pacientes embarazadas con AEH.
- Servicio/Unidad de cirugía máxilo-facial, con, al menos, 1 facultativo con experiencia en AEH para el manejo de la patología de la boca que requiera extracciones o manipulaciones. Esto asegurará una buena profilaxis y un correcto manejo en caso de aparición de ataques de angioedema.
- Servicio/Unidad de anestesia, con, al menos, 1 facultativo con experiencia en AEH para garantizar un correcto manejo de la vía respiratoria superior y una profilaxis pre-procedimiento adecuada.
- Servicio/Unidad de genética.
- Servicio/Unidad de inmunología:
 - Ubicado en el mismo centro que el CSUR
 - Dispone de:
 - Determinaciones de C3, C4, C1q, C1 inhibidor antigénico, C1 inhibidor funcional y con capacidad para determinar los anticuerpos anti C1 inhibidor.
- Servicio/Unidad de inmunología / genética:
 - Dispone de:
 - Estudio de los diferentes genes implicados en el AEH (C1NH, F12, PLG) y con capacidad para estudiar las nuevas mutaciones descritas (ANGPT1, KNG1).
 - Estudios funcionales para el estudio genético en casos especiales.
- Todos los laboratorios dispones de la acreditación frente a la norma ISO 9001:2015 y es deseable que dispongan de la acreditación frente a la norma UNE-EN ISO 15189 otorgada por un organismo nacional de acreditación que se haya sometido con éxito al sistema de evaluación por pares previsto en el Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008.

	<ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de diagnóstico por imagen, dispone de: <ul style="list-style-type: none"> - Ecografía abdominal - TAC abdominal - Servicio/Unidad de farmacia hospitalaria, dispone de: <ul style="list-style-type: none"> - Unidad para la dispensación ambulatoria de tratamientos de administración domiciliaria. - Tratamientos específicos para los episodios agudos y la profilaxis a largo y corto plazo. - Disponibilidad efectiva en la Farmacia del Hospital de concentrado de C1 inhibidor. <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad efectiva en la Farmacia del Hospital de acetato de icatibant. • Disponibilidad efectiva en la Farmacia del Hospital de otros fármacos aprobados por la EMA y comercializados en España para el tratamiento del AEH. - Disponibilidad de Biobanco hospitalario, inscrito en el Registro Nacional de Biobancos (Instituto de Salud Carlos III).
<p>► Seguridad del paciente</p> <p><i>La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.

	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
<p>► Existencia de un sistema de información adecuado: <i>(Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). - Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad. - La Unidad dispone de un registro de pacientes con AEH, que al menos debe contar con: <ul style="list-style-type: none"> - Código de Identificación Personal. - Nº historia clínica. - Fecha nacimiento. - Sexo. - País de nacimiento. - Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente. - Régimen de financiación. - Fecha y hora de inicio de la atención.

- Fecha y hora de la orden de ingreso.
- Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias).
- Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo).
- Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial).
- Circunstancias de la atención (No programado, Programado).
- Servicio responsable de la atención.
- Fecha y hora de finalización de la atención.
- Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus, Traslado a centro sociosanitario).
- Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas).
- Fecha y hora de intervención.
- Ingreso en UCI.
- Días de estancia en UCI.
- Diagnóstico principal (CIE 10 ES).
- Marcador POA1 del diagnóstico principal.
- Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES).
- Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios.
- Procedimientos realizados en el centro (CIE 10 ES).
- Procedimientos realizados en otros centros (CIE 10 ES).
- Códigos de Morfología de las neoplasias (CIE 10 ES).
- Complicaciones (CIE 10 ES).
- Seguimiento del paciente.

La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del

	<i>Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i>
► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades que se designen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - % de pacientes en los que se confirma o se descarta el diagnóstico de AEH respecto al total de pacientes derivados para estudio de angioedema en el año. - % de pacientes con tratamiento específico domiciliario para tratar las crisis agudas de AEH respecto al total de pacientes en seguimiento que presentaron crisis en el año. - % de pacientes que son capaces de autoadministrarse el tratamiento respecto al total de pacientes que han recibido formación específica en autoadministración en el año. - Tiempo medio de respuesta a primera consulta. - Tiempo entre primera consulta y diagnóstico definitivo.

^a *Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.*

^b *Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad e Innovación.*

Bibliografía

1. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:692-7.
2. Bork K, Brehler R, Witzke G, Boor S, Heineke W, Hardt J. Blindness, tetraparesis, and other signs of irreversible brain damage in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:520-521.
3. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019 May 14. doi: 10.1111/all.13869. [Epub ahead of print]
4. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422-41; quiz 442-3. Review. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(2):3 p following 153.
5. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J*

- Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(5):333-47; quiz follow 347. Review. Erratum in: J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(2):3 p following 153.
6. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16.
 7. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):300-313.
 8. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-1596.
 9. Pedrosa M, Prieto-García A, Sala-Cunill A; Spanish Group for the Study of Bradykinin-Mediated Angioedema (SGBA) and the Spanish Committee of Cutaneous Allergy (CCA). Management of angioedema without urticaria in the emergency department. *Ann Med*. 2014 Dec;46(8):607-18. doi: 10.3109/07853890.2014.949300. Review.
 10. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Bygum A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Maurer M; IOS Study Group. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy*. 2018 Oct 12;8:42.
 11. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):884-885.