

# Angioedema: diagnóstico y tratamiento

## ANGIOEDEMA: DIAGNOSIS AND TREATMENT

J. Orgaz Molina (1), M. I. Soriano Hernández (1), H. Husein El Ahmed (1), M. J. Espiñeira Carmona (1), S. Arias Santiago (1)

1) Departamento de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

### Resumen

El angioedema es una tumefacción de dermis de la piel y tejido conjuntivo de mucosas debido a vasodilatación y edema. El hecho de que el angioedema interese al tejido conjuntivo de distintas mucosas tiene el riesgo vital de afectar a la vía aérea superior. Por tanto, nos encontramos con un síndrome de máximo interés como objeto de estudio por parte del clínico. Por una parte, es una entidad que puede tener consecuencias fatales, por otra, su exploración clínica es altamente inespecífica para orientar su etiología. De esta manera, en esta revisión se propone exponer las diferentes causas que pueden conducir a un angioedema para ayudar en la orientación diagnóstica al clínico en su práctica habitual y el manejo terapéutico del mismo.

Palabras clave: angioedema, diagnóstico, tratamiento.

### Abstract

Angioedema is a swelling of the dermis and connective tissue of mucous due to vasodilatation and edema. The fact that angioedema interests mucosal tissues is a risk of affecting the upper airway. Therefore we have a syndrome of great interest as study object by the clinician. On the one hand, it is an entity that can have fatal consequences, on the other, the clinician examination is highly unspecific to guide its etiology. Thus, in this review we try to expose the main different causes that can lead to angioedema to help clinician in diagnostic practice and management thereof.

Key words: angioedema, diagnosis, treatment.

## 1. Patofisiología

El edema del cuadro clínico viene determinado por un aumento de la permeabilidad secundario a la acción de distintas sustancias vasoactivas. Pueden derivar del mastocito (tanto moléculas preformadas, histamina o proteasas, como moléculas sintetizadas de novo, derivados del ácido araquidónico –PGD<sub>2</sub>, cisteinil leucotrienos...-), de células migradas desde la sangre (macrófagos, linfocitos, eosinófilos...) o agentes procedentes del plasma y fluido tisular como la bradiquinina. El mastocito es la célula diana en el caso de algunas formas de angioedema. Así, en el angioedema agudo alérgico, a través de los receptores de alta afinidad de IgE –FcεRI-, un antígeno reacciona con una IgE sensibilizada al mismo y activan reacciones intracelulares conducentes a la liberación de

sustancias vasoactivas del mastocito. También esta es la célula principal en el desarrollo de angioedema inducido por AINE, tanto en la forma inmunológica (que es un angioedema alérgico agudo) como en la forma no inmunológica. En esta última, la farmacodinamia del fármaco genera una desviación metabólica orientada hacia los productos derivados de la leucotrieno oxigenasa. En otras formas de angioedema se ha visto que la bradiquinina es la molécula determinante del cuadro de angioedema. En este punto sería importante, si no un exhaustivo repaso fisiopatológico, al menos señalar algunas de las principales enzimas y productos metabólicos que interactúan con la bradiquinina con objeto de entender mejor la naturaleza del angioedema y el por qué de algunos tratamientos.

Inhibidor de C1 (Inh C1):

Inhíbe la actividad de la calicreína  
Inhíbe el factor XIIa

Factor XIIa: da lugar a la formación de Calicreína a partir de precalicreína.

Calicreína: permite la activación del factor XII (cerrando el círculo de retroalimentación positiva entre calicreína y factor XII) y da lugar a la bradiquinina a partir de quinínógenos de alto peso molecular. Consecuentemente, se puede comprender que la falta de inhibidor C1 conduzca a la formación de bradiquinina. Este es el núcleo principal de la fisiopatología del angioedema, esencial para la comprensión del cuadro. En el desarrollo de las distintas causas de angioedema se darán los apuntes pertinentes para comprender aspectos concretos de cada entidad.

## 2. Clínica

Viene derivada del edema generado tanto en dermis como a nivel del tejido conectivo de distintas mucosas. Por tratarse de un edema de dermis profundo, da lugar a una tumefacción de la piel de bordes mal definidos sin prurito asociado que lo diferencia clínicamente de la urticaria (Tabla I).

El edema de aparato digestivo puede provocar dolor abdominal, incluso obstrucción; el edema de vías respiratorias puede generar dificultad respiratoria con consecuencias potenciales fatales; otras manifestaciones menos comunes son el edema cerebral o el derrame pleural.

## 3. Clasificación del angioedema

Clásicamente diferenciados en función de la fisiopatología en aquellos mediados por bradiquinina, los derivados de la degranulación del mastocito, también existen formas idiopáticas. Los angioedemas adquiridos suelen asociarse a urticaria, con la excepción de los generados por inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), por antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y por déficit adquirido de Inh C1. A continuación expondremos las particularidades de las principales causas (Figura 1).

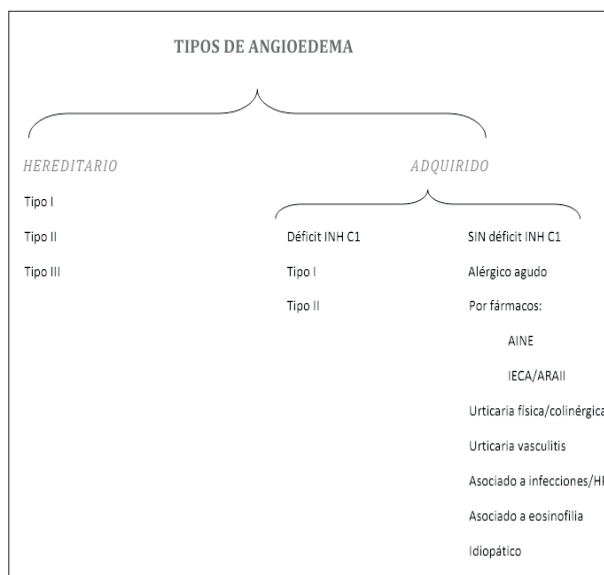


Figura 1.

### ANGIOEDEMA POR DÉFICIT INHC1

#### Angioedema hereditario.

Presenta una herencia autosómica dominante, con una incidencia documentada que varía entre 1:10000(1) a 1:150000

	URTICARIA	ANGIOEDEMA
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Afectación dermis PAPILAR: - Vasodilatación - Edema - Infiltrado perivascular	Afectación dermis RETICULAR y TEJIDO SUBCUTÁNEO - Vasodilatación - Edema - Escaso infiltrado perivascular, salvo en origen alérgico (aumento eosinófilos)
LOCALIZACIÓN	Piel	Piel y mucosas
DURACIÓN	< 24 horas	48 - 72 horas (a veces más tiempo)
COLOR DE LA LESIÓN	Rojo	Rosado / Color piel
CONTORNO	Definido	Mal definido
SÍNTOMAS	Prurito	Quemazón (Dolor en zonas poco distensibles)

Tabla 1.

personas(2). Afecta a todas las razas y no hay diferencias entre sexos. El 75% de los pacientes presentan angioedema de localización en una extremidad como primer signo, en lugar de la cara.

El elemento clave en esta forma de angioedema es el déficit del inhibidor del primer elemento del complejo del complemento (Inh C1). Su déficit se puede explicar por una falta cuantitativa del mismo (AEH tipo I, constituyendo aproximadamente el 85% de los AEH) o falta de función del mismo, incapaz de inhibir la C1 esterasa (AEH tipo II, que constituye aproximadamente el 15% de los AEH). Las alteraciones genéticas son distintas y heterogéneas en ambos casos(3). En el tipo II las mutaciones suelen ocurrir en el sitio activo del enzima (aminoácido 444), mientras que en el tipo I las mutaciones son más variables. En cualquier caso, el resultado final es la falta de inhibición de la calicreína, la cual conduce a una sobreproducción de bradiquinina.

### **Angioedema adquirido.**

Es una forma muy poco frecuente, cuya prevalencia, difícil de calcular, ha sido estimado por Cicardi y Zanichelli en 1:100000 a 1:500000(4).

Como en el caso del angioedema hereditario, el problema radica a nivel del Inh C1. No obstante, en este caso el problema no es una alteración en la síntesis determinada por una mutación. En el caso del AEA el Inh C1 se sintetiza como un producto normal tanto cuantitativa como funcionalmente. Fue descrito por primera vez por Caldwell en 1972(5), en el contexto de un linfoma. De forma similar al AEH, se distinguen dos subtipos: Tipo I: el inh C1 se cataboliza de forma acelerada en comparación con personas sanas y con AEH(6). Se produce una respuesta anti-idiotipo frente a inmunoglobulinas en suero o en membrana de superficie celular; la unión antiidiotipo-idiotipo da lugar a un inmunocomplejo que activa en exceso el C1, generando consumo de C2 y C4. El catabolismo excesivo del inh C1 da lugar a bajos niveles en suero(7). Tipo II: el inh C1 puede presentar un nivel normal o incluso aumentado pero se encuentra inactivado. Clínicamente no hay diferencias significativas entre las formas hereditarias y adquiridas. Aquellos datos diferenciales que merecen ser comentados son: Edad de inicio: ocurre en más del 90% en las primeras 2 décadas de vida en el caso del AEH; lógicamente, en el caso del AEA, en virtud de la patología a la que se asocia suele manifestarse a partir de los 40 años(4).

Localización angioedema cutáneo: mientras que es típica la afección de las extremidades en el AEH, en el AEA parece ser más frecuente a nivel de la cara(8). Dolor abdominal: es un síntoma altamente referido en los pacientes con AEH (cerca del 80% de los pacientes(4)), mientras que se registra en un 30%(8) y menos de un 50%(4).

### **ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO III**

Fue descrito por primera vez en el 2000 de forma independiente por un grupo de investigadores norteamericano y europeo(9,10). Se ha descrito una familia en la que los individuos sufrían angioedema exclusivamente en caso de embarazo, contracepción hormonal oral o terapia hormonal sustitutiva(9). Sin embargo, patrones diferentes y más variables se han descrito en otras familias(10). Algunos individuos sufren angioedema antes de la menarquía con exacerbación en la pubertad y/o con altos niveles estrogénicos; en algunos casos sufren angioedema incluso con niveles bajos o normales de estrógenos. Generalmente afecta a mujeres; no obstante, últimamente se han descrito casos familiares con hombres afectados(11,12,13). En cuanto a las características genéticas no se han demostrado mutaciones a nivel del gen que codifica el Inh C1 (a diferencia de las formas clásicas de AEH). Sí se han mostrado diferentes mutaciones a nivel de factor XII de Hageman y polimorfismos a nivel de las enzimas aminopeptidasa o la enzima convertidora de angiotensina, relacionadas con la degradación de la bradiquinina(14,15). Estas mutaciones, de una forma u otra, tienen como consecuencia final el aumento de la bradiquinina y su metabolito activo (des-Arg9-bradiquinina), claves en el desarrollo final del angioedema. Por tanto, se puede definir como un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético y clínico que tienen en común el aparecer o exacerbarse de forma dependiente a estados estrogénicos, el tener un carácter familiar y presentar un nivel de C3, C4 y Inh C1 normal (incluso durante el ataque agudo).

### **ANGIOEDEMA ALÉRGICO AGUDO**

Es una reacción mediada por IgE en respuesta a múltiples antígenos diferentes. Los principales alérgenos asociados son alimentos, derivados de penicilina, picadura insectos, radiocontraste. Suelen

manifestarse tras 1-2 horas tras la exposición al alérgeno responsable.

### **ANGIOEDEMA DE CAUSA FARMACOLÓGICA**

#### **Angioedema por aine.**

Los AINE parece ser que producen angioedema debido a su farmacodinamia y no tanto por motivos de hipersensibilidad tipo I. La inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) hace que el ácido araquidónico derive su metabolismo hacia la vía de la lipooxigenasa, produciendo una sobreproducción de leucotrienos. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la COX-2 son bien tolerados(16).

#### **Angioedema inducido por ieca/ara-II.**

La incidencia de angioedema por IECA se estima entre un 0,1-0,7%(17,18). La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encarga de la degradación de la bradiquinina(19,20). De este modo, al inhibir su función se produce como resultado un acúmulo de bradiquinina. Nótese que mientras en las formas de angioedema por déficit de Inh C1 y AEH tipo III el aumento de bradiquinina se debe a un aumento en su producción, aquí el problema es un déficit catabólico. La aparición de angioedema se describen típicamente en las primeras semanas de la toma del IECA(17). No obstante, que aparezca angioedema tras meses del inicio de su toma no descarta que pueda ser el agente responsable(21).

Es bien sabido que entre los efectos adversos más molestos de los IECA se encuentran los tos y el angioedema, derivados de su mecanismo de acción, en el que se elevan los niveles de bradiquinina. Como alternativa surgieron los ARA-II, que concebidos como fármaco que actúa como antagonista de los receptores tipo II de angiotensina II, evitando la interferencia en la citada acción de la ECA. No obstante, en 1995 se describió por primera vez un caso de angioedema por losartán(22).

Posteriormente se describieron múltiples casos más en la literatura sin conocerse el motivo que conducía al angioedema. En los últimos años, sin embargo, se ha comprobado que los ARA-II pueden elevar también los niveles de bradiquinina(23), siendo seguramente esta también la causa del angioedema.

### **ANGIOEDEMAS ASOCIADOS A TRASTORNO DE CITOQUINAS**

Las citoquinas, sustancias segregadas por distintas células en respuesta a un estímulo inmune, son capaces de estimular a su vez la secreción de otras citoquinas. Algunas de las funciones que pueden desempeñar, como la quimiotaxis específica de células inflamatorias o el aumento de la permeabilidad, podrían justificar parte de la patogenia de los cuadros descritos seguidamente.

#### **Angioedema episódico asociado a eosinofilia (Síndrome de Gleich).**

Es una rara entidad descrita por Gleich en 1984(24). Es un cuadro que se define clínicamente por episodios recurrentes de angioedema, urticaria, prurito, fiebre y ganancia de peso. Además se caracteriza por presentar una marcada hipereosinofilia (tanto como 108000 leucocitos por microlitro con 88% de eosinófilos en uno de los 4 casos descritos originalmente por Gleich) y aumento de la IgM(25,26). También se ha descrito un aumento de la IgE(27). Su pronóstico es bueno, sin afectación visceral de otros órganos, a diferencia del síndrome hipereosinofílico. Un dato clínico a tener en cuenta es la buena respuesta de los episodios a dosis bajas de corticoides sistémicos(28,29).

Su etiopatogenia no está aún aclarada. No obstante, la mayoría de los investigadores lo asocian a un trastorno en el que se involucran los linfocitos T helper y los eosinófilos. La hipereosinofilia y la presencia de eosinófilos en el infiltrado perivascular de la dermis parece un indicio del papel de estas células en la patogenia. No obstante, el mecanismo primero es desconocido. La hipótesis que apoyan mayor número de investigadores defiende una estimulación de los linfocitos T helper que secretarían citoquinas, entre ellas la IL-5 y 6, con quimiotaxis y activación de los eosinófilos (30-33). En esta activación el eosinófilo produce proteína básica mayor y proteína eosinófila catiónica, responsables de la reacción inflamatoria y de la extravasación de líquido (manifestada como angioedema y pérdida de peso)(24,29).

En su diagnóstico hay que descartar ausencia de atopia, infestación parasitaria,

enfermedades malignas u otras enfermedades enmarcadas en el contexto de la hipereosinofilia (síndrome hipereosinofílico, filariasis tipo Loa Loa en zonas tropicales, síndrome de NERDS, síndrome eosinofilia-mialgias, fascitis eosinofílica o síndrome de Churg-Strauss).

#### **Angioedema no episódico con eosinofilia.**

Caracterizado por angioedema y eosinofilia fue diferenciado del cuadro anterior por Chikama y colaboradores(34). Es un cuadro de mayor incidencia en Japón, donde se ha descrito mayoritariamente en mujeres jóvenes de entre 20-40 años(34). Se diferencia clínicamente del síndrome de Gleich en la ausencia de fiebre elevada, una eosinofilia mucho menos marcada(35), además de no presentar recurrencia de episodios y siendo en ocasiones innecesario el tratamiento por su carácter autorresolutivo(36).

#### **URTICARIA VASCULITIS**

La urticaria vasculitis se presenta frecuentemente con aspecto de angioedema (42% según Mehregan et al(37). Esto ocurre cuando el proceso vasculítico afecta a los capilares y vénulas postcapilares de la dermis profunda o el tejido subcutáneo(38).

Puede presentar síntomas sistémicos y lesiones extracutáneas como consecuencia de afectación vasculítica fuera de la piel o manifestaciones comunes de otras entidades asociadas a la urticaria vasculitis (lupus sistémico, síndrome de Sjögren, leucemia, infecciones....(39). En caso de sospecha de urticaria vasculitis el diagnóstico requiere biopsia.

#### **ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO.**

Se define un cuadro como idiopático cuando no se sabe la razón primera que lo causa. Así, en el caso del angioedema se clasificaría como tal en aquellos casos en los que tras una adecuada historia clínica y solicitud de pruebas complementarias pertinentes no se encuentre la etiología. Evidentemente se trata de clasificaciones tendentes a ser minimizadas de forma paralela al avance de la ciencia y su aplicación en la práctica clínica. En este apartado se señalarán algunas de las circunstancias e hipótesis barajadas por los investigadores para algunos casos de angioedema.

Leznoff y colaboradores en 1983(40) los primeros en realizar la asociación entre urticaria/angioedema y autoinmunidad tiroidea. Posteriormente, han sido múltiples trabajos que apoyaron estas primeras observaciones(41-44). No obstante, estos trabajos ponen de manifiesto que en el grupo de urticaria/angioedema crónico hay un porcentaje significativamente estadístico mayor que en la población general de individuos que manifiestan autoinmunidad tiroidea analíticamente. A partir de estas observaciones múltiples autores han probado la terapia hormonal tiroidea en pacientes con urticaria o angioedema sin diagnóstico etiológico refractarios a otros tratamientos(45). Otros autores han evidenciado la existencia de anticuerpos dirigidos contra FĉRI y anticuerpos contra IgE(46-49), formando inmunocomplejos capaces de activar los FĉRI de los mastocitos. En ambas circunstancias se produce la degranulación de los mastocitos sin necesidad de mediar ningún alérgeno.

### **4. Diagnóstico**

Como en cualquier proceso diagnóstico en medicina es esencial una historia clínica y exploración adecuadas. Entre aquellos aspectos más relevantes que hay que destacar en la historia clínica son:

Semiología propia del angioedema: sensación más de quemazón que de prurito y habrá dolor si ocurre en zonas poco distensibles. La duración suele ser de unos 2-5 días, a diferencia de los episodios de urticaria que duran unas horas.

Antecedentes familiares (AF): 3 tipos principales de Angioedema hereditario

Antecedentes personales: saber si le ha ocurrido en otras ocasiones o es la primera vez que le ocurre. En caso de haberle ocurrido en otras ocasiones es interesante conocer la frecuencia con que ocurre. Así, si no tenía antecedentes personales de interés y presenta varios episodios en poco tiempo, habrá que sospechar en algún factor externo, probablemente alguna medicación nueva que haya incorporado. Además, independientemente del diagnóstico, es interesante conocer la frecuencia de episodios porque en casos donde el

angioedema es de carácter "endógeno" (no se soluciona con la evitación de factores ambientales, como en el angioedema por déficit de Inh C1), la alta frecuencia de episodios puede ser indicación para profilaxis a largo plazo.

Edad: inicios tempranos pueden orientar a un angioedema hereditario. La pubertad suele ser una edad de inicio tanto del angioedema hereditario por déficit de Inh C1 como para el AEH tipo III.

Factores precipitantes: traumatismos (manipulación dental(50,51)), medicación, relación con estrógenos (embarazo, menstruación, anticoncepción o terapia hormonal sustitutiva(52)), infecciones(53,54). En el caso de la relación con estados estrogénicos, la asociación con AF sin otra causa desencadenante y con valores normales de complemento y Inh C1 deben orientar a AEH tipo III.

Medicación: AINE, IECA, ARA-II pueden ser tanto precipitantes de angioedema por otra causa subyacente como los precipitantes del cuadro.

Otros factores ambientales asociados a con los episodios de angioedema: medicación que provoque cuadro de hipersensibilidad (penicilinas y derivados, contraste radiológico), látex, alimentos, veneno de insectos...

Síntomas asociados al angioedema: como edema de mucosas puede manifestarse a nivel extracutáneo. De este modo, puede haber afectación de aparato digestiva (dolor abdominal, náuseas, diarrea... incluso cuadros obstructivos), vía respiratoria (siendo el cuadro como mayor riesgo vital si se produce obstrucción completa de las vías altas)... Por otra parte, el angioedema puede hallarse en el contexto de una urticaria vasculitis, asociada a su vez a múltiples patologías.

En la exploración encontramos una lesión tumefacta, que puede ser deformante (sobre todo en cara), de bordes mal definidos y que no presenta alta temperatura (a diferencia de los procesos inflamatorios-infecciosos). Puede haber asociación de lesiones habonosas tipo urticaria, las cuales orientarán a angioedemas de carácter adquirido. No obstante, éstas no están presentes en los angioedemas por IECA, ARA-II o déficit adquirido de Inh C1. Será importante explorar con especial atención la vía respiratoria alta y la mucosa oral, asegurándonos que el paciente no presenta dificultad respiratoria. Por la asociación que puede presentar el angioedema por déficit adquirido de Inh C1 con neoplasias hematológicas, especialmente linfoma, es conveniente una exploración de ganglios linfáticos.

Entre las pruebas complementarias y según la orientación diagnóstica de la entrevista médica se puede solicitar: hemograma [valorar la fórmula leucocitaria, eosinofilia (síndrome de Gleich, angioedema no episódico asociado a eosinofilia, infestación parasitaria...)]; nivel de fracción C4 del complemento, actividad y función del Inh C1 (Tabla 2); pruebas adicionales en función de resultados analíticos y sospecha clínica (radiografía de tórax ante sospecha de linfoma o biopsia si se plantea urticaria vasculitis por ejemplo).

## 5. Tratamiento

En cualquier tipo de angioedema y en primer lugar habrá que atender a las medidas de soporte vital ante un cuadro que provoque obstrucción respiratoria y/o descompensación hemodinámica.

### ANGIOEDEMA POR DÉFICIT DE INH C1

Ante un ataque agudo no siempre será necesaria la intervención terapéutica, sobre todo si el episodio es de poca intensidad y afecta a áreas no vitales. En estas circunstancias puede ser suficiente con observación del cuadro, con tendencia a la

	Inh C1 (cantidad)	Función Inh C1	C4	C1q
AEH I	Bajo	Bajo	Bajo	Normal
AEH II	Normal o Alto	Bajo	Bajo	Normal
AEA I	Bajo	Bajo	Bajo	BAJO
AEA II	Normal o Bajo	Bajo	Bajo	BAJO

Tabla 2.

autorresolución. De esta manera, ataques de intensidad menor confinados a la piel pueden no ser tratados o solucionarse con ácido tranexámico oral(55).

Sin embargo, siempre se tratarán los episodios que afecten a cabeza y cuello por menor que sea la intensidad, debido al riesgo de rápida progresión a obstrucción laríngea(56).

Ante un cuadro establecido que requiera tratamiento la mejor opción es la terapia que sustituya el Inh C1 del cual el organismo es deficitario. El Inh C1 derivado de plasma ha mostrado ser eficaz en la atenuación y prevención de ataques de angioedema(57-59). Recientemente han mostrado su eficacia en el tratamiento de los ataques de angioedema dos nuevas medicaciones: Icatibant (antagonista del receptor 2 de la bradiquinina)(60) y Ecallantide (antagonista del receptor de la calicreína)(61). Estudios observacionales demuestran una más rápida mejoría y menor severidad del ataque cuando el Inh C1 se administra de forma temprana(62,63). Es posible que esto ocurra también con icatibant y ecallantide, aunque está por comprobar. En el caso de entidades en las que el angioedema es debido a un trastorno endógeno, como el déficit de Inh C1, el riesgo de padecer un angioedema no desaparece por la simple evitación de un factor ambiental. En estos casos la profilaxis de episodios futuros pueden estar indicados. La profilaxis puede ser a corto plazo cuando se realiza una prevención puntual ante situaciones que generalmente predisponen a un episodio de angioedema, como situaciones estresantes o un procedimiento médico, como extracción dental, cirugía oral, intubación u otras manipulaciones en zonas de generación habitual de angioedema. En la profilaxis a corto plazo el concentrado de Inh C1 es la mejor elección. No obstante, si está disponible el concentrado de Inh C1 y se trata de una intervención médica menor, se puede mantener una actitud expectativa y administrar el Inh C1 sólo si aparece sintomatología. En caso de el concentrado de Inh C1 no esté disponible se debe hacer profilaxis previa con andrógenos atenuados o con antifibrinolíticos 5 días antes de la intervención y 2-5 días postintervención. En caso de intervención médica mayor o intubación la profilaxis siempre debe realizarse(64).

Se realizará una prevención a largo plazo cuando los episodios sean muy frecuentes y/o

severos, cuando haya más de un episodio de dolor abdominal severo al año o algún episodio de angioedema de cabeza o cuello. Los medicamentos. En el AEH los andrógenos atenuados son más efectivos que los antifibrinolíticos(65). Por otra parte, en el déficit adquirido de Inh C1 los antifibrinolíticos (como el ácido tranexámico) parecen ser más efectivos(66).

### **AEH TIPO III**

Hay muy pocos casos referidos en la literatura y no hay ensayos controlados. No obstante, se ha descrito la utilidad del Inh C1 en el tratamiento del episodio agudo de angioedema(67). Tanto corticoides como antihistamínicos se han mostrado ineficaces(67). En cuanto a la profilaxis a largo plazo, el danazol ha mostrado su eficacia en distintos pacientes. Se han mostrado ineficaces los corticoides, los antihistamínicos y el ácido tranexámico(68-70).

### **ALÉRGICO AGUDO Y ASOCIADO A AINE**

Responden a antihistamínicos. En casos intensos puede estar indicado el uso de adrenalina, antihistamínicos y corticoides intravenosos(71). Además es esencial retirar el alérgeno responsable.

### **ANGIOEDEMA POR IECA/ARA II**

Cuando un angioedema se asocia a IECA/ARA II es importante evitar estos fármacos.

### **ANGIOEDEMA ASOCIADO A HIPEREOSINOFILIA**

Responden muy bien a dosis bajas de corticoides sistémicos.

### **ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO**

Distintos autores(71,72) recomiendan un protocolo terapéutico progresivo que consta de una primera etapa en la que se administran antihistamínicos no sedantes. En un segundo episodio se administran de forma combinada antihistamínicos no sedantes junto con antihistamínicos sedantes. Cuando la terapia no es suficientemente eficaz en este nivel se asocian fármacos adicionales a los anteriores. De acuerdo a las hipótesis autoinmunes previamente comentadas, la ciclosporina ha mostrado ser eficaz en una dosis de 2,5-4 mg/kg/día en el tratamiento de aquellos cuadros de angioedema en los

que parece haber un cuadro autoinmune subyacente(73). Según el estudio realizado el 80% de los pacientes respondían completa o casi completamente y tras la suspensión del tratamiento 2/3 de los pacientes se mantienen en remisión o presentan un cuadro clínico controlable con tratamiento antihistamínico. Otros recursos terapéuticos son el metotrexate(74), dapsona y otros fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores. En cuanto al uso de los glucocorticoides sistémicos no se recomienda su uso habitual puesto que aunque pueden ser bastante eficaces se puede generar un estado de dependencia. De esta manera su uso se recomienda en casos de brotes agudos e intensos durante pocos días a dosis moderadas (20-40 mg/día). Hay que tener en cuenta que en este esquema terapéutico el objetivo no es necesariamente eliminar la sintomatología por completo, sino reducir el picor, la urticaria y el picor a niveles tolerables desde el punto de vista funcional(71,72). En algunos pacientes en los que los tratamientos estándar no son efectivos, encontramos anticuerpos antimicrosomales/antitiroglobulina y hay un estado de hipo o eutiroidismo Heymann(75) recomienda la administración de levotiroxina a una dosis inicial de 1,7 microgramos/Kg/d. Si no hubiera respuesta en 8 semanas habría que suspender el tratamiento. En el caso de que los pacientes respondan deberían suspenderlo tras 1-2 meses de remisión y valorar la evolución; se retrataría en caso de que el paciente sufriera recidiva del cuadro.

## Referencias

1. Frank MM. Urticaria and angioedema. In: Gold-man L, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2000: 1440-1445.
2. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol*. 1995;90: 471-474.
3. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 541-546.
4. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010; 6: 14.
5. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF: Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972, 1: 39-52.
6. Melamed J, Alper CA, Cicardi M, Rosen FS. The metabolism of C1-inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 322-336.
7. Geha RS, Quinti I, Ansten KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired CI-inhibitor deficiency associated with anti-idiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med*. 1985; 321: 534-40.
8. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C: Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med* 2003, 115: 420-1.
9. Binkley KE, Davis A: Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: 546-50.
10. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000, 356: 213-7.
11. Bork K, Gul D, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol* 2006, 154: 542-5.
12. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007, 120: 987-92.
13. Martin L, Raison-Peyron N, Nothen MM, Cichon S, Drouet C: Hereditary Angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120: 975-7.
14. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2006; 26: 709-724.
15. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA: Genetic analysis of factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123: 906-10.
16. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz L, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1577-82.
17. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Rovaince PJ, Cooper WD, Inman WH, Ewan PW. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988 Aug 19; 260: 967-70.
18. Bas M, Hoffman TK, Koida G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Jun; 14: 170-5.
19. Yang HY, Erdos EG, Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim Biophys Acta* 1970; 214: 374-376.
20. Yang HY, Erdos EG, Levin Y. Characterization of a dipeptide hydrolase (kininase II): angiotensin I



converting enzyme). *J Pharmacol Exp Ther* 1971;177:291-300.

21. Venable RJ. Angioedema after long-term enalapril use. *J Fam Prac.* 1992; 34: 201-4.

22. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995 Dec 7; 333:1572.

23. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation.* 2005 Jan 25; 111:315-20.

24. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310:1621-6.

25. Ohmoto K, Yamamoto S. Angioedema after interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1311-2

26. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N, Gleich GJ. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Blood.* 1992; 79: 688-92.

27. Morgan SJ, Prince HM, Westerman DA, McCormack C, Glaspole I. Clonal T-helper lymphocytes and elevated IL-5 levels in episodic angioedema and eosinophilia (Gleich's syndrome). *Leuk Lymphoma.* 2003; 44: 1623-5.

28. Lorraine JK. Successful pregnancy in a woman with cyclic angioedema and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:497-9.

29. Emonet S, Kaya G, Hauser C. Syndrome de Gleich. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:616-8.

30. 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.

31. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001;144:169-74.

32. 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.

33. Okubo Y, Sato E, Hossain M, Ota T, Yoshikawa S, Sekiguchi M. Periodic angioedema with eosinophilia: increased serum level of interleukin-5. *Intern Med* 1995;34:108-11.

34. Chikama R, Hosokawa M, Mujazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: Report of 4 cases and Review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197:321-5.

35. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 169-74.

36. Shimasaki AK. [Five cases of nonepisodic angioedema with eosinophilia.] *Rinsho Ketsueki* 2001; 42: 639-43.

37. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:441-8.

38. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23: 201-16.

39. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24:183-213.

40. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 636-40.

41. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 66-71.

42. Lanigan SW, Short P, Moul P. The association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol.* 1987; 12:335-8.

43. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Ann Dermatol Venereol.* 1995; 122: 413-6.

44. Turktas I, Gokcora, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 187-90.

45. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 901-5.

46. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.

47. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Stingl G. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon R1: a selectivemarker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* 1995;96:2606-12.

48. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Black AK, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-10.

49. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc epsilon R1 alpha (alpha subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-6.

50. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976;84:580-93.

51. Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*

Endod. 1997; 83: 462-4.

52. 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. *Am J Med.* 2003; 114: 294-8.

53. Rais M, Unzeitung J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 713-4.

54. Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol.* 1999; 37: 513-8.

55. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972, 192(4):293-8.

56. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000, 75(4): 349-54.

57. Bork K: Pasteurised C1 inhibitor concentrate: pharmacology, efficacy, safety and future directions. *Expert Reviews of Clinical Immunology* 2008, 4(1): 13-20.

58. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al: Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124(4): 801-8.

59. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996, 334(25): 1630-4.

60. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1497-1503.

61. Zuraw B, Yasothan U, Kirkpatrick P: Ecallantide. *Nat Rev Drug Discov* 2010, 9(3): 189-90.

62. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J: Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006, 101(3): 619-27.

63. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T: C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009, 49(9): 1987-95.

64. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst H, Zuraw B, Aygoern-Pürsün E, Craig T, Binkley K et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, asthma and clinical immunology.*

2010; 6: 24

65. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL: Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100(Suppl 2): S19-S22.

66. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostini A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine.* 2003; 82: 274-81.

67. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P: Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124: 129-34.

68. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7.

69. Martin L, Degenne D, Toutain A, Traupe H. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunology.* 2001; 107: 747-8.

70. Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharfetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angio-oedema (HAE III). *Br J Dermatol.* 2004; 150: 157-8

71. Kaplan AP, Greaves MW. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 373-88.

72. Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2006; 26: 739-751.

73. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM. Randomized double blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.

74. Weiner MJ. Methotrexate in corticosteroid-resistant urticaria. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 848.

75. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 229-32.