



TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA

Dra. María Cristina Di Prisco

ATD 2008

ANGIOEDEMA

- Es un edema localizado y autolimitado de la piel, tejido celular subcutáneo y membranas mucosas.
- Ocurre en aproximadamente 15% de la población general (Temiño y Peebles 2008)
- **Localización:** cara, lengua, labios y cuello. Puede presentarse también en miembros superiores e inferiores, principalmente en manos y pies.
- Tracto gastrointestinal y tracto respiratorio ,puede causar obstrucción de las vías aéreas con edema de laringe (25 a 45%) y muerte.
- Es un edema duro, no deja fóvea y puede durar desde 24 horas hasta 36 horas dependiendo de su origen o etiología, 50% del AE cursa con urticaria.



CLASIFICACION DEL ANGIOEDEMA

I.- Angioedema Idiopático Recurrente

II.- Angioedema Alérgico (IgE). Puede identificarse el agente etiológico

III.- Angioedema hereditario con herencia autosómica dominante

Tipo 1 bajos niveles séricos C1 INH (85%)

Tipo 2 C1 INH disfuncional (15%)

Tipo 3 mutación del gen del FXII*

*Estrógeno dependiente, asociado con uso de anticonceptivos o terapia sustitutiva

CLASIFICACION DEL ANGIOEDEMA

IV.- Angioedema Adquirido (autoinmunidad)

Tipo 1 deficiencia de C1 INH (enfermedades linfoproliferativas)

Tipo 2 autoanticuerpo anti-C1 INH

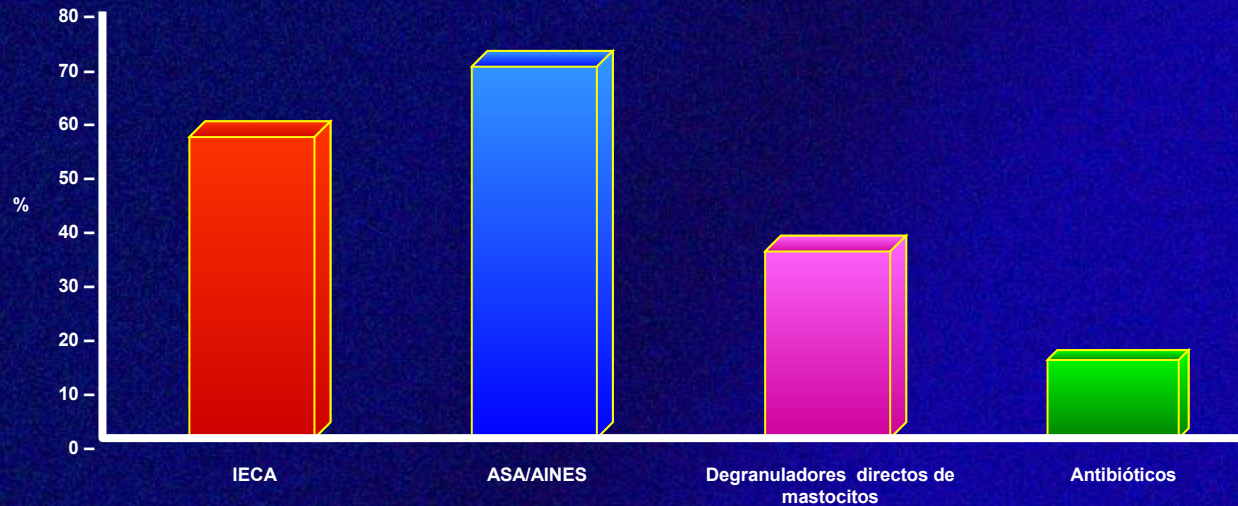
V.- Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) aumentan de niveles de bradiquinina.

CLASIFICACION DEL ANGIOEDEMA

VI.- Otras causas:

- a) Físicas (frío, calor, vibración, trauma, stress, luz UV)
 - b) Asociado a citoquinas (GMCSF, IL3, IL 5, IL 6, T CD4+) con eosinofilia (Síndrome de Gleich)
-

Causas más comunes de angioedema moderado o severo en pacientes hospitalizados



Banerji et al., Allergy Asthma Proc 29:88-92, 2008

- 60/64 pacientes (93%) fué atribuido a medicamentos.
- 5/64 pacientes (7%) otras causas: 1 AEH, 3 AEI con o sin urticaria, 1 AE secundario a tratamiento hormonal
- La causa mas frecuente combinación de medicamentos. IECA 56%, ASA/AINES 70%, opiáceos 36%

DIAGNOSTICO DEL ANGIOEDEMA

- **Historia Clínica** (identificar inductores, familiares)
 - **AE Alérgico** tryptasa sérica, RAST
 - **AE Hereditario** marcadores séricos de complemento, niveles séricos de C1 INH (Tipo 1 bajo, Tipo 2 normal o alto)
 - **AE Adquirido** investigar malignidad y niveles séricos del auto anticuerpo anti-C1 INH
-

Caracterización Clínica del Angioedema

	AEH	AEA	AEI
Angioedema	SI	SI	SI
Urticaria	NO	NO	SI
Edad de Comienzo	6-20 años	> 50 años	Cualquier
Historia familiar	SI	NO	NO
Enfermedad asociada	NO	SI	NO
Localización del edema	Todas	Todas	Cara
Inducido por trauma	SI	SI	NO
Duración (horas)	48-72	48-72	2-48
Respuesta al tratamiento: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides	NO	No	SI

Caracterización del Laboratorio para Angioedema Hereditario

	AEH	AEA	AEI
Nivel funcional del C1 INH	Bajo	Bajo	Normal
Nivel antigénico del C1 INH	Bajo (85%) Normal (15%)	Bajo	Normal
Nivel C4	Bajo	Bajo	Normal
Nivel C1q	Normal	Bajo	Normal

ALGORITMO DIAGNOSTICO DE ANGIOEDEMA

Consider C1 inhibitor deficiency:

- Recurrent angioedema (without urticaria)
- Recurrent episodes of abdominal pain and vomiting
- Laryngeal edema
- Positive family for angioedema

Measure: serum complement factor 4 (C4),
C1 inhibitor antigenic protein (C1 Inh), C1q

C4, C1 Inh C1q
Quantities normal

C4 quantity low but
C1 Inh protein normal or
elevated; C1q normal

C4 and C1 Inh protein
quantities decreased,
C1q normal

C4 and C1 low
C1 Inh protein normal
Or low

Determine C1 inhibitor
Function in plasma
Repeat C4 measurement
During an acute attack

Determine C1
inhibitor function

Diagnosis:
**Hereditary
angioedema type I**
Confirm by second measurement
of C4 and C1 Inhibitor quantity
and function

Determine C1
inhibitor function

All measurements are normal,
even during
acute attacks

C1 inhibitor function
decreased

C1 inhibitor function
normal

C1 inhibitor function
decreased

Consider angioedema types
other than HAE types I and II

- Medication e.g ACE inhibitors
- Estrogen-related
- Other

Diagnosis:
**Hereditary
angioedema type II**
Confirm by second
measurement of C4 and C1
Inhibitor quantity
and function

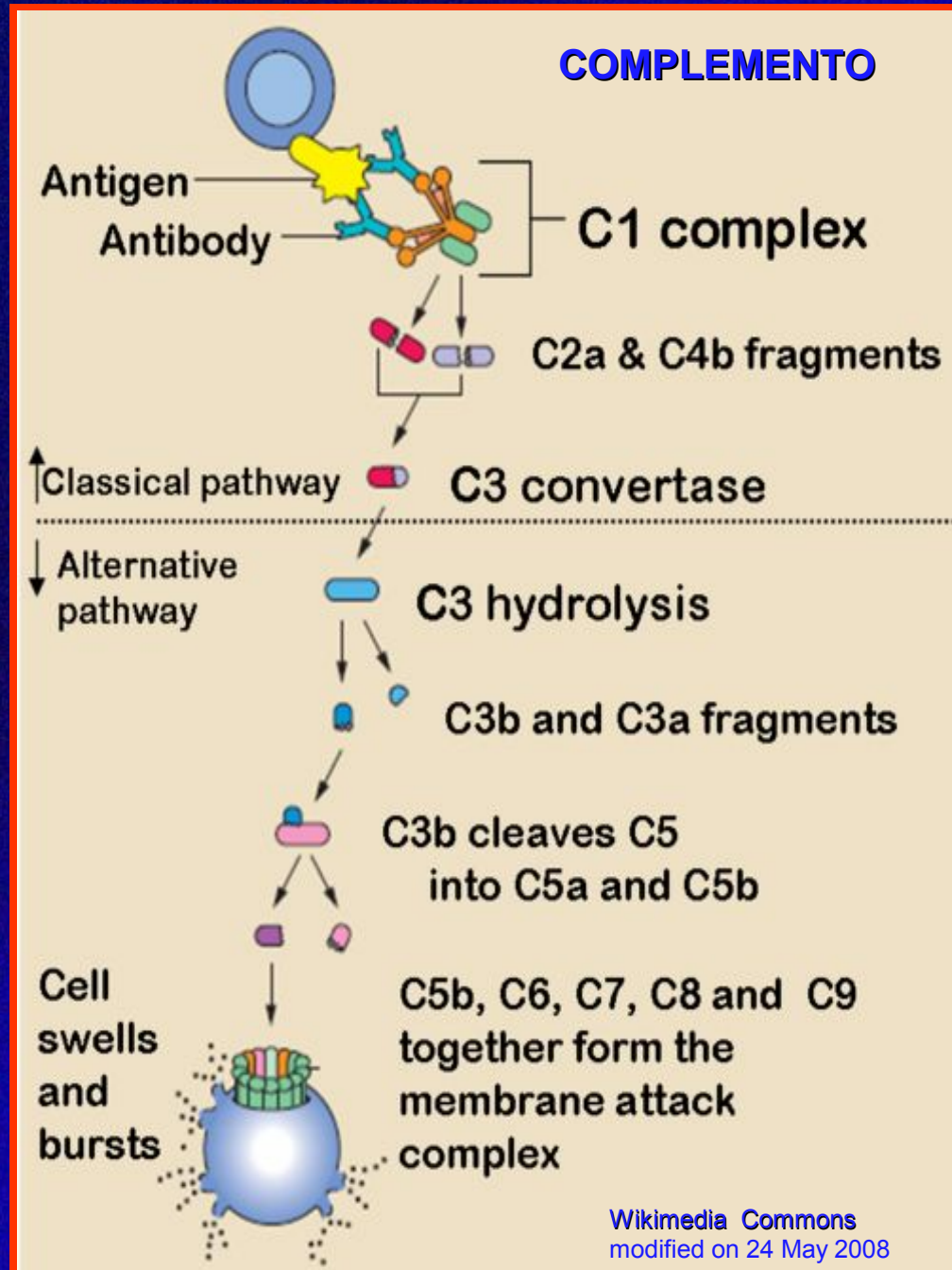
Other disease
e.g. autoimmune

Diagnosis:
**Acquired
angioedema**

Determine anti-C1
Inhibitor
antibody

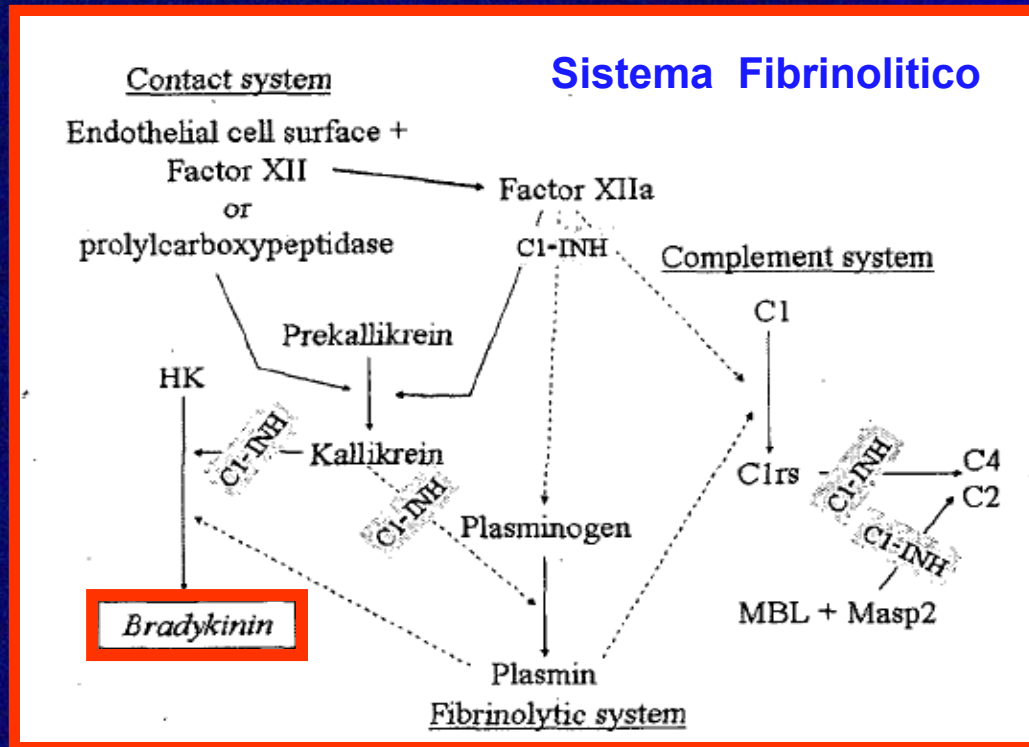
FISIOPATOLOGIA DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

- C1 INH regula la interacción entre (inhibe) las vías fibrinolíticas y de coagulación y la activación del sistema del complemento (Davies A.E. 2008)



FISIOPATOLOGIA DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

- El principal mediador de AE es bradiquinina



(Davies A.E. 2008)

Generación de bradiquinina:

- KalliKreina del plasma activada y Factor Hageman (XIIa) cliva el kininógeno de alto peso molecular liberando bradiquinina.
- Bradiquinina potente péptido inflamatorio que causa aumento de la permeabilidad vascular entre otros efectos.

TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA

- **EMERGENCIA** (todos los tipos) Intubación si hay compromiso de las vías aéreas.
 - **AE ALERGICO**
 - a) Evitar alérgenos
 - b) Antihistamínicos y corticosteroides
 - c) Epinefrina IM o Endotraqueal
 - **AE ADQUIRIDO** a) concentrado de C1 INH o plasma fresco
b) tratamiento de la enfermedad de base.
-

TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA

AE Inducido por el inhibidor de ECA
omitir medicamento

AE Recurrente Idiopático

- a) Corticosteroides evaluar cada 3 meses**
- b) Antagonista del receptor de bradiquinina (icatibant)
protocolos Fase 2**
- c) Inhibidor de la kallikrein del plasma (DX 88)
protocolos Fase 3**

TRATAMIENTO DEL AEH

- a) Evitar inhibidores ECA y estrógenos
- b) Episodios agudos y profilaxis a corto plazo antes de tratamiento odontológico o cirugía, concentrados del C1 INH o plasma fresco 10 ml/Kg, 2 unidades (400ml para un adulto) (Europa y Canadá)
- c) Profilaxis a largo plazo andrógenos anabolizantes (Danazol 2,5-10 mg/Kg/d máxima 600mg/d, stanozolol, oxandrolone,). Ácido tranexámico 30-50mg/Kg/d y ácido epsilon aminocaproico

Protocolos Clínicos de Terapias Emergentes para el tratamiento de AEH

- C1 INH purificado (Lev. Pharmaceutical NY) y (CSL Behring, King of Prussia Penn.)
 - C1 INH recombinante (Pharming, Leiden The Netherlands)
 - Dx 88 (Ecallantide) Fase 3 Inhibidor de Kallikrein (Dyax, Cambridge, Mass)
 - Antagonistas del BR2 (Jerini, Berlin, Germany)
-

FISIOPATOLOGIA EAH

BRADIQUININA MEDIADOR PRIMARIO EN AEH

- Obtención de proteína con actividad de kinina de plasma de AEH
- Esta actividad fue susceptible a inactivación por kininasa
- Drogas que actúan sobre las vías de generación de bradiquinina son efectivas en el tratamiento de AEH