

## Angioedema

Roberto Chillón Arce<sup>a</sup>, Paula Núñez Gaviño<sup>a,\*</sup>, Inés López Fernández<sup>a</sup>, Beatriz Folgar Leiro<sup>a</sup> y Carmen Marcos Bravo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. Pontevedra. España.

<sup>b</sup>Jefa de Servicio de Alergología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

\*Correo electrónico: pnunez76@hotmail.com

### Puntos clave

- Los episodios de angioedema representan un motivo de asistencia a urgencias, y requieren un óptimo manejo, principalmente cuando afectan a la vía aérea.
- En el 80% de los casos, el mediador responsable del cuadro clínico es la histamina. Estos episodios responden a la terapia convencional (anti-H<sub>1</sub>, corticoides y adrenalina).
- Los fármacos que causan angioedema con más frecuencia son los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y la penicilina.
- Los episodios de angioedema inducidos por IECA aparecen con frecuencia durante el primer mes de inicio de dicho tratamiento, aunque algunos pacientes pueden presentar la clínica tras años de tratamiento.
- El uso de ácido tranexámico debe reservarse para situaciones en las que no se disponga de los fármacos de primera elección.

**Palabras clave:** Anafilaxia • Bradicینina • IECA • Mastocitos.

### Definición

Los episodios de angioedema representan un motivo grave de asistencia a los servicios de urgencias, por lo que requieren un óptimo manejo, fundamentalmente cuando son de localización orofacial-faríngeo-laríngea, a fin de preservar la permeabilidad de la vía aérea y prevenir un desenlace fatal debido a su obstrucción.

Bajo el término de angioedema se agrupan una serie de entidades con distintos mecanismos etiopatogénicos que conducen a una manifestación clínica semejante y que consisten básicamente en la aparición de episodios agudos de edema localizado en la dermis, en el tejido celular subcutáneo o en mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio<sup>1,2</sup>.

Podemos clasificar los episodios de angioedema en histaminérgicos o no histaminérgicos, dependiendo de si la histamina es o no el mediador responsable<sup>1,3,4</sup>:

• **Angioedema histaminérgico:** representa el 80% de los casos. Suele asociarse a urticaria y responde a terapia convencional (anti-H<sub>1</sub>, corticoterapia y adrenalina).

• **Angioedema no histaminérgico:** no dependiente de histamina. Un tipo de angioedema no histaminérgico es el inducido por los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), que supone hasta el 38% de los episodios de angioedema atendidos en los servicios de urgencias y la entidad más frecuente localizada en cabeza/cuello en adultos. Al no estar mediado por la histamina, no responde al tratamiento convencional<sup>3</sup>.

### Epidemiología

La entidad más frecuente que cursa con angioedema recidivante es el angioedema histaminérgico; sin embargo, es necesario conocer los principales desencadenantes de los episodios de angioedema<sup>5</sup>:

• **Fármacos:** los más frecuentes son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), seguidos de IECA y penicilinas. Los IECA son los habitualmente responsables de los episodios de angioedema en cabeza/cuello de adultos, y representan

hasta el 38% de los casos de angioedema atendidos en los servicios de urgencias<sup>3</sup>.

- **Alimentos y aditivos alimentarios:** fresas, tomates, chocolate, queso, marisco.
- **Alérgenos inhalados:** polen, polvo doméstico, pelos de animales.
- **Picaduras de insectos e himenópteros.**
- **Infecciones:** hepatitis viral, mononucleosis infecciosa.
- **Alérgenos de contacto:** látex, productos cosméticos.
- **Factores físicos:** frío, calor, ejercicio, agua.
- **Enfermedades sistémicas asociadas:** lupus eritematoso sistémico, vasculitis, tiroiditis.

## Clínica

Los episodios de angioedema, a diferencia de otros tipos de edema cutáneo, se caracterizan por la aparición de un edema cutáneo o mucoso no pruriginoso, localizado y con bordes definidos, sin aumento de temperatura ni aparición de eritema cutáneo, de distribución habitualmente asimétrica, y autolimitado a menos de 5 días de duración.

La urticaria está presente en el 80% de los casos, sobre todo en los episodios de angioedema histaminérgico y pseudoalérgico<sup>2</sup>.

Sin embargo, el angioedema por IECA, dado que el mediador responsable es la bradicinina, no se acompaña de urticaria, broncoespasmo ni signos de anafilaxia<sup>6</sup>.

Los angioedemas no histaminérgicos, entre los que se incluyen los producidos por IECA, se presentan habitualmente en unas localizaciones características en cabeza y cuello: labios y zona peribucal, lengua, suelo de la boca, paladar, orofaringe, hipofaringe o laringe, con potencial afectación de la permeabilidad de la vía respiratoria superior. Suelen aparecer síntomas como sensación de cuerpo extraño faríngeo (o “nudo en la garganta”), ronquera, voz metálica, disnea alta, odinofagia o disfagia, signos que implican afectación de la vía aérea superior<sup>1,6</sup>. Menos frecuentemente aparece afectación en tubo digestivo, que se presenta en forma de episodios de dolor abdominal. En estos casos, en la exploración aparece dolor difuso a la palpación, con o sin rebote, con ruidos intestinales hipo o hiperactivos y puede haber matidez cambiante. El primer episodio aparece siempre durante el tratamiento con IECA y más frecuentemente en el primer mes de dicho tratamiento, aunque algunos pacientes pueden presentar angioedema tras llevar años tratados con IECA (incluso más 10 años). Tras la suspensión del IECA, el paciente deja de tener episodios, pero hasta en el 50% de los casos los siguen teniendo en los meses siguientes. Excepcionalmente (hasta el 16% de los casos) se han descrito casos en los que se mantienen los episodios de angioedema de forma crónica y se estipula que podría ser que el paciente tuviera de base un

angioedema idiopático bradicinérgico silente y los IECA hubieran sido los detonantes de su presentación clínica<sup>7,8</sup>.

Asimismo, en los episodios más graves de angioedema generalizado puede coexistir afección de la mucosa laríngea, que puede ocasionar estridor, edema de úvula, disfagia con el consiguiente riesgo vital, y extravasación de líquidos (peritoneo, tercer espacio), que pueden causar shock.

En estos casos de shock o anafilaxia están indicadas las medidas de soporte y como fármaco de primera elección, la adrenalina<sup>5,9</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de episodio de angioedema en un servicio de urgencias implica la realización de un diagnóstico diferencial de los distintos tipos de angioedema, fundamentalmente mediante una anamnesis detallada. No existe ningún marcador biológico que nos dirija al diagnóstico de certeza, por lo que la clave está en el reconocimiento clínico por parte del médico, atendiendo a las características clínicas peculiares y descartando otras posibles causas de angioedema<sup>2,4</sup>.

Una correcta anamnesis debe obtener datos acerca de procesos anteriores similares, antecedentes familiares de angioedema, enfermedades asociadas y posibles factores desencadenantes (fármacos, picaduras de insectos, factores ambientales, traumatismos, estrés, procesos infecciosos...)<sup>4</sup>.

En caso de manifestaciones abdominales, en la ecografía abdominal puede detectarse ascitis y en la tomografía computarizada se puede observar engrosamiento de la mucosa de la pared intestinal y presencia de líquido libre en cavidad peritoneal o ascitis.

No se recomienda realizar endoscopia del tracto gastrointestinal o de la orofaringe a los pacientes con sospecha de angioedema bradicinérgico debido al riesgo de inducción o empeoramiento del ataque de edema laríngeo en relación con su peculiar respuesta ante los traumatismos recidivantes<sup>2,5</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Debe plantearse el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con edema cutáneo sin relación con angioedema y entre los diferentes tipos de angioedema con mecanismo fisiopatológico diferente, como los angioedemas por mediadores mastocitarios o angioedemas de características bradicinérgicas. Entre ellos debemos tener en cuenta los siguientes<sup>4,6</sup>.

### Edemas o tumefacciones cutáneas faciales

Distintas entidades pueden cursar con edema o tumefacción facial sin relacionarse con angioedema, por lo que inicialmente habrá que hacer diagnóstico diferencial con ellas. Es-

tas entidades son principalmente: celulitis facial, dermatitis de contacto, linfedema, lupus eritematoso discoide, síndrome de Melkersson-Rosenthal, mixedema, insuficiencia cardíaca congestiva, filariasis y síndrome de la vena cava superior. Las características propias del angioedema que le diferencian de estas entidades son la presencia de piel sin eritema, ni lesiones, ausencia de prurito o aumento de temperatura. El edema es autolimitado a menos de una semana de duración, localizado y habitualmente, asimétrico.

### Angioedemas por mediadores mastocitarios o angioedemas no bradicinérgicos: histaminérgicos y pseudoalérgicos

Los angioedemas no bradicinérgicos pueden ser mediados por histamina o por leucotrienos (por ejemplo, el angioedema por AINE). Clínicamente suelen tener asociación con lesiones habonosas o urticaria, aunque no siempre. La duración es inferior a 48 horas y aparecen de forma rápida (<6 h).

### Angioedemas recidivantes de características bradicinérgicas de localización facial

La localización recurrente facial es característica de los angioedemas por IECA, pero también lo es en el angioedema hereditario sin déficit de C1 inhibidor o angioedema hereditario ligado a estrógenos. En el resto de angioedemas bradicinérgicos, la localización suele ser variable a lo largo de todo el tegumento cutáneo.

## Farmacología en angioedema

A continuación, se expone el algoritmo de actuación ante la sospecha de un episodio de angioedema (fig. 1) y los fármacos de elección dependiendo del mecanismo etiopatogénico<sup>4</sup>.

En el *angioedema mediado por histamina*, son fármacos eficaces y con rápida respuesta terapéutica los corticoides (metilprednisolona: presentación 1 ampolla/2 ml/20-40 mg por vía intravenosa; posología: 1 mg/kg de peso), los anti-histamínicos (dexclorfeniramina: presentación 1 ampolla/1 ml/5 mg por vía intravenosa; posología 1 ampolla/6 h) y la adrenalina (presentación 1 jeringa/1 ml/1 mg al 1/1000 por vía intramuscular; posología 0,3-0,5 ml/20 min, máximo 3 dosis) (tabla 1).

Para el manejo del *angioedema mediado por bradicinina o por déficit de C1 inhibidor*, los fármacos de elección y la dosis más eficaz se presentan en la tabla 2<sup>9</sup>.

### Ácido tranexámico<sup>4,5</sup>

Se presenta en ampollas de 500 mg en 5 ml para administración intravenosa, pero también existe presentación en comprimidos de 500 mg.

**TABLA 1. Tratamiento del angioedema mediado por histamina**

Fármacos	Presentación	Posología
Metilprednisolona	1 amp./2 ml/20 mg	1 mg/kg de peso
Dexclorfeniramina	1 amp./1 ml/5 mg i.v.	1 amp/6 h
Adrenalina	1 jer./1 ml/1 mg al 1/1000 i.m.	0,3-0,5 ml/20 min Máx. 3 dosis

**TABLA 2. Tratamiento del angioedema mediado por bradicinina o por déficit de C1 inhibidor**

Fármacos	Presentación	Posología
Ácido tranexámico	1 amp./500 mg por vía i.v.	2 amp./8 h
Acetato de icatibant	1 jer./3 ml/30 mg por vía s.c.	1 amp./6 h Máx. 90 mg
Concentrado plasmático de inhibidor de C1 esterasa humana	1 vial/10 ml/500 UI por vía i.v.	20 UI/kg de peso >100 kg: 3 viales 50-100 kg: 2 viales <50 kg: 1vial

Presenta actividad antiplasmina y antiplasminógeno (inhibidor de la fibrinólisis).

*Posología:* dosis de 1000 mg (2 ampollas) o 15 mg/kg/4 h.

La semivida plasmática es de 1,9-2,7 horas tras la administración intravenosa.

*Indicaciones:* profilaxis a largo plazo en angioedema hereditario por deficiencia de C1-inhibidor (AEH-C1INH).

*Ventajas:* precio, posibilidad de administración en pacientes de cualquier edad (incluidos niños) y en pacientes embarazadas.

*Inconvenientes:* dudosa o escasa eficacia como tratamiento de episodio agudo y solo se ha demostrado eficacia en fases iniciales del ataque.

### Concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa humana<sup>4,5</sup>

Se presenta en viales de 500 U de polvo y viales de 10 ml de disolvente para solución inyectable.

*Posología:* dosis en función de peso 20 U/kg.

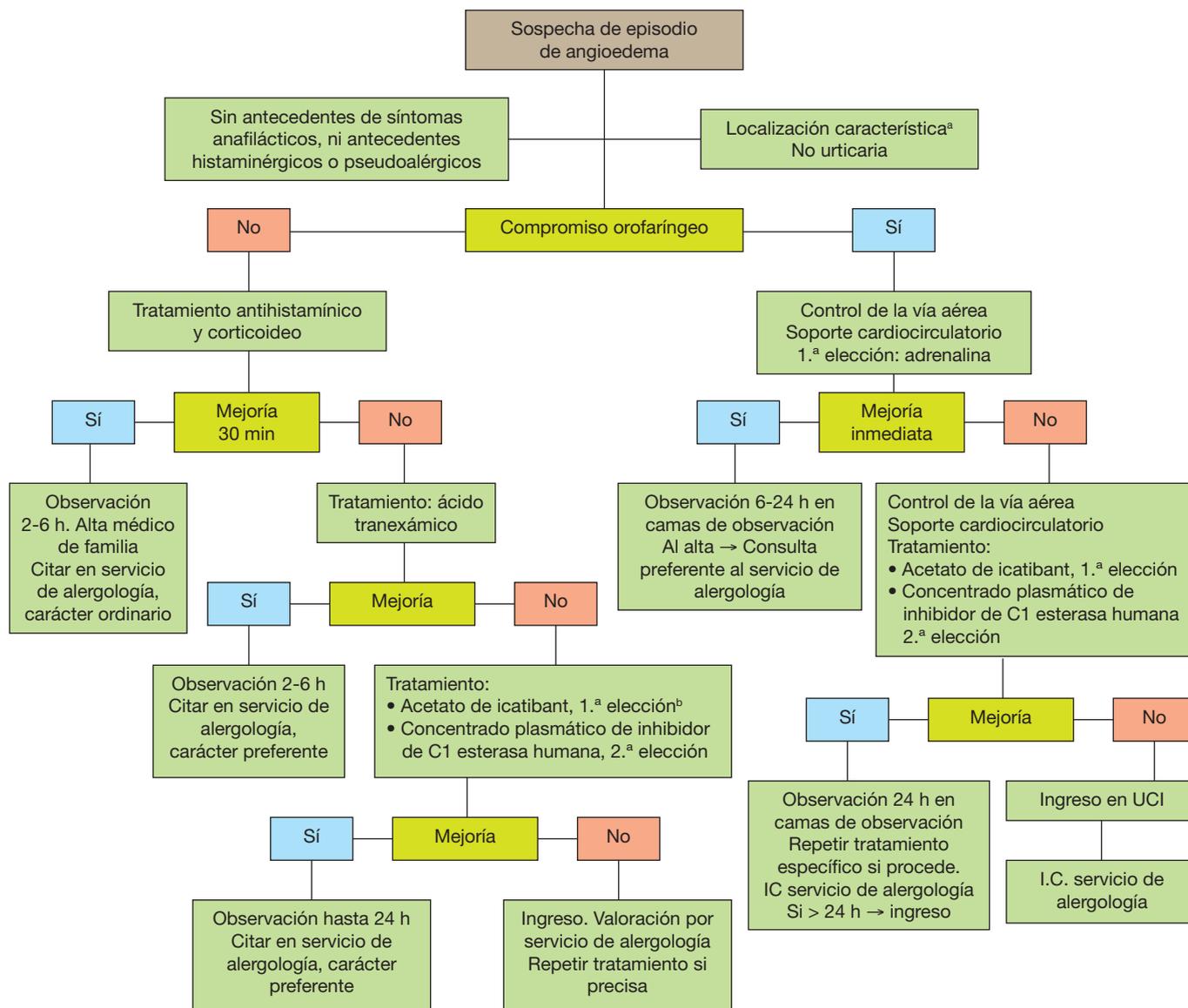
El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de 0,8-1,2 horas después de la administración.

La mediana de la semivida de eliminación es de 36 horas.

*Indicaciones:* tratamiento de crisis agudas y en profilaxis a corto plazo en AEH-C1INH.

Aunque suele ser eficaz, se reserva para aquellas situaciones en las que no es posible administrar el fármaco de primera elección<sup>2</sup>.

*Ventajas:* posibilidad de administración en pacientes de cualquier edad (incluidos niños) y en pacientes embarazadas. No hay límite en frecuencia de administración. Sin límite en tiempo entre administraciones.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento escalonado según respuesta del paciente.

IC: interconsulta; UCI: unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup>Afectación de la zona peribucal, labios, lengua, suelo de boca, zona orofaringolaríngea.

<sup>b</sup>Precaución en pacientes con ictus en semanas anteriores y cardiopatía isquémica activa. No dar en menores de 18 años.

**Contraindicaciones:** ninguna.

**Inconvenientes:** administración intravenosa, hemoderivado (riesgo teórico de transmisión de infecciones).

### Acetato de icatibant<sup>9</sup>

Se presenta en jeringas recargadas de 30 mg para administración subcutánea en la zona abdominal. Es un decapeptido sintético con acción antagonista de los receptores 2 de la bradisinina.

**Posología:** dosis fija de 30 mg por vía subcutánea. Si la respuesta es insuficiente, la segunda dosis no puede ser administrada antes de 6 horas, y no se debe superar 3 dosis en 24 horas.

El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 30 minutos y la semivida plasmática de eliminación es de 1-2 horas aproximadamente.

**Indicaciones:** tratamiento de las crisis agudas de angioedema en AEH-C1INH en pacientes adultos  $\geq 18$  años.

**Ventajas:** administración subcutánea, no hemoderivado.

**Precauciones:** debe evitarse en pacientes que hayan presentado accidente cerebrovascular agudo en las semanas anteriores o tengan cardiopatía isquémica activa.

**Posibles efectos secundarios:** reacción local en el punto de administración con eritema, picor y dolor.

**Inconvenientes:** no hay experiencia en embarazo, ni en pacientes menores de 18 años.

El intervalo mínimo entre dosis es de 6 horas y la máxima frecuencia de administración es de 3 dosis en 24 horas.

## Manejo en atención primaria<sup>4</sup>

1. Establecer un diagnóstico de sospecha de angioedema.
2. Tratamiento (tabla 3):

**TABLA 3. Manejo del angioedema en atención primaria**

Metilprednisolona	1 amp./2 ml/20 mg 40 mg i.m.	1 mg/kg de peso
Dexclorfeniramina maleato	1 amp./1 ml/5 mg i.m.	1 amp./6 h
Adrenalina	1 jer./1 ml/1mg al 1/1000 i.m.	0,3-0,5 ml/20 min Máx. 3 dosis

- a) Control de la vía aérea (soporte cardiocirculatorio).
- b) Administrar corticoides y antihistamínicos por vía intramuscular.
- c) En caso de no mejoría, empeoramiento clínico o compromiso inicialmente orofaríngeo utilizar adrenalina intramuscular.

## Criterios de derivación a hospital desde atención primaria ante un caso de angioedema

Son los siguientes:

1. Compromiso orofaríngeo grave de inicio.
2. Falta de respuesta clínica con tratamiento del que disponemos en centro de salud.

3. Casos ya diagnosticados previamente de angioedema por IECA o mediado por bradicinina que precisen tratamiento específico<sup>5</sup>.

## Errores frecuentes

1. Utilizar el ácido tranexámico como fármaco de primera elección en el tratamiento del angioedema.
2. Tratar con terapia convencional (anti-H<sub>1</sub>, corticoides y adrenalina) el angioedema no histaminérgico.

## Bibliografía

1. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. A dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:260-4.
2. Blasco Bravo AJ, Aguilar Conesa MD, Montero Pérez FJ, Labrador Horillos M, Martínez Virto A, Andrés Gómez M, et al. Guía de práctica clínica abreviada del manejo de los angioedemas mediados por bradicinina en urgencias. *Monografías Emergencias.* 2013;7:1-17.
3. 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;21:333-47.
4. 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;69:602-16.
5. Wadelius M, Marshall SE, Islander G, Nordang L, Karawajczyk M, Yue QY, et al. Phenotype standardization of angioedema in the head and neck region caused by agents acting on the angiotensin system. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:477-81.
6. Schmidt PW, Hirschl MM, Trautinger F. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:913-4.
7. Haymore BR, DeZee KJ. Use of angiotensin receptor blockers after angioedema with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:83-4.
8. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12:263-77.
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;46:607-18.