

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Angioedema: therapeutic and diagnosis approach

Ricardo Cardona¹

Liliana Tamayo²

Mauricio Fernando Escobar³

Recibido: Junio 1 de 2007
Aceptado: Agosto 12 de 2007

RESUMEN

A pesar de haber sido descubierto el angioedema hace más de cien años, su origen, su fisiopatología y el tratamiento de sus diferentes tipos son mal entendidos por la mayoría de los médicos. El angioedema puede ser causado por una activación en la formación de cininas o por degranulación de mastocitos. El angioedema inducido por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es producido por la inhibición de la degradación enzimática de la bradicinina. El angioedema puede ser ocasionado por una variedad de antiinflamatorios no esteroideos, siendo más común por la aspirina. A menudo el angioedema adquirido idiopático es recurrente y crónico, asociado normalmente a urticaria. Su nombre implica que habitualmente no puede ser atribuido a una causa identificable. El angioedema hereditario es una patología caracterizada por episodios repetidos de edema que afectan la piel y las mucosas de las vías respiratorias superiores y del tubo digestivo, debido a un déficit o disfunción del inhibidor de la C1 esterasa. Tiene carácter hereditario con una

transmisión autosómica dominante. Recientemente varios grupos han reportado una tercera forma de angioedema hereditario que ocurre exclusivamente en mujeres con una actividad funcional y cuantitativa normal del inhibidor de C1 relacionada con los estrógenos. El angioedema adquirido ha sido descrito en pacientes con linfoma que tienen niveles disminuidos del inhibidor de C1 o autoanticuerpos dirigidos contra tal proteína.

Palabras clave: Angioedema, urticaria, angioedema hereditario.

SUMMARY

Although was discovered more than 100 years ago, the origin, pathophysiology and management of the several types of angioedema are poorly understood by most family doctors. Angioedema can be caused by activation of kinin formation or mast cell degranulation. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema is caused by the inhibition of enzymatic degradation of bradykinin. A variety of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs can cause angioedema, aspirin being the most common. Idiopathic acquired angioedema is frequently chronic and relapsing, and usually associated with urticaria. As its name implies it normally cannot be attributed to an identifiable cause. Hereditary angioedema is a disorder characterized by repeated episodes of swelling of the skin, respiratory and gastrointestinal tract mucosae resulting from a dysfunction or defect in the C1 esterase inhibitor. The disease is hereditary with inheritance autosomal dominant. Recently a third form of hereditary angioedema has been reported by several groups occurring exclusively in women with quantitatively and functionally normal C1 inhibitor activity with a relationship to estrogenic activity. Acquired angioedema has been described in patients with lymphoma who have depressed C1 inhibitor levels or autoantibody directed to that protein.

Key Words: Angioedema, urticaria, hereditary angioedema.

1. *Alergólogo Clínico, Magíster en Inmunología, Coordinador de la Especialidad en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín_ Colombia.*

2. *Dermatóloga, Docente de Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín_ Colombia.*

3. *Residente de II año de la Especialidad en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín_ Colombia.*

Correspondencia: Mauricio Fernando Valencia

Carrera 95 No. 47A-60, Apartamento 225. Bloque 5. Teléfono: 4912175. Celular: 315-4338812. Medellín-Colombia.

Correo electrónico: mauriciofescobar@une.net.co

DEFINICIÓN

Se refiere a un edema de la piel, de las mucosas o de ambas, e incluye el epitelio intestinal y el respiratorio. Su inicio es súbito y de corta duración. El edema es no pruriginoso, eritematoso o color piel; muestra predilección por áreas donde la piel es laxa (cara y genitales).¹

HISTORIA

Una de las primeras descripciones de angioedema la hizo en 1876 John Laws Milton. En 1888 Osler estableció la distinción entre angioedema hereditario y adquirido. Donaldson y Evans, en 1963, describieron que su causa era una deficiencia heredada del inhibidor de la C1 esterasa.¹

EPIDEMIOLOGÍA

El 49% de los pacientes con urticaria tienen angioedema. Se presenta aislado en un 11%. En los pacientes con urticaria crónica aparece en un 87%. Es más frecuente en las mujeres entre los 40 y los 50 años. Hay algunos datos que sugieren que el angioedema idiopático es más frecuente en hombres.¹

FISIOPATOLOGÍA

Se produce por un aumento local de la permeabilidad de los capilares submucosos o subcutáneos y de vénulas postcapilares, lo que genera una extravasación local de plasma y edema transitorio. Esta extravasación es causada por mediadores vasoactivos como histamina, triptasa, prostaglandina D2, leucotrienos y quimocinas, responsables del angioedema alérgico. Otras formas de angioedema son mediadas por la bradicinina y componentes del sistema del complemento.¹

DIFERENCIA ENTRE URTICARIA Y ANGIOEDEMA

En la urticaria los habones comprometen las dermis papilar y media; el prurito es un síntoma casi invariable.

El angioedema abarca la dermis reticular y el tejido subcutáneo o submucos.¹ El prurito está habitualmente ausente en el angioedema, ya que las fibras nerviosas sensitivas y los mastocitos son menos abundantes en las zonas más profundas de la piel, y la percepción subjetiva del paciente lo define a menudo como “quemazón” o “ardor”.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista fisiopatológico el angioedema se divide en tres tipos: dependiente de la degranulación de mastocitos, por inhibición de la ciclooxigenasa y mediado por bradicininas.¹ Los dos primeros se presentan con urticaria y el tercero sin ella (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de angioedema

Con urticaria
Alérgico agudo
Por Aines
Asociado a urticarias físicas
Relacionado con infecciones
Relacionado con eosinofilia
Adquirido idiopático, asociado a urticaria crónica idiopática o autoinmune
Sin urticaria
Por IECA
Hereditario
Adquirido
Idiopático

ANGIOEDEMA ALÉRGICO AGUDO

Se acompaña de urticaria y ocurre una a dos horas después de la exposición al agente ofensor. Es autolimitado, generalmente dura de uno a tres días pero puede reaparecer con exposiciones repetidas. Se presenta en la cara (especialmente en los labios y en el área periorbitaria), las extremidades y los genitales; pero se puede producir en cualquier sitio.¹

Ocurre en individuos sensibilizados por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I. La activación del mastocito produce liberación de histamina, triptasa; además se origina la transcripción de una variedad de citocinas que incluyen TNF- α , IL-3, IL-5, IL-8, LTC4, LTD4 y PGD2, entre otros. Sus principales causas se enumeran en la Tabla 2.

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Tabla 2. Causas más comunes de angioedema alérgico agudo

Alimentos	Maní, mariscos, leche, huevo, banano, aguacate
Medicamentos	Penicilinas, sulfas y sus derivados
Veneno de insectos y hormiga de fuego	Picaduras
Medios de radiocontraste	Alérgico o pseudoalérgico

El diagnóstico depende principalmente de la historia clínica (asociación con los alérgenos o medicamentos que lo producen). Se debe hacer diagnóstico diferencial con el angioedema producido por el *Parvovirus* B19 en neonatos,² y con la anafilaxia inducida por el ejercicio en relación o no con las comidas.³ Dependiendo del caso se puede realizar prick test, RAST, retos con alimentos, etc.

Si hay compromiso del tracto respiratorio se debe asegurar la vía aérea, establecer una línea intravenosa, usar adrenalina intramuscular, además de antihistamínicos y glucocorticoides por vías oral o sistémica. Cuando hay edema laríngeo el paciente debe ser observado durante 24 horas.¹

ANGIOEDEMA INDUCIDO POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Se ha reportado una prevalencia de urticaria y angioedema de 0.1% a 0.3% en la población general.⁴ Sin embargo, en la población atópica se presenta un aumento de la frecuencia entre la adolescencia y la vida adulta.⁵ Entre 21% y 30% de los pacientes con urticaria crónica experimentarán habones y eritema cuando se exponen a Aines.⁴

En 1991, dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) fueron descubiertas.⁶ COX-1 es constitutiva, se presenta en condiciones fisiológicas en casi todos los tejidos.⁴ y COX-2 es inducida después de la estimulación por citocinas y otras moléculas, en respuesta a la inflamación. El ácido acetilsalicílico (ASA) y la mayoría de los Aines inhiben COX-1 y COX-2, con una inhibición predominante hacia COX-1. La aspirina es cien veces más efectiva en inhibir COX-1 que COX-2.⁷

Los Aines se pueden clasificar tradicionalmente de acuerdo con su composición química. Recientemente se

ha propuesto una clasificación basada en su selectividad enzimática (Tabla 3).⁴

Tabla 3. Clasificación de Aines de acuerdo con su selectividad para COX

Selectividad	Medicamento
Inhibidor débil COX	Acetaminofén
Inhibidor COX-1/COX-2	Piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, diclofenac, ketorolaco
Inhibidor preferencial COX-2	Meloxicam, nimesulide
Inhibidor selectivo COX-2	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, parecoxib

Estudios recientes con meloxicam⁸ y nimesulide,⁹ que son inhibidores de COX-2, han encontrado una muy baja frecuencia de reactividad cruzada en pacientes con historia de urticaria y angioedema por Aines. Sólo se ha reportado un caso donde un paciente que toleró los Aines, desarrolló urticaria primero a celecoxib y luego a rofecoxib.¹⁰

Este tipo de angioedema se produce principalmente por ASA, que ocasiona una inhibición de COX-1, encargada de la síntesis de prostaglandinas. Esto hace que la vía de la lipooxigenasa aumente la síntesis de leucotrienos.¹

Se cree que existen dos vías patogénicas para angioedema por Aines: reacciones asociadas a diferentes compuestos químicos donde los pacientes presentan reacción cruzada, y reacción a un AINES particular y compuestos relacionados químicamente en donde hay reacción simple.⁴

La presentación clínica es similar al angioedema alérgico agudo, aunque es más frecuente el edema facial.⁴

El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica, especialmente si hay síntomas recurrentes después de exposición repetida a Aines.⁴ El prick test no es de utilidad.

Se han desarrollado pruebas *in vitro* basadas en la liberación de sulfidoleucotrienos por leucocitos estimulados con C5a, pero no están disponibles fácilmente.¹¹

El tratamiento es similar al alérgico; se recomienda evitar los Aines como clase. A estos pacientes se les debe prescribir un Aines alternativo, si es necesario. Esto se logra mediante retos orales con un medicamento alternativo cuya

estructura molecular y mecanismo de acción sean diferentes al agente ofensor.⁴

El acetaminofén es un medicamento alternativo para el manejo de dolor y fiebre en pacientes con reacciones a Aines, pero se han reportado índices de reacciones variables desde 6.7% a 40 %. Estas también se han visto con nimesulide (3.3-25%) y meloxicam (1.3-20%).⁴ El rofecoxib tiene el menor índice de reacciones cutáneas dentro de los COX-2 selectivos.¹²

En pacientes con reacción simple se sugieren retos orales controlados con un Aines no relacionado. Si es negativo se procede con el tratamiento, si es positivo se maneja como una reacción cruzada.⁴

En el caso de reacción cruzada hay dos posibilidades: reto oral con un medicamento alternativo que inhiba débilmente la COX (Tabla 4), o reto oral con inhibidor de COX-2. Si es negativo se procede con el tratamiento; si es positivo se evitan todos los AINES.⁴

Tabla 4. Medicamentos alternativos en pacientes sensibles a Aines

Dextropropoxifeno
Codeína, otros opioides
Ergotamina
Hioscina
Salsalato
Salicilato de sodio, salicilamida
Trisalicilato
Floctafina
Acetaminofén

Hay reportes que apoyan el uso de antagonistas de leucotrienos, ya que pueden prevenir exacerbaciones graves desencadenadas por Aines en algunos pacientes¹³; Mientras que en otros no se recomienda su uso porque se han visto casos de episodios anafilácticos agudos con urticaria y angioedema cuando se han administrado conjuntamente con aspirina.¹

ANGIOEDEMA Y URTICARIAS FÍSICAS

Las urticarias físicas que pueden estar asociadas con el angioedema mucocutáneo son principalmente: la urtica-

ria colinérgica, por frío, solar, por presión temprana y por calor.^{1, 14, 15}

La urticaria colinérgica produce una erupción pruriginosa transitoria monomórfica desencadenada por el ejercicio, el calor y las emociones fuertes, pero ocasionalmente puede estar asociada con síntomas sistémicos graves y angioedema.¹

INFECCIONES Y ANGIOEDEMA

El *Parvovirus* B19 se ha asociado con angioedema en neonatos.^{1,2} La mononucleosis infecciosa^{1,16} y el *Helicobacter Pylori* producen exacerbaciones del angioedema hereditario.^{1, 17, 18}

EOSINOFILIA Y ANGIOEDEMA RECURRENTE

El síndrome de Gleich, descrito por primera vez en 1984, es poco frecuente, con características clínicas bien definidas, que tiene un curso clínico benigno, distinto a otros síndromes hipereosinofílicos primarios.¹⁹ Existen pocos casos descritos en la literatura.²⁰ Las características clínicas de este síndrome son: angioedema recurrente, urticaria, malestar general asociado con hipereosinofilia, incremento de los niveles séricos de IgM, con buena respuesta a los esteroides y sin afectación de otros órganos.

Esta entidad clínica, aunque rara es bien conocida, si bien su patogenia aún se ignora. Los eosinófilos juegan un papel central en esta enfermedad, pero los mecanismos por los cuales son activados aún no están claros. Se sugiere que la estimulación de células Th previa a la hipereosinofilia induce la secreción de citocinas (IL-6) que actúan sobre los eosinófilos.^{21, 22}

Los efectos proinflamatorios de la IL-6 pueden explicar algunos de los cambios locales y sistémicos; la IL-6 tiene propiedades de vasopermeabilidad y puede ser responsable del angioedema en la fase aguda.

García-Abujeta *et al*; proponen que la hipereosinofilia y la activación de los eosinófilos llevan al episodio de angioedema secundario al predominio de la respuesta tipo Th2 debido a la disminución de la actividad tipo Th1.²³

El tratamiento con glucocorticoides induce una disminución en los niveles de eosinófilos, lo cual favorece su apoptosis por los macrófagos.²⁴

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

ANGIOEDEMA ADQUIRIDO IDIOPÁTICO

Su nombre implica que no puede ser atribuido a una causa identificable. Sin embargo, investigaciones recientes han mostrado su asociación con procesos autoinmunes en 30% a 50%.¹

En un estudio reciente de 104 pacientes con urticaria crónica idiopática, el angioedema y la urticaria ocurrieron en 87%. La duración media del angioedema fue de 18 meses y ocurrió menos de una vez a la semana en 72%.^{1, 25}

La urticaria crónica y el angioedema se han asociado con autoinmunidad tiroidea.¹ Se producen autoanticuerpos IgG contra el receptor de alta afinidad de la IgE (anti-FcεR1) y en un menor número de casos autoanticuerpos IgG contra la IgE.^{26, 29}

En los casos restantes la causa es desconocida, pero algunos estudios sugieren que puede ser por factores específicos de los mastocitos,^{1, 28} factores liberadores de histamina no dependientes de inmunoglobulina,^{1, 30} o por una anomalía en la transducción de señales que involucran la vía de la Ras/MAP cinasas.³¹

Se ha reportado que la incidencia de urticaria crónica y angioedema causados por alergia a alimentos es cero.¹

La identificación de estos pacientes como resultado de un mecanismo autoinmune se basa en la prueba de suero autólogo³² o de pruebas *in vitro* que miden la liberación de histamina y otros mediadores en basófilos o mastocitos.

En la prueba de suero autólogo la muestra se obtiene durante la fase aguda de la enfermedad; se inyecta vía intradérmica en el antebrazo junto con un control de solución salina. La respuesta se examina treinta minutos después. La presencia de un habón mayor de 1.5 mm con respecto al control de solución salina se considera como positiva. Tiene una sensibilidad y especificidad del 80%.^{1, 32} Sin embargo, no es más que una prueba de tamizaje para autoinmunidad, por lo cual una prueba positiva debe ser validada por una prueba *in vitro*.

Este tipo de angioedema se asocia además con basopenia, por lo que se ha propuesto como método de tamizaje pero aun no se ha validado.³³

Estos pacientes deben evitar factores desencadenantes como aspirina, cansancio, excitación, ejercicio vigoroso, alcohol, etc.

El tratamiento se inicia con antihistamínicos no sedantes (cetirizina, fexofenadina, desloratadina). Si no hay respuesta se pueden adicionar antihistamínicos sedantes en la noche (hidroxicina, difenhidramina, doxepina).^{1, 34}

Los glucocorticoides día de por medio (20-25 mg/d) con disminución gradual de 2.5-5 mg, durante dos o tres semanas, son una alternativa eficaz.

En las formas agudas se pueden usar 40-60 mg/día de prednisona durante tres días. Si se considera suministrarla diariamente la dosis no debe ser mayor de 10 mg/día.

En los casos resistentes al tratamiento anterior se puede usar ciclosporina 2.5 a 4 mg/kg/d durante tres meses, con lo cual se puede obtener una buena respuesta en un 80%.³⁵ Además, se puede usar metotrexate,³⁶ inmunoglobulina intravenosa³⁷ o plasmaféresis.³⁸

ANGIOEDEMA INDUCIDO POR INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)

Este angioedema no se asocia con urticaria y no es una reacción alérgica.^{1, 36}

Los IECA son la causa más común de angioedema: representan el 38% a 68% de todos los casos.^{40, 41} Aunque el 50% puede ocurrir durante la primera semana de terapia, reportes recientes indican que el inicio tardío puede ser más prevalente que lo pensado anteriormente.^{39, 42}

Tiene una incidencia del 0.1% al 0.2%, y es cinco veces más común en afroamericanos.⁴² La prevalencia probablemente aumentará debido al número creciente de pacientes que reciben estos medicamentos (35 a 40 millones en el mundo).³⁹ Es la causa más común de consulta por angioedema agudo al departamento de urgencias (17% a 38%); un 22% requiere intubación con un índice de mortalidad de 11%. No hay predisposición por edad o sexo.¹

Se han descrito como factores de riesgo de esta entidad clínica el angioedema adquirido o hereditario, la estrechez de la orofaringe, la obesidad, la cirugía o traumatismo previo en cabeza o cuello, la discontinuidad del tratamiento (incumplimiento o interrupción y posterior reinicio del IECA), así como la hemodiálisis, dado que las membranas utilizadas activan las bradicininas y potencian el efecto de los IECA.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza la transformación de la angiotensina I en II, lo que ocasiona vasoconstricción y aumento de la presión sanguínea;

además inactiva la bradicinina. Este último es un poderoso nonapéptido vasoactivo que interactúa con el receptor vascular B2 y causa vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular con aumento concomitante de GMP-c y liberación de óxido nítrico. Sin embargo el papel exclusivo de la bradicinina es poco probable.³⁹

Se ha descrito angioedema por antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) que no interfieren con el metabolismo de la angiotensina y no incrementan, por tanto, las concentraciones plasmáticas de bradicinina.³⁹ Se desconoce el mecanismo, pero se cree que es por estimulación del receptor de angiotensina II (AT2) por los niveles aumentados de la misma. La función del receptor AT2 no ha sido determinada completamente pero es posible que involucre la activación de una cascada de óxido nítrico-prostaglandina-bradicinina.⁴³ Trabajos recientes han mostrado que los niveles crecientes de AT2 se han asociado con un aumento en la expresión de los receptores B2, lo cual aumenta la posibilidad de unión de niveles normales de bradicinina a dichos receptores.

Aunque el riesgo absoluto es limitado, datos recientes indican que el riesgo de desarrollar angioedema con ARAII se correlaciona altamente con angioedema previo inducido por IECA.^{44, 46}

El hecho de que sólo una minoría de pacientes que reciben IECA desarrollen esta complicación pudiera ser explicado por factores genéticos.

Se han reportado casos precipitados por manipulación de la vía aérea, ya sea procedimientos odontológicos menores o intubación para cirugías mayores.^{40, 47, 48}

Muestra predilección por la cabeza, el cuello, los labios, la boca, la lengua, la laringe, la faringe y áreas subglóticas. También puede ocurrir edema intestinal que cause dolor abdominal, diarrea y vómito. Un reporte reciente describió dos pacientes con dolor abdominal, náuseas y vómitos recurrentes. Los pacientes fueron sometidos a tres laparotomías innecesarias antes de haber hecho un diagnóstico acertado.⁴⁹

En ausencia de un diagnóstico correcto se pueden presentar episodios más graves y recurrentes. Se han descrito casos fatales.⁵⁰

Todos los pacientes que reciben IECA, particularmente los de raza negra, deben ser monitoreados para este efecto potencialmente serio.⁵¹

El tratamiento principal es retirar el agente ofensor, lo cual es suficiente en los casos leves. Casos más graves que

afectan la lengua o causan compromiso respiratorio son tratados con adrenalina, difenhidramina y esteroides; sin embargo, no hay estudios controlados que hayan demostrado la eficacia de estos tratamientos.³⁹ La terapia posterior debe ser iniciada con un agente de un grupo diferente.³⁹

Se debe tener mucha precaución cuando se prescriban ARAII a pacientes con historia de angioedema asociado a IECA.^{43, 46} Si hay historia de esta entidad por IECA, los ARAII aumentan el riesgo de padecerla en 7.7%; además, 50% de los pacientes con angioedema por ARAII han tenido al menos un episodio previo por IECA.⁴³

A los pacientes se les debe advertir que reporten episodios leves y autolimitados, y ante estos suspender el medicamento inmediatamente.⁵¹

Se recomienda medir los niveles de C4, ya que existe una predisposición a desarrollar angioedema hereditario en respuesta a los IECA.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Es una enfermedad hereditaria que afecta a una de cada 50.000 personas. Fue descrito por primera vez por Robert Graves en 1843 en sus conferencias clínicas.⁵² En 1917, Crowder y Crowder determinaron que la condición es heredada en forma autosómica dominante. Se produce por una alteración en el inhibidor plasmático del primer componente del complemento (INH C1), que pertenece a la familia de las serpinas, un inhibidor de proteasas.^{53, 54} Su función principal es actuar como inhibidor de la C1 esterasa, y es también la principal proteína reguladora del sistema de contacto, inhibiendo el factor XII activado, la calicreína y el factor XI activado. Se cree que el angioedema es debido a una desregulación de los sistemas del complemento y de contacto.⁵²

Existen dos variantes fenotípicas reconocidas por Rosen.⁵² El tipo 1 (85%), relacionado con un defecto cuantitativo y el tipo 2 (15%), con uno funcional.⁵⁵ Recientemente se ha reportado el tipo 3 que ocurre en mujeres (ligado a X), relacionado con actividad estrogénica, donde tanto los niveles como la función del INH C1 son normales.^{56, 58}

Los pacientes con esta enfermedad son todos heterocigotos.⁵³ No se han descrito pacientes con una deficiencia completa.⁵⁹

Para que se exprese clínicamente la enfermedad, los niveles del INH C1 deben estar en menos del 40% de lo

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

normal (cuantitativo o funcional). Esta deficiencia causa un aumento en la activación de C1, que consume y baja los niveles plasmáticos de C2 y C4. También produce excesiva formación de calicreína, que aumenta la transformación de cininógeno en cininas, principalmente bradicinina que causa el edema.^{53, 56}

Estos pacientes tienen niveles bajos de C4, incluso en períodos asintomáticos; y disminución marcada de la función del INH C1.

Se ha asociado a enfermedades autoinmunes como glomerulonefritis, síndrome de sjögren, tiroiditis y lupus.¹

Los pacientes son generalmente asintomáticos hasta la pubertad,⁵⁵ sin embargo, en un 40% el primer síntoma se presenta a los 5 años.⁶⁰ Existen pacientes en que el primer episodio se produce en la séptima década de la vida.⁵² 66% de los pacientes experimentan compromiso de la vía aérea, desafortunadamente 14-33% de las personas mueren durante estos episodios.

En un 50% el edema se produce por un trauma menor o por procedimientos odontológicos. Otros factores precipitantes incluyen el ejercicio vigoroso, el alcohol, el estrés, las infecciones y factores hormonales. Los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario tipos 1 y 3, o angioedema idiopático; sin embargo, muchas mujeres con estas molestias toleran estos medicamentos sin tener ningún efecto en su enfermedad.^{61, 63} No obstante, en muchos casos se produce sin un factor predisponente identificable.⁵³ En algunos pacientes puede haber un pródromo de exantema transitorio no pruriginoso uno a cuatro días antes. Compromete principalmente la cara, los brazos, las manos, las piernas, los genitales, las vías respiratorias superiores (laringe); el edema se disemina lentamente y persiste por tres a cuatro días. Son usuales síntomas de obstrucción intestinal y dolor abdominal secundarios a edema mesentérico.⁶⁰ Las crisis que afectan a las extremidades son las más frecuentes.⁵²

El tamizaje de la enfermedad se realiza mediante la determinación de C4 (niveles bajos). La confirmación viene dada por unos niveles antigénicos bajos o por disminución de la actividad funcional del INH C1. Se recomienda repetir la prueba para corroborar el diagnóstico.⁶⁴ Estas pruebas no son confiables en los menores de un año porque pueden ocurrir falsos positivos y falsos negativos; si se hacen se deben repetir luego del año de edad.⁶⁴ No se requieren pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico. Se debe

tener en cuenta que los niveles bajos de C4 pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades (crioglobulinemia).⁵²

El tratamiento con antihistamínicos, corticoides y epinefrina es ineficaz en este tipo de cuadros.⁶⁴

La protección de la vía aérea es la consideración más importante en estos pacientes. En casos de posible compromiso de la vía aérea se prefiere intervención temprana con intubación.

Los tratamientos disponibles (Tabla 5) se pueden dividir en tres grandes áreas:

- Tratamiento de los ataques agudos, con concentrado del INH C1.
- Prevención a largo plazo de los ataques agudos, con andrógenos atenuados y antifibrinolíticos.
- Profilaxis a corto plazo previa a procedimientos que pueden potencialmente desencadenar ataques, con concentrado del INH C1 y andrógenos atenuados.

Durante los episodios agudos en los que exista un compromiso vital, el tratamiento idóneo es la administración intravenosa de concentrado del INH C1 (Berinert P®).^{65, 66} Son viales de 10 ml con 500 U del INH C1 (1 Unidad corresponde a la actividad del INH C1 que está presente en 1 ml de plasma humano normal). Se administran 1.000-2.000 U intravenosas. Su duración de acción es de 4 a 5 días. Los episodios ceden en 30 a 60 minutos, los niveles del INH C1 alcanzan cifras máximas en 15 minutos y los niveles de C4 aumentan a las 12 horas. Los episodios de mucosas responden antes que los de localización en las extremidades.⁵² Los pacientes que reciben crónicamente productos sanguíneos deben ser vacunados para hepatitis B.⁶⁴

Si no hay posibilidad de recibir este tratamiento, otra opción es la administración de plasma fresco congelado, tratado con detergente y solvente (SDP), ya que contiene INH C1, aunque su uso es controvertido ya que también proporciona C4 y C2, que al actuar como sustrato podría empeorar el angioedema, además del riesgo de transmisión de enfermedades virales.^{66, 67} Si no está disponible el SDP, una alternativa menos segura sería el plasma fresco congelado regular. La dosis de SDP no ha sido estudiada pero se sugiere una infusión de 2 U para los adultos (1 U en 200 ml). Para las coagulopatías se ha usado a 10 ml/kg, y ésta podría ser apropiada para el angioedema.^{64, 66}

Recientemente está disponible un concentrado del INH C1 liofilizado calentado al vapor (Immuno®), con el objetivo

de evitar transmisión de HIV, hepatitis viral y otras enfermedades infecciosas. Se presenta en vial de 550 U en 10 ml y se administra por vía intravenosa a una dosis de 25 U/kg de peso, máximo 1.000 U. Se repite si es necesario.

Dentro del tratamiento profiláctico o a largo plazo utilizado en los periodos intercrisis, hay estudios con numerosos fármacos como los antifibrinolíticos que son de primera elección en pacientes pediátricos y los andrógenos atenuados.⁶⁷ Este tipo de tratamiento está indicado cuando el paciente presenta más de un ataque mensual, un único episodio de edema de glotis⁵² o está discapacitado más de cinco días por mes.⁶⁴

En un estudio se sugiere usar antifibrinolíticos,⁵⁶ como ácido tranexámico o ácido ϵ -aminocaproico (8-10 mg/d)⁵² por vía oral, como manejo inicial. Si no se consigue mejoría se asocia un andrógeno a la mínima dosis y en días alternos.⁶⁵ El mecanismo de acción no se conoce totalmente, pero se cree que depende de su actividad antiplasmina, que produce una liberación disminuida de mediadores vasoactivos; así, los ataques no progresarían. Algunos pacientes tratados satisfactoriamente con ácido tranexámico notarían los síntomas prodrómicos, pero los ataques no avanzarían.⁵² Su uso se ve acompañado de un gran número de complicaciones, que incluyen principalmente dolor muscular y fatiga extrema, pero para producir estos efectos se requieren muchos meses y afortunadamente desaparecen cuando se suspende el medicamento.⁵⁶ Este problema es mucho menos frecuente con ácido tranexámico.⁵²

Se han utilizado los andrógenos atenuados como el danazol (5-300 mg/d) y el estanozolol (2-4 mg/d). Estos producen síntesis aumentada de una proteína normal por el hígado⁶⁸ y hacen que los niveles del complemento regresen a lo normal, aunque no detienen un ataque en progreso.⁵⁶ Con el tratamiento no se pretende una completa normalización de los niveles del INH C1 y C4. Están contraindicados en niños por el riesgo de cierre temprano epifisiario.⁵⁶ Tardan unos cinco días en actuar; se debe buscar la dosis más baja que elimine los ataques y son el tratamiento de elección en pacientes con la forma hereditaria 1 ó 2, salvo que exista contraindicación (niños, embarazo).

En este angioedema los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos (97% vs 28%).

Por ello, los antifibrinolíticos se reservan para los niños en quienes están contraindicados los andrógenos atenuados. También se ha objetivado una eficacia algo mayor y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol sobre danazol.^{52, 66}

Se debe realizar profilaxis en cualquier procedimiento médico o quirúrgico que conlleve anestesia local o general, siendo especialmente importantes las manipulaciones odontológicas. También en aquellos procedimientos diagnósticos, tales como endoscopia, que podrían implicar manipulación de la vía aérea, y en cualquier intervención quirúrgica mayor, especialmente aquellas que requieren intubación. En las intervenciones quirúrgicas es aconsejable siempre que sea posible utilizar técnicas anestésicas regionales, para evitar el traumatismo que supone la intubación orofaríngea. Si el paciente está recibiendo tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos, debe continuar con este tratamiento.

Se utilizan dos tipos de fármacos: INH C1 y andrógenos atenuados. Si la profilaxis se puede iniciar tres a siete días antes del procedimiento, por lo general se utilizan andrógenos atenuados en dosis elevadas. Agostoni y cols. emplean danazol 600 mg/día o estanozolol 6 mg/día, seis días antes y tres días después de procedimientos odontológicos, con buenos resultados. Si no se dispone de tiempo suficiente para usar andrógenos se utiliza INH C1 intravenoso 30 a 60 minutos antes. Si no se dispone del INH C1 puede emplearse plasma fresco congelado 24 horas previas e inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.⁵²

La adrenalina no está incluida en el protocolo de manejo europeo; no obstante, algunas experiencias sugieren que se puede usar al inicio del ataque si no hay disponible otra terapia.^{56, 64}

Para pacientes con ataques infrecuentes y leves, es suficiente evitar los factores desencadenantes como IECA y estrógenos, y administrar concentrado del INH C1 antes de un procedimiento odontológico o cirugía menor.

Actualmente están en fase de investigación el DX-88 que funciona como antagonista de calicreína y el icatibant, un antagonista del receptor 2 de bradicinina, al igual que un concentrado de rhINH C1 altamente purificado mediante tecnología de ADN recombinante.⁵⁹

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico**Tabla 5.** Medicamentos usados en manejo de angioedema hereditario

Medicamento	Características
Danazol (Danocrine®)	10 mg/kg/d, máximo 600 mg/d 50-600 mg/d vo, usualmente 200 mg c/8h Profilaxis a corto plazo en cirugía: 200 mg c/8h vo 5-10 días antes y 3 días después No se han establecido dosis pediátricas Contraindicado en el embarazo (clase X)
Estanozolol (Winstrol®)	1-4 mg/d vo Profilaxis a corto plazo en cirugía: 1 mg c/6h vo 5-10 días antes y 3 días después No se han establecido dosis pediátricas Contraindicado en el embarazo (clase X)
Ácido ϵ-aminocaproico (Amikar®)	Actividad antiplasmina, antiplasminógeno Ataques agudos: 8 g iv c/4h, luego 16 g/d Mantenimiento: 6-10 g/d vo Niños: 8-10 g/d vo La seguridad en embarazo no ha sido establecida (clase C)
Ácido tranexámico (Cyclokapron®)	75 mg/kg/d c/8-12h Desplaza al plasminógeno de la fibrina Ataques agudos: 8 g/d iv/vo Mantenimiento: 1-2 g/d vo Dosis pediátrica no establecida En embarazo clase B
Concentrado del INH C1 (Berinert®)	Profilaxis a corto plazo: 1 hora antes de cirugía. Segunda dosis igual en el momento de la cirugía < 50 kg: 500 U 50-100 kg: 1000 U >100 kg: 1500 U

ANGIOEDEMA ADQUIRIDO

Fue descrito en 1969 y se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones del INH C1 y de los componentes C1, C1q, C2 y C4 con niveles normales de los componentes terminales C3-C9, ausencia de evidencia de herencia, e instauración de síntomas en la edad media.⁵² Tiene dos formas de presentación.

En el tipo 1 los niveles bajos del INH C1 son debidos a la activación de C1 por complejos inmunes circulantes o a la interacción de C1 con antígenos de superficie de células tumorales. Se asocia frecuentemente con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia

de waldenström, linfoma, crioglobulinemia esencial, linfoma linfocítico y mieloma.^{1, 69, 70}

En el tipo 2 existen autoanticuerpos dirigidos contra el INH C1 que interfieren con su actividad funcional.^{1, 69, 70}

Estos pacientes sintetizan INH C1 normal. En el tipo 1 catabolizan el INH C1 de forma acelerada. Este aumento de catabolismo parece ser debido a una activación exagerada de C1 con proteínas anormales (globulinas o inmunocomplejos), que producen un aumento de la unión C1-INH C1 y depleción de ambos. Se han demostrado también anticuerpos antiidiotipo que reaccionarían con el componente M. Estos inmunocomplejos idiotipo-antiidiotipo fijarían C1q.⁵²

Educación médica continuada

En el tipo 2 los autoanticuerpos anti-INH C1 están dirigidos frente al centro de unión a C1s, bloqueando su actividad. Se han demostrado autoanticuerpos tipo IgG, IgA e IgM. En estos pacientes el INH C1 purificado tiene un peso molecular más bajo, 96 Kd (normal 104 Kd), porque el INH C1, cuya zona de unión está ocupada por el autoanticuerpo, es más vulnerable al C1s activado.⁵²

La gamapatía monoclonal, donde la inmunoglobulina es un anticuerpo contra INH C1, se puede presentar en las dos formas.

Esta forma de angioedema tiene los mismos síntomas que la forma hereditaria, únicamente se diferencia porque el inicio de la clínica se produce en la edad media, generalmente después de la cuarta década de vida.⁵²

Por la clínica lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C1q. El C1q es normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida (menos del 10% del normal).⁵²

La respuesta de los pacientes con esta complicación y autoanticuerpos anti-INH C1 a la infusión intravenosa del INH C1 es muy variable. Esto se debe probablemente a diferente afinidad de los autoanticuerpos por INH C1 y consecuentemente una diferente tasa de consumo del INH C1.⁵²

El tratamiento va dirigido al control de la enfermedad asociada, si la hay, y de los síntomas de angioedema. El

control de la enfermedad subyacente se traduce generalmente en reducción de los síntomas de edema. El tratamiento del angioedema es igual que la forma hereditaria, aunque las dosis farmacológicas necesarias pueden ser mayores y la respuesta clínica menos previsible. En cuanto a la profilaxis a largo plazo existen variaciones importantes individuales, pero el ácido tranexámico es más eficaz que los andrógenos atenuados, por lo que sería el tratamiento de elección. La administración de concentrado del INH C1 en el tratamiento de los ataques agudos da también peores resultados que en la forma hereditaria. Donaldson y cols. tuvieron que realizar plasmaféresis seguida de tratamiento con ciclofosfamida en un paciente con autoanticuerpos y afectación muy grave, con buena evolución. No se detectó enfermedad subyacente. Para prevenir complicaciones trombóticas en pacientes de riesgo, algunos autores asocian anticoagulantes orales a dosis bajas.⁵²

Tanto en la forma hereditaria como en la adquirida se deben realizar controles anuales que incluyan enzimas hepáticas, niveles de CPK y aldolasa, niveles de C3, C4, INH C1 y serología VHB, VHC y VIH. Algunos autores proponen que se vigile la actividad funcional del INH C1 como seguimiento de la eficacia del tratamiento (no en todas las formas). Por el riesgo de adenoma y adenocarcinoma hepáticos en pacientes en tratamiento con andrógenos atenuados es aconsejable realizar una ecografía hepática basal, posteriormente un control anual si recibe menos de 200 mg/día o uno semestral si la dosis está entre 300 y 600 mg/día.^{52, 64}

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 53:373-88; quiz 89-92.
2. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K, et al. Angio-oedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intra-uterine parvovirus B19 infection. *The British Journal of Dermatology*. 2000;143:428-30.
3. Kidd JM, 3rd, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983; 71:407-11.
4. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-Induced Urticaria and Angioedema. A Reappraisal of its Clinical Management. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3:599-607.
5. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:101-6.
6. Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Advances in immunology*. 1996; 62:167-215.

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

7. Pennisi E. Building a better aspirin. *Science* (New York, NY. 1998 May 22; 280:1191-2.
8. Quaratino D, Romano A, Di Fonso M, Papa G, Perrone MR, D'Ambrosio FP, *et al.* Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84:613-7.
9. Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma.* 1999; 36: 657-63.
10. Crouch T, Stafford C. Urticaria associated with COX-2 inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 ; 84:38.
11. May A, Weber A, Gall H, Kaufmann R, Zollner TM. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29:1402-11.
12. Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87:201-4.
13. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:156-7.
14. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2004; 24:259-86, vii.
15. Dice JP. Physical urticaria. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2004; 24: 225-46, vi.
16. Weidenbach H, Beckh KH, Lerch MM, Adler G. Precipitation of hereditary angioedema by infectious mononucleosis. *Lancet.* 1993; 342:934.
17. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999; 103: 713-4.
18. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet.* 2001; 358: 1695-6.
19. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *The New England Journal of Medicine.* 1984; 310: 1621-6.
20. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Salez F, Prin L, Tonnel AB. Increased interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 491-6.
21. Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia: a case associated with T cell activation and cytokine production. *Annals of Allergy.* 1993; 70: 243-8.
22. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N; *et al.* Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood.* 1992; 79: 688-92.
23. Garcia-Abujeta JL, Martin-Gil D, Martin M, Lopez R, Suarez A, Rodriguez F, *et al.* Impaired type-1 activity and increased NK cells in Gleich's syndrome. *Allergy.* 2001; 56: 1221-5.
24. Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG. Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells: new insights into the resolution of inflammation in asthma. *The Journal of Endocrinology.* 2003 Jul; 178: 37-43.
25. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999; 40: 443-50.
26. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *The New England Journal of Medicine.* 1993; 328: 1599-604.
27. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M., *et al.* Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *The Journal of Clinical Investigation.* 1995; 96: 2606-12.
28. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1998; 101: 672-6.
29. Rumblyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2004; 24: 215-23, vi.
30. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Comparison of histamine-releasing factor recovered

- from skin and peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77: 475-9.
31. Confino-Cohen R, Aharoni D, Goldberg A, Gurevitch I, Buchs A, Weiss M., *et al.* Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2002; 109: 349-56.
 32. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *The British Journal of Dermatology.* 1999; 140: 446-52.
 33. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S., *et al.* Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27: 1417-24.
 34. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *The New England Journal of Medicine.* 2002; 346: 175-9.
 35. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT., *et al.* Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *The British Journal of Dermatology.* 2000; 143: 365-72.
 36. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *The British Journal of Dermatology.* 2001; 145: 340-3.
 37. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, *et al.* Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *The British Journal of Dermatology.* 1998; 138: 101-6.
 38. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992; 339: 1078-80.
 39. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf.* 2001; 24:599-606.
 40. Reed LK, Meng J, Joshi GP. Tongue swelling in the recovery room: a case report and discussion of post-operative angioedema. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2006; 18:226-9.
 41. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology.* 2001; 110: 834-40.
 42. Vleeming W, Van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998; 18: 171-88.
 43. Fuchs SA, Meyboom RH, Van Puijenbroek EP, Guchelaar HJ. Use of angiotensin receptor antagonists in patients with ACE inhibitor induced angioedema. *Pharm World Sci.* 2004; 26: 191-2.
 44. Lo KS. Angioedema associated with candesartan. *Pharmacotherapy.* 2002; 22: 1176-9.
 45. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2000; 34: 526-8.
 46. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf.* 2002; 25: 73-6.
 47. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2006; 26: 725-37.
 48. Sadeghi N, Panje WR. Life-threatening perioperative angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *The Journal of otolaryngology.* 1999; 28:354-6.
 49. Byrne TJ, Douglas DD, Landis ME, Heppell JP. Isolated visceral angioedema: an underdiagnosed complication of ACE inhibitors? *Mayo Clinic Proceedings.* 2000; 75: 1201-4.
 50. Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *Journal of Forensic Sciences.* 2001; 46:1239-43.
 51. Pavletic A. Late angioedema caused by ACE inhibitors underestimated. *American Family Physician.* 2002; 66: 956, 8.
 52. Davis AE, 3rd. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2006; 26:633-51.
 53. Davis AE, 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clinical Immunology.* 2005; 114:3-9.
 54. Varga A, Arellano G, Tamayo L, Cardona R. Edema Angioneurótico Hereditario (caso clínico). *Revista de*

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

- Inmunoalergia de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. 2002; 11: 112-5.
55. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119: 267-74.
 56. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114: 626-8.
 57. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 106: 546-50.
 58. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000; 356: 213-7.
 59. Frank MM. Hereditary angioedema. Current opinion in pediatrics. 2005; 17: 686-9.
 60. Baxi S, Dinakar C. Urticaria and angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005; 25: 353-67, vii.
 61. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *The American Journal of Medicine*. 2003; 114:294-8.
 62. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Nakamura T., *et al.* Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause*. 2001; 8: 210-5.
 63. Proudler AJ, Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet*. 1995; 346: 89-90.
 64. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L., *et al.* Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114: 629-37.
 65. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006; 26:653-68.
 66. Zuraw BL. Novel therapies for hereditary angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006; 26: 691-708.
 67. Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006; 26: 739-51.
 68. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunology letters*. 2003; 86: 271-6.
 69. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M. Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *The Journal of Clinical Investigation*. 1989; 83: 1794-9.
 70. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine*. 2003; 82: 274-81.

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Preguntas

- 1. El angioedema es un edema que afecta principalmente:**
 - a. Piel
 - b. Mucosas
 - c. Epitelios intestinal y respiratorio
 - d. Sólo a y b son ciertas
 - e. Todas las anteriores

- 2. Una diferencia importante entre angioedema y urticaria es que en el angioedema:**
 - a. Se presenta un prurito intenso
 - b. Las sensaciones de ardor o quemazón son infrecuentes
 - c. Es más usual en hombres
 - d. El prurito generalmente está ausente
 - e. Acompaña a la urticaria en un 11%

- 3. Los siguientes tipos de angioedema se presentan con urticaria, excepto:**
 - a. Por AINES
 - b. Por IECA
 - c. Relacionado con eosinofilia
 - d. Alérgico agudo
 - e. Asociado con infecciones

- 4. El mecanismo por el cual se produce el angioedema inducido por AINES es:**
 - a. Una reacción de hipersensibilidad tipo I
 - b. Inhibición de la COX-1 y aumento de síntesis de leucotrienos
 - c. Una reacción anafilactoide
 - d. Una reacción de hipersensibilidad tipo IV
 - e. Aumento en la producción de prostaglandinas

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

- 5. Las siguientes urticarias físicas se asocian con angioedema, excepto:**
- a. Dermografismo sintomático
 - b. Urticaria por frío
 - c. Urticaria por calor
 - d. Urticaria solar
 - e. Urticaria colinérgica
- 6. En el Síndrome de Gleich se presentan los siguientes hallazgos, excepto:**
- a. Hipereosinofilia
 - b. Mialgias
 - c. Angioedema no episódico
 - d. Niveles de inmunoglobulina M elevados
 - e. Urticaria
- 7. El mejor método diagnóstico para el angioedema que se ha asociado con auto-inmunidad es:**
- a. Hemograma que reporta basopenia
 - b. Anticuerpos antitiroideos positivos
 - c. Disminución en los niveles del complemento
 - d. Prueba de suero autólogo positiva
 - e. ANAS y ENAS positivos
- 8. La bradisinina es un nonapéptido que al unirse con el receptor vascular B2 produce:**
- a. Angioedema alérgico agudo
 - b. Angioedema por ARAII
 - c. Angioedema asociado a infecciones
 - d. Angioedema por AINES
 - e. Angioedema por IECAS
- 9. Para que el angioedema hereditario se exprese clínicamente, los niveles del INH C1 deben estar en:**
- a. Entre 40% y 50%
 - b. Menos del 70%

- c. Entre 70% y 80%
- d. Menos del 40%
- e. Ninguna de las anteriores

10. Uno de los siguientes componentes del sistema del complemento nos permite diferenciar el angioedema adquirido del angioedema hereditario:

- a. Niveles de C1q disminuidos
- b. Niveles de C3 dentro de límites normales
- c. Función alterada del IHN C1
- d. Niveles de C4 reducidos
- e. Niveles de C1 aumentados

RESPUESTAS AL CUESTIONARIO DEL VOLUMEN 15 NÚMERO 2

1 - c, 2 - d, 3 - b, 4 - e, 5 - d, 6 - e, 7 - a, 8 - e, 9 - b, 10- a