



# CUANDO EL ANGIOEDEMA NO RESPONDE

M<sup>a</sup> Carmen Muñoz López de Rodas  
SERVICIO DE URGENCIAS

# CASO CLINICO

- Mujer, 20 años, sin antecedentes de interés.
- Acude por hinchazón de cara de 2 horas de evolución, no dolorosa ("leve tirantez y algo de hormiguillo").
- Extracción dental hace 24 hr.
- Tto: paracetamol 1g/ 8 hr.

# CASO CLINICO



# CASO CLINICO

- ANGIOEDEMA FACIAL:
  - URBASÓN 40 MG IM
  - +
  - POLARAMINE 1 AMP IM
- REEVALUAMOS, Y AÑADIMOS ADRENALINA AL TRATAMIENTO, PERO....

CASO CLINICO

¡TODO SIGUE IGUAL!

¡¿Y AHORA?!

# ANGIOEDEMA: QUÉ ES.

- EDEMA DE LA PIEL PRODUCIDO COMO RESULTADO DE LA EXTRAVASACIÓN DE LÍQUIDO AL ESPACIO INTERSTICIAL.
- PUEDE DARSE AISLADO, ASOCIADO A URTICARIA O A UNA REACCIÓN ANAFILÁCTICA.

# ANGIOEDEMA: LOCALIZACIONES

- PIEL Y MUCOSAS DE CARA, LABIOS, BOCA, FARINGE, LARINGE, EXTREMIDADES, GENITALES E INTESTINO.

# ANGIOEDEMA: CAUSAS.

## ■ 1. RELACIONADAS CON MASTOCITOS:

- LIBERAN SUSTANCIAS QUE AUMENTAN LA PERMEABILIDAD VASCULAR (HISTAMINA, LEUCOTRIENO C4 Y PROSTAGLANDINAS).
- SE ASOCIA A URTICARIA Y/O PRURITO EN EL 90% DE CASOS.
- RESPONDE A CORTICOIDES, ANTIHISTAMÍNICOS Y ADRENALINA.

# ANGIOEDEMA: CAUSAS.

## ■ ALÉRGICO:

- OCURRE A LOS POCOS MINUTOS- HORAS DE LA EXPOSICIÓN A COMIDAS, FÁRMACOS, LÁTEX O PICADURAS DE INSECTOS.
- SE ASOCIA OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS (DERMATITIS ATÓPICA, RINITIS ALÉRGICA Y ASMA).
- AUMENTO DE IgE.

# ANGIOEDEMA: CAUSAS.

- LIBERACIÓN DIRECTA POR PARTE DE MASTOCITOS: OPIÁCEOS Y CONTRASTES RADIOLÓGICOS.
- AUTOINMUNE:
  - AutoAc CONTRA IgE O RECEPTOR IgE.

# ANGIOEDEMA: CAUSAS.

- 2. RELACIONADAS CON LIBERACIÓN DE QUININAS.
  - NO HAY URTICARIA.
  - NO RESPONDE, A CORTICOIDES, ANTIHISTAMINICOS NI ADRENALINA.
- IECAs:
  - ECA: - AT-I → AT-II.
    - DEGRADA BRADIKININA (efecto vasodilatador).
  - 0,1-0,7% de pacientes.
  - Todos los IECAs tienen la misma posibilidad de angioedema (clase específico).

# ANGIOEDEMA: CAUSAS.

- DÉFICIT DE C1- INHIBIDOR.
  - ↓ NIVELES O DE SU FUNCIÓN QUE PRODUCEN AUMENTO DE BRADIKININA.
  - HEREDITARIO O ADQUIRIDO.

# ANGIOEDEMA: CAUSAS.

## ■ 3. CAUSA IDIOPÁTICA.

- AAS Y AINEs: pueden asociar urticaria
- Sd HIPEREOSINOFÍLICO.
- Sd GLEICH: urticaria, angioedema, prurito, ↑ peso, ↑ IgM, leucocitosis y eosinofilia.
- VASCULITIS URTICARIAL.
- VIRUS: parvovirus B19 en neonatos.

ANGIOEDEMA POR  
DÉFICIT DE C1  
INHIBIDOR

# AEH: C1 INHIBIDOR

- Glicoproteína sintetizada en los hepatocitos.
- Forma parte de una familia de inhibidores de proteasas séricas, las serpinas (*Serpin: Serin Protease Inhibitor*), que incluye también la antitrombina III y el inhibidor de alfa-1-proteasa
- Función principal:
  - inhibir la vía clásica del complemento mediante la inhibición de la C1-esterasa.
  - Regular el sistema de contacto de la coagulación, inhibiendo el factor XIIa, la calicreína y el factor XIa.

# ANGIOEDEMA POR DÉFICIT DE C1-INHIBIDOR

- HEREDITARIO:
  - Niños y adolescentes.
  - Afectación familiar.
- ADQUIRIDO:
  - Pacientes más mayores.
  - No hay historia familiar.
  - Enfermedades subyacentes (célula B, Sd linfoproliferativos, autoinmunes..).
  - AutoAc dirigidos contra C1- inhhibidor.
- CLÍNICAMENTE SIMILARES.

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO

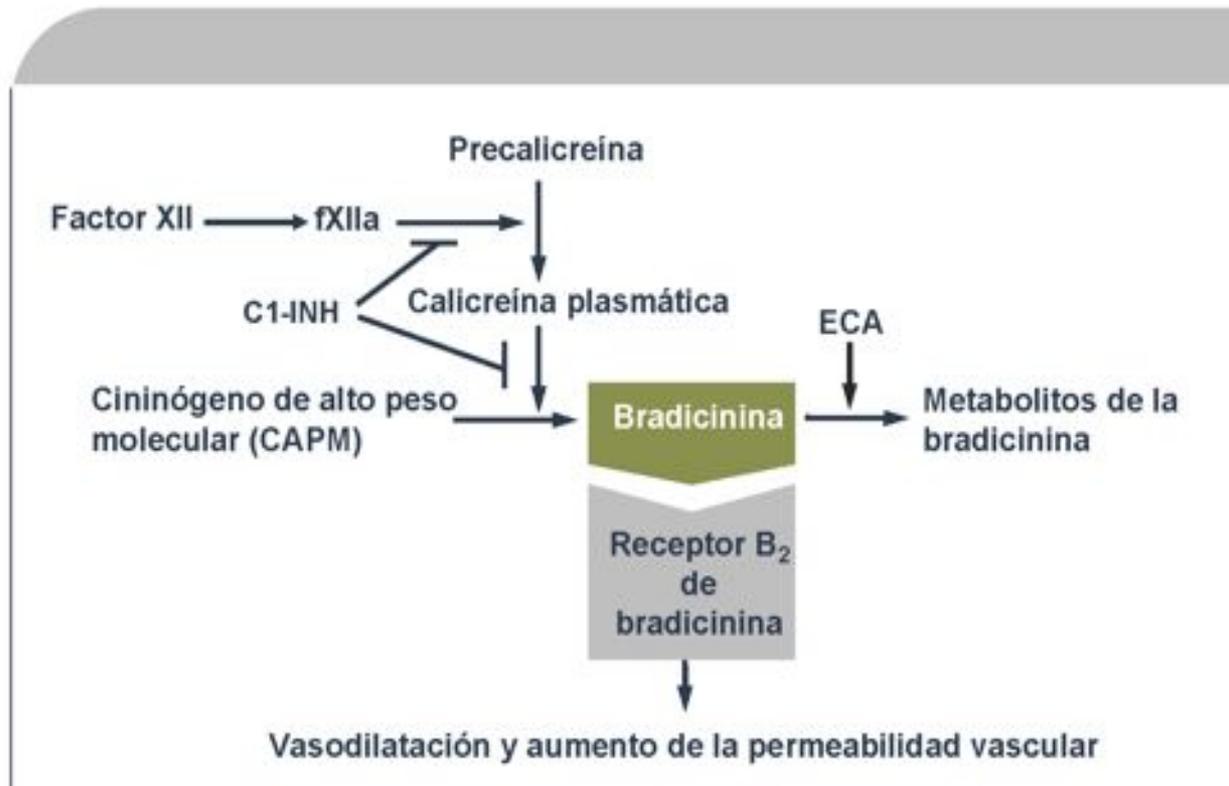
- EPISODIOS PERIÓDICOS, RECURRENTES Y TRANSITORIOS DE EDEMA NO PRURIGINOSO EN DIFERENTES PARTES DEL CUERPO .
- PROGRESA DURANTE LAS PRIMERAS 24 HR Y SE RESUELVE ESPONTANEAMENTE EN 48-72 HR (TOTAL 72-96 HR).
- EDAD DE INICIO: LAS DOS PRIMERAS DÉCADAS DE LA VIDA.
  - DX: EN LA 3ª DÉCADA
- PERIODOS LIBRES DE ENFERMEDAD: <12 MESES.

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO

- HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE
  - gen localizado en el cromosoma 11.
- HISTORIA FAMILIAR
  - HASTA EL 25% DE CASOS DEBIDOS A MUTACIONES NUEVAS.
- AFECTA POR IGUAL A AMBOS SEXOS Y A TODAS LAS RAZAS.
- PREVALENCIA NO BIEN CONOCIDA
  - DE 1:10.000 A 1:50.000.
- MORTALIDAD: 13%

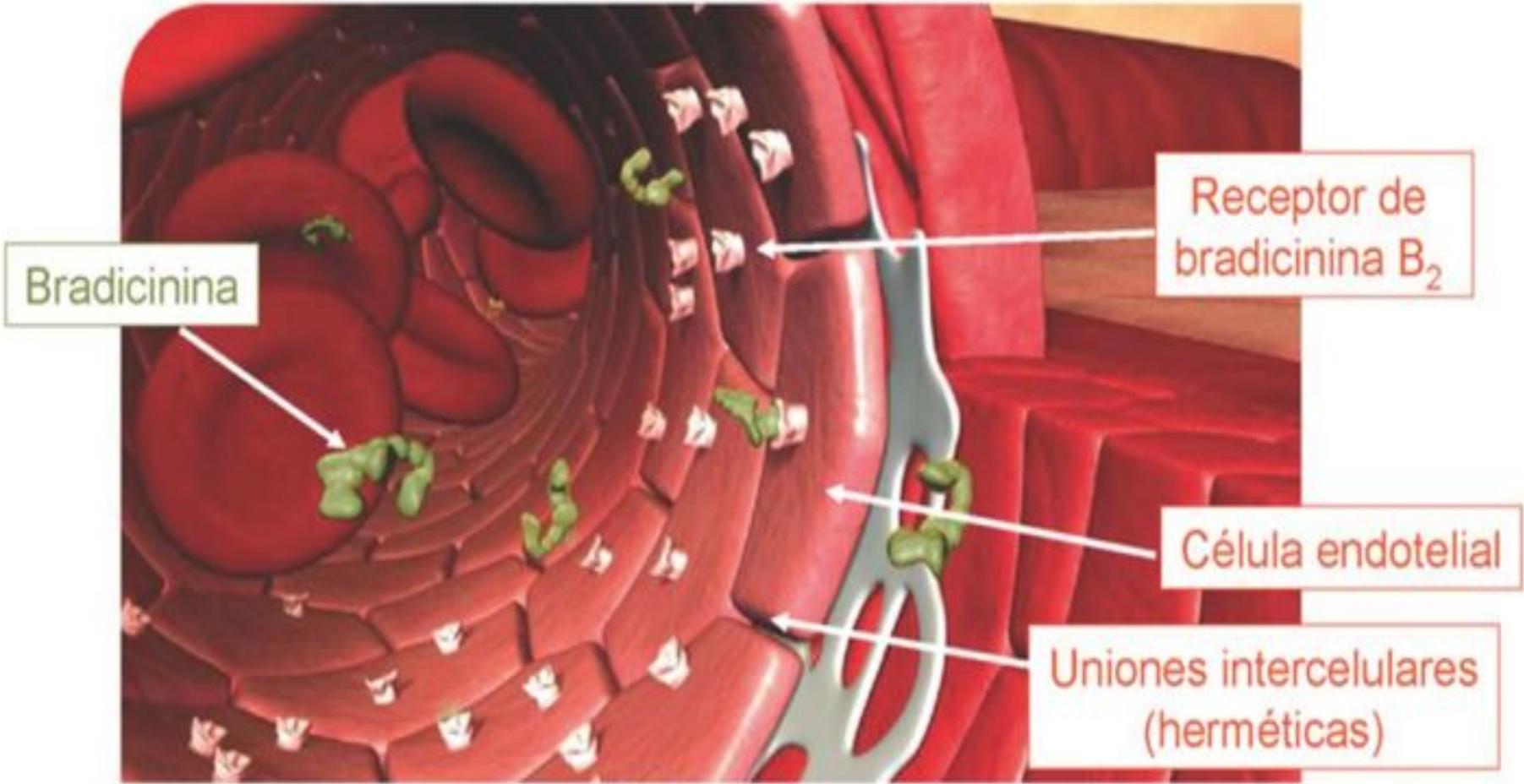
# AEH: FISIOPATOLOGÍA

*Producción de bradicinina por el sistema calicreína-cinina*



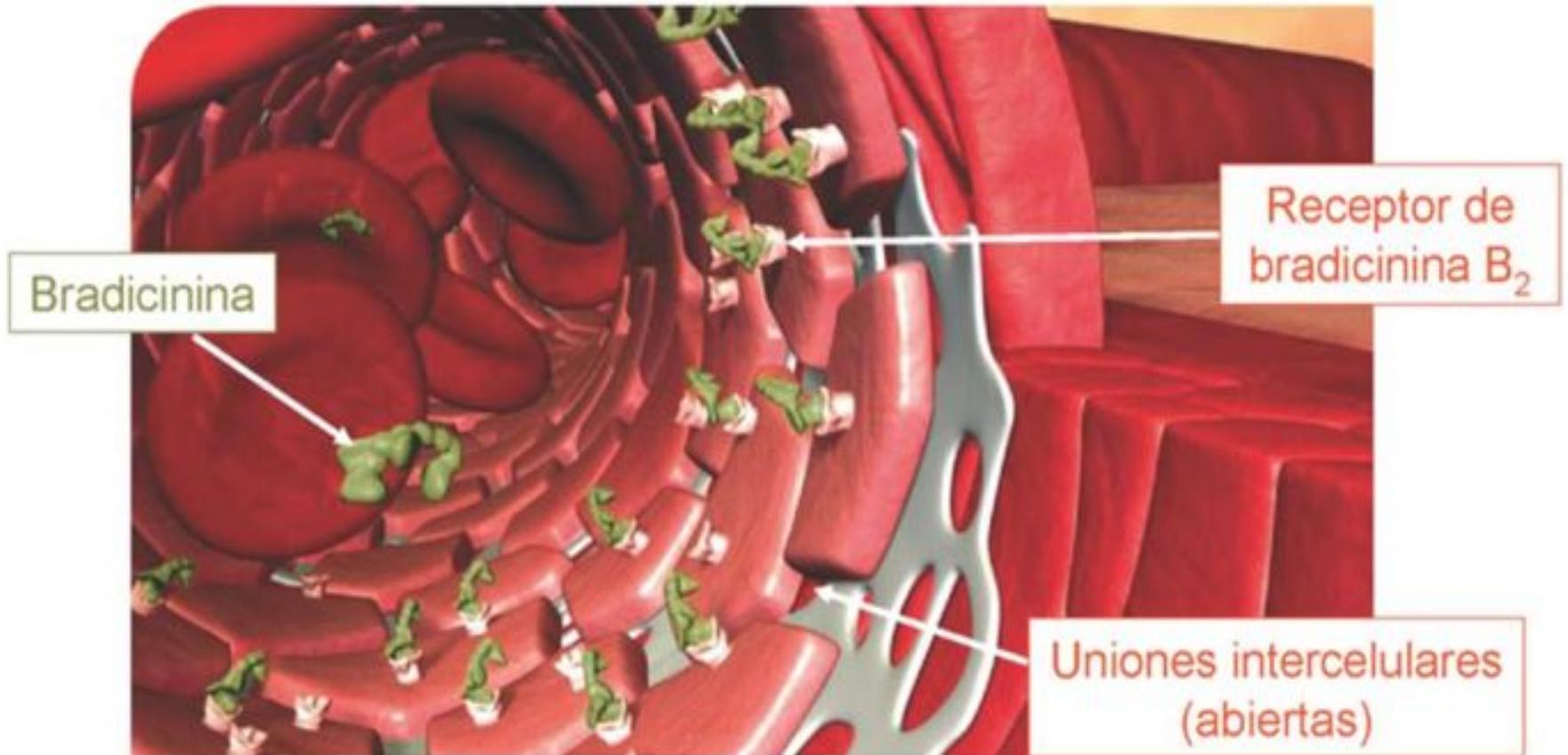
ECA=enzima convertidora de angiotensina, C1-INH = inhibidor de la C1-esterasa

Vasos sanguíneos: estado normal



En condiciones fisiológicas, las células endoteliales mantienen las uniones intercelulares herméticas

*Vaso sanguíneo: durante un episodio de AEH*



Las concentraciones elevadas de bradicinina causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular al unirse la bradicinina a sus receptores B<sub>2</sub>, lo que da lugar a la formación del edema

# AEH: TIPOS.

- TIPO I (85%):
  - NIVELES ↓ DE C1-inhibidor.
- TIPO II (15%):
  - NIVELES NORMALES O ↑ DE C1-inhibidor QUE NO FUNCIONA.
- TIPO III:
  - PREDOMINA EN MUJERES.
  - NIVELES C1- INH: NORMALES.
  - POR MUTACIÓN DE FACTOR XII COAGULACIÓN.

# AEH: DESENCADENANTES.

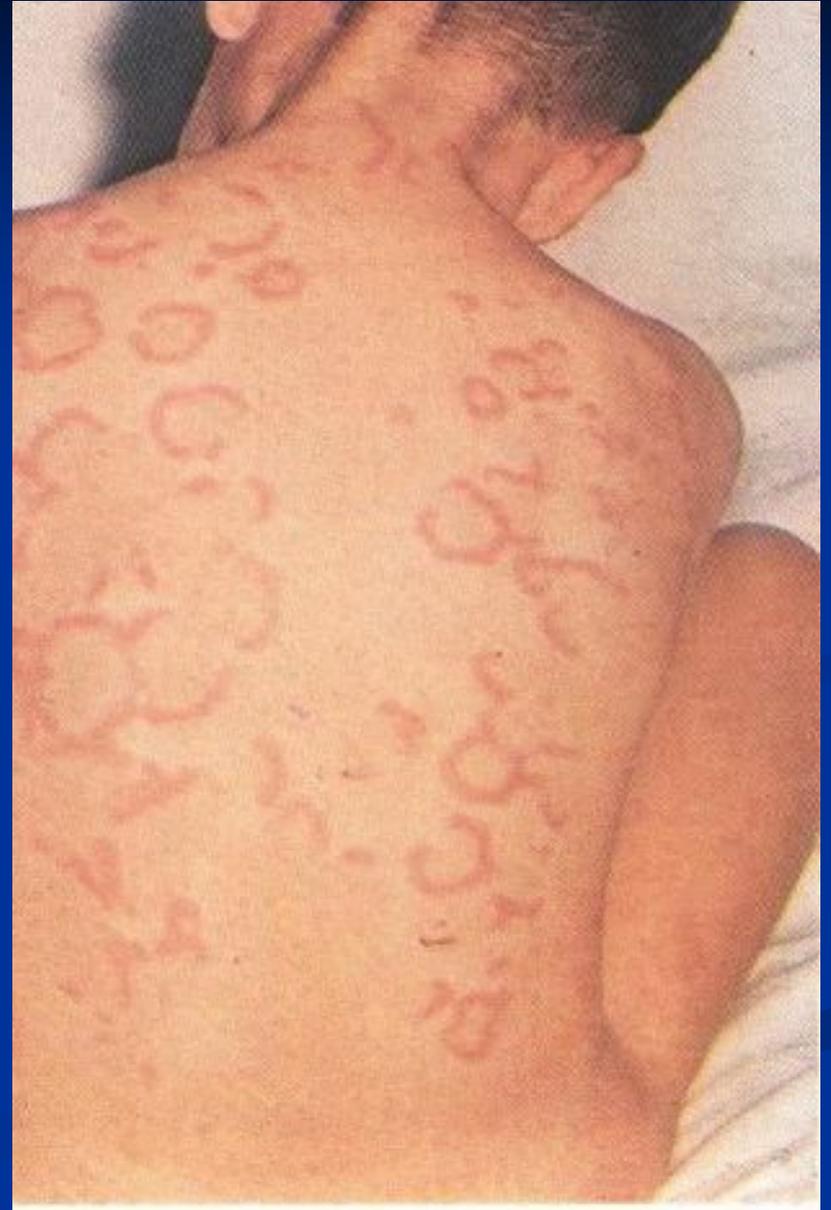
- TRAUMA LOCAL: EXTRACCIONES O MANIPULACIONES DENTARIAS.
- INFECCIONES (H. pylori).
- ESTRÉS.
- EXPOSICIÓN FRÍO/CALOR.
- ALGUNAS COMIDAS.
- DESCONOCIDO.
- EN MUJERES: peor en pubertad, menstruación, ACO (estrógenos), embarazo.

# AEH: ÓRGANOS AFECTADOS.

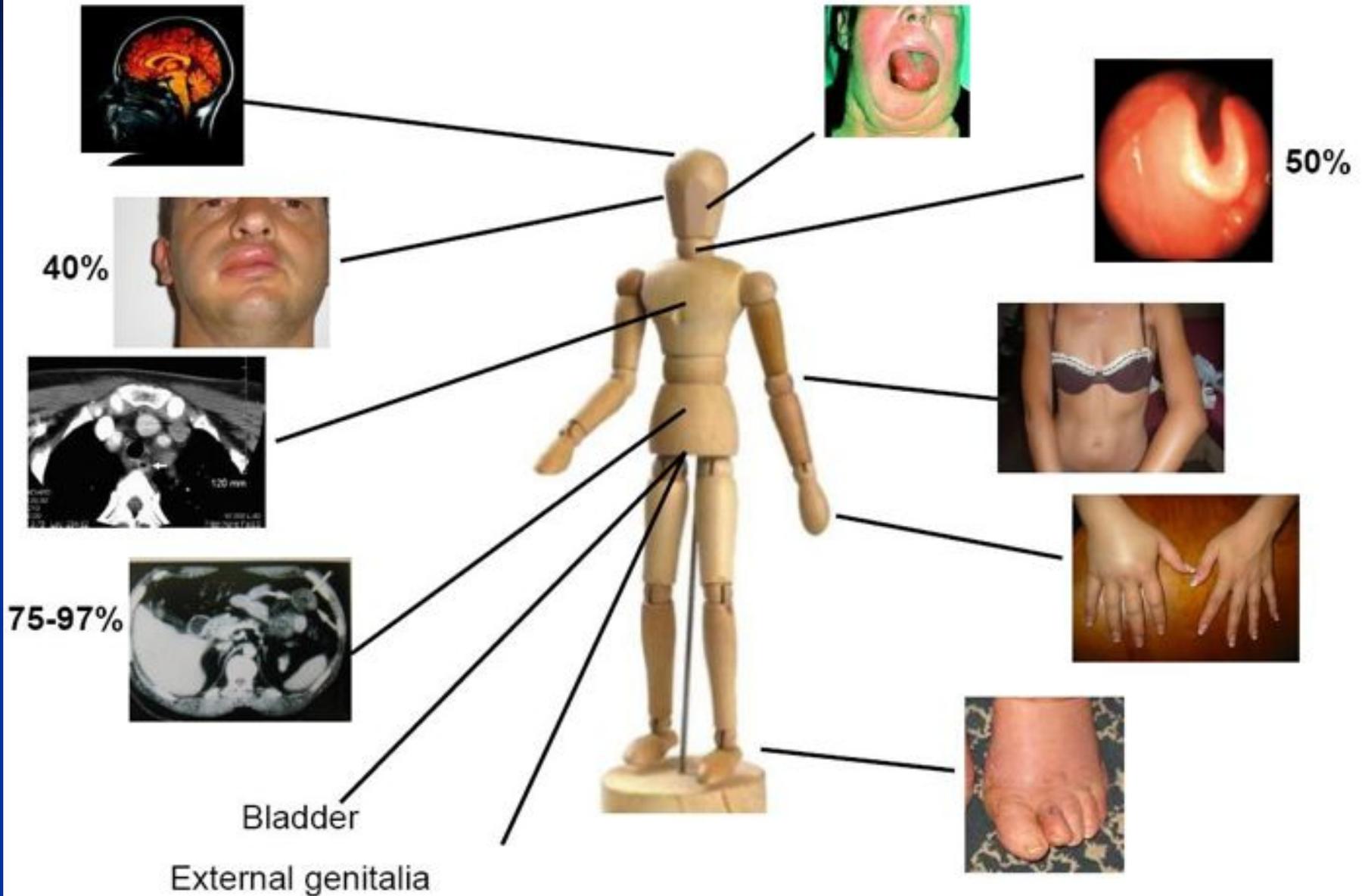
- PIEL (97%).
  - CARA: labios, orofaringe, lengua y región periorbitaria.
  - EE: asimétrico, no doloroso.
- LARINGE: la más grave. Suele evolucionar en varias horas.
  - Disfonía, disfagia, disnea y obstrucción vía aérea.
- GASTROINTESTINAL (97%): doloroso, cólico, nauseas, vómitos y diarrea.
  - No fiebre ni leucocitosis
- ARTICULACIONES, MÚSCULOS, VEJIGA Y RIÑONES.

## Pródromos:

prurito leve o  
rash (25%) tipo  
eritema  
marginado que  
puede resolverse  
o constituir un  
ataque completo.



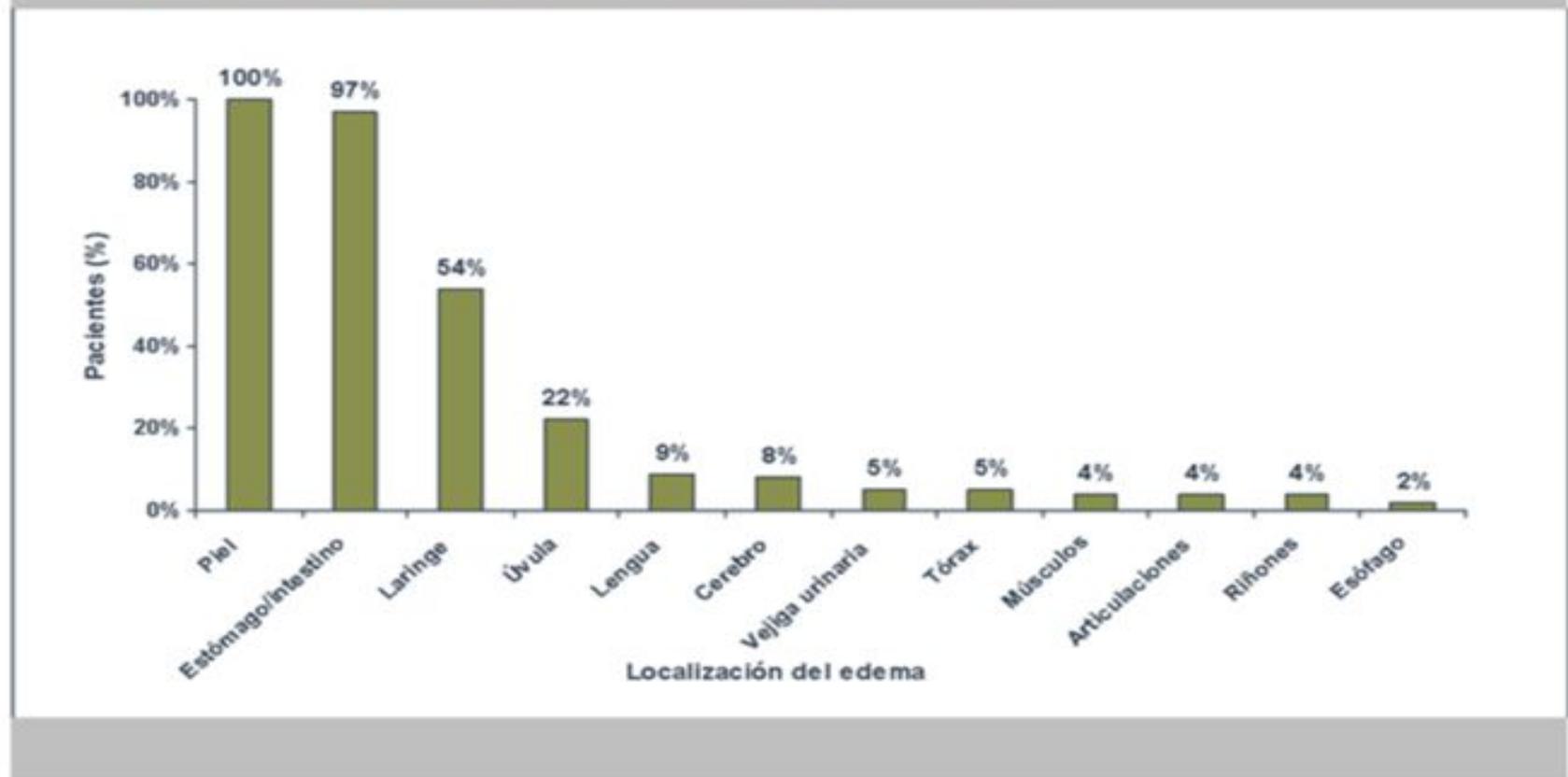
# AEH: ÓRGANOS AFECTADOS



# ANGIOEDEMA HEREDITARIO: ÓRGANOS AFECTADOS

*Frecuencia y localización de los órganos afectados*

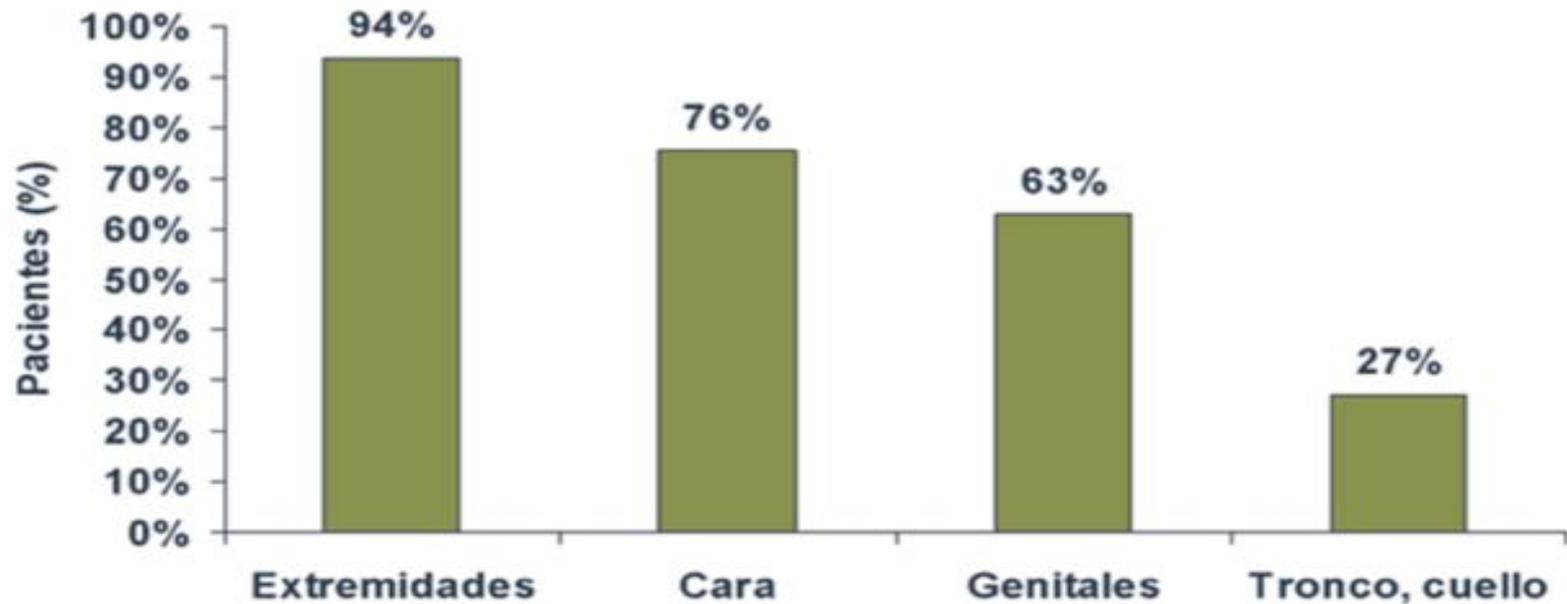
**Tipos de ataques de AEH de 201 pacientes**



# AEH: EPISODIOS CUTÁNEOS

*Frecuencia y localización de los episodios cutáneos*

**Localización de los edemas cutáneos de 209 pacientes con AEH**





LARINGE NORMAL



EDEMA LARÍNGEO



EDEMA DE EPIGLOTIS

# AEH: DIAGNÓSTICO

- SOSPECHARLO SI ANGIOEDEMA INEXPLICABLE, RECURRENTE Y NO PRURIGINOSO.
- SCREENING: C4 → ↓ DURANTE EL EPISODIO, EXCEPTO AEH TIPO III (NORMAL).
  - 2%: C4 N ENTRE EPISODIOS
- Angioedema adquirido en >40 años: buscar el trastorno subyacente.

# AEH: DIAGNÓSTICO

## ■ CRITERIOS CLÍNICOS:

- Angioedema sin urticaria, autolimitado, recurrente y de más de 12 hr de duración.
- Dolor abdominal autolimitado sin causa clara, recurrente y de más de 6 hr de duración.
- Edema laríngeo recurrente.

## ■ CRITERIOS DE LABORATORIO:

- Niveles c1-inh <50% del límite bajo en dos determinaciones separadas un mes, con el pte en situación basal y >1año de edad.
- Función c1-inh <50% en dos determinaciones separadas un mes, con el pte en situación basal y >1año de edad.
- Mutación del gen que codifica c1- inh: en ptes <1 año de edad.

## ■ DX= 1 CRITERIO CLINICO + 1 LABORATORIO

TIPO ANGIOEDEMA	NIVELES C4	NIVELES C1-INH	FUNCIÓN C1- INH	NIVELES C1q
<b>AEH I</b>	↓	↓	↓	NORMAL
<b>AEH II</b>	↓	NORMAL o ↑	↓	NORMAL
<b>AEH III</b>	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
<b>ADQUIRIDO</b>	↓	↓	↓	↓

# AEH: TRATAMIENTO

- DE LA FASE AGUDA.
- PROFILAXIS A CORTO PLAZO.
- PROFILAXIS A LARGO PLAZO.

# AEH: TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA.

- MEDIDAS DE SOPORTE.
- EDEMA LARINGEO: observación estrecha y preservación de vía aérea.
- A. ABDOMINAL: SRT, antieméticos y analgesia.

**¡CORTICOIDES,  
ANTIHIISTAMINICOS Y  
ADRENALINA SON  
INEFICACES!**

# AEH: TTO. DE LA FASE AGUDA.

## ■ C1-INHIBIDOR:

- IV: 500-1500 U en 10 minutos.
- Si afectación de la vía aérea superior, dolor abdominal muy incapacitante y síntomas severos de otras localizaciones.
- Inicio del efecto: 30 minutos.
- Disponible en domicilio (autoadministración al inicio de los síntomas. Menor duración del episodio).
- Seguro durante el embarazo.
- Riesgo de transmisión de enfermedades.
- Ef. 2º: fiebre, cefalea y anafilaxia (raros).

# AEH: TTO. DE LA FASE AGUDA.

## ■ ICATIBANT:

- En AEH tipo I y II.
- Bloquea la unión de bradikinina a su receptor.
- Dosis habitual de 30 mg/sc, siendo rara la necesidad de una segunda dosis.
- Mejoría clínica del edema laríngeo a los 30 minutos.
- Reacción a nivel de la punción.

# AEH: TTO. DE LA FASE AGUDA.

- **PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC):**
  - A. LARINGEO Y ABDOMINAL SEVERO.
  - TAMBIÉN CONTIENE OTROS FACTORES DEL COMPLEMENTO, CON LO QUE PUEDE EMPEORAR EL ANGIOEDEMA.
  - TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES.
  - 2 U (400 ml) O 10-15 ml/ Kg. REPETIR CADA 2-4 hr HASTA QUE HAYA MEJORÍA.

# AEH: TTO. DE LA FASE AGUDA.

- ANTIFIBRINOLÍTICOS:
  - ACIDO TRANEXÁMICO (vo o IV)
  - ÁCIDO  $\Sigma$ -AMINO CAPROICO
- DE SEGUNDA ELECCIÓN.
- INHIBEN LA ACCIÓN DE LA PLASMINA.
- EF. 2º: ↑ RIESGO TROMBOSIS, MIALGIAS, CEFALEA, PRURITO ANAL.

# TTO: PROFILAXIS A CORTO PLAZO

- EVITAR LOS DESENCADENANTES.
- EVITAR IECAs, ESTRÓGENOS (ACO, THS).
- TTO ERRADICADOR H. PYLORI.

# TTO: PROFILAXIS A CORTO PLAZO

- **C1-inh**: 500-1500 u, 1 hr antes.
- **Andrógenos atenuados**:
  - DANAZOL: 200 MG/ 8 hr VO
  - ESTANOZOLOL: 4 mg/8 hr VO
  - 5 días antes y 2 después.
  - Si ya los tomaban: ↑ 50-100% dosis 2 semanas antes y 1 semana después.
- **AT**: 75 mg/kg/d en 2-3 dosis (alternativa a andrógenos) 5 días antes y 2 después.
- **PFC**: 2 U (400 ml) o 10 ml/kg, 1 a 12 hr antes (última elección).

# TTO: PROFILAXIS A CORTO PLAZO

- Procedimientos menores dentales (fundas, empastes, limpieza..):
    - Si no episodios anteriores y c1- inh disponible: no profilaxis
    - Si episodios previos y c1-inh no disponible: andrógenos o AT 5 días antes y 2 después.
  - Procedimientos mayores (cirugía e intubación):
    - C1-inhibidor: 1 hr antes y dos dosis después si se necesitan
- 
- Andrógenos/AT previos y c1- inh a demanda durante la Cx.
  - PFC (última elección).

# TTO: PROFILAXIS A LARGO PLAZO

- Crisis muy frecuentes: > 1 crisis/mes
- Afectación de la vía aérea superior
- Pacientes incapacitados más de 5 días.
- **ANDRÓGENOS ATENUADOS**: ↑ síntesis hepática c1- inh.
- **ANTIFIBRINOLÍTICOS**: inhiben la acción de la plasmina
- **C1- INHIBIDOR.**

# TTO: PROFILAXIS A LARGO PLAZO

- **1. ANDRÓGENOS ATENUADOS:**
  - **DANAZOL** (50-200 mg/d) y **ESTANOZOLOL** (1-2 mg/d).
  - **Oxandrolona y tibolona:** menos virilización
  - UTILIZAR LA MENOR DOSIS POSIBLE.
  - Efectos 2º: hepatotoxicidad, hepatocarcinoma, adenoma hepático, amenorrea, hirsutismo, disminución líbido, aumento peso, alteraciones lipoproteicas, depresión, teratogenicidad.
  - **Contraindicado:** niños, embarazo, lactancia, ca mama y próstata.
  - Eco abdominal → cada 6 meses: >200 mg danazol/d o adolescente o cada año si <200 mg/d danazol

# TTO: PROFILAXIS A LARGO PLAZO

- **ANTIFIBRINOLÍTICOS:**
- Menos eficaces que andrógenos.
- **ACIDO TRANEXÁMICO** es más eficaz que **ÁCIDO  $\Sigma$ -AMINO CAPROICO**
- Útiles en niños, embarazadas o si hay intolerancia a los andrógenos.
- Dosis: 25 mg/ kg ó 1-3 g/d (en 2-3 dosis).
- Vigilar: función renal y revisión oftalm.

# TTO: PROFILAXIS A LARGO PLAZO

- **C1- INHIBIDOR:**
- A demanda: con los primeros síntomas.
- Si enfermedad muy severa, no controlada con andrógenos + c1-inh a demanda o si intolerancia a andrógenos y AT: 1000 U/D cada 3-4 días.
- Disponible en domicilio: ptes que tienen episodios a pesar de andrógenos o intolerancia a los mismos o contraindicación.
- Disminuye el nº de episodios y su duración.

# NUEVOS TRATAMIENTOS

- **C1-inhibidor recombinante**: inserción gen productor de C1-inhibidor en conejos transgénicos. Vida media muy corta.
- **Inhibidores de calicreína**: Ecallantide
- **Antagonistas del receptor de bradikinina**: Icatibant. En estudio para profilaxis a corto plazo y para tratamiento frente a angioedema secundario a IECA

MUCHAS GRACIAS

