

# Actualización del angioedema mediado por bradicinina

**Dra. Luz María Tomas Solano**

Medico adjunto del servicio urgencias

Hospital San Pedro, Logroño

1/06/2016

# Angioedema. Generalidades

- ✓ Se define como una inflamación de las capas profundas de la piel y/o mucosas. NO PRURIGINOSO.
- ✓ Vasodilatación con extravasación plasmática a nivel de la zona afectada.
- ✓ El angioedema se desarrolla principalmente como resultado de la liberación de dos péptidos vasoactivos diferentes, histamina o bradicinina

# Objetivos en Urgencias

- ✓ Controlar el edema
- ✓ Distinguir entre angioedema histaminérgico y angioedema inducido por bradicinina.
- ✓ Tratamiento paliativo de los síntomas asociados
- ✓ No retrasar el tratamiento sobretodo si hay compromiso de la vida

# Clasificación

A.) Histaminérgicos: 80%

1.- Alérgico: alimentos, fármacos, látex, veneno de himenópteros

2.- Idiopático: agudo, recurrente o crónico

B.) No Histaminérgicos: 20%

1.- Inducidos por Bradicinina (40%)

2.- Inducidos por leucotrienos: intolerancia a los AINES

3.- Asociados a citocinas: Síndrome de Gleich (aumento de IL6)

# Características clínicas diferenciales

## Angioedema alérgico:

- ✓ **Mediado por IgE/histamina**
- ✓ Presencia de **urticaria**
- ✓ Desencadenante identificable:
  - ✓ alimentos
  - ✓ fármacos
  - ✓ Picaduras de insectos
  - ✓ Látex
- ✓ **Aparición esporádica**

*Tratamiento eficaz con antihistamínicos, corticoides, adrenalina*

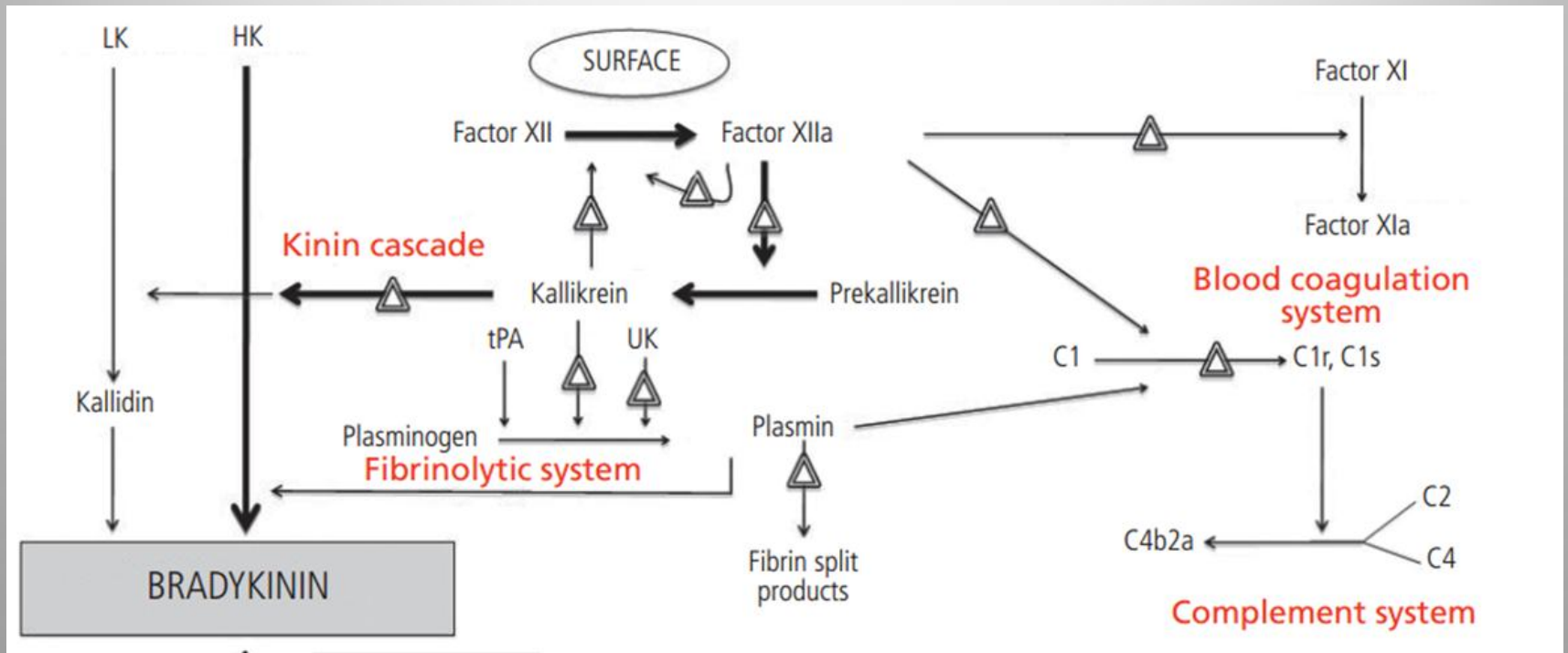
## Angioedema no alérgico:

- ✓ No mediado por IgE/histamina
- ✓ Ausencia de urticaria
- ✓ Dolor intenso
- ✓ Desencadenante/causa frecuentemente difícil de identificar
- ✓ **Ataques recurrentes**
- ✓ **Historia familiar**
- ✓ **Fármacos:** IECAs, ARA II, antidiabéticos del grupo gliptina, estrógenos
- ✓ Enfermedades crónicas/graves: tumores, linfomas, enfermedades autoinmunes

*No responde al tratamiento con antihistamínicos, corticoides, adrenalina*

<b>AE mediado por Bradicinina</b>	<b>Con déficit de C1-INH</b>	<b>Hereditario (AEH)</b>	<b>Tipo I (cuantitativo)</b> <b>Tipo II (cualitativo)</b>
		<b>Adquirido (enf. linfoproliferativas) (AEA)</b>	
	<b>Con C1-INH normal</b>	<b>Hereditario relacionado con estrógenos (AEH tipo III)</b>	<b>Con mutación FXII</b>
			<b>Sin mutación FXII</b>
<b>Asociado a Fármacos: IECAs, ARA II, ADOs: inh. de dipeptidil peptidasa IV (gliptinas)</b>			

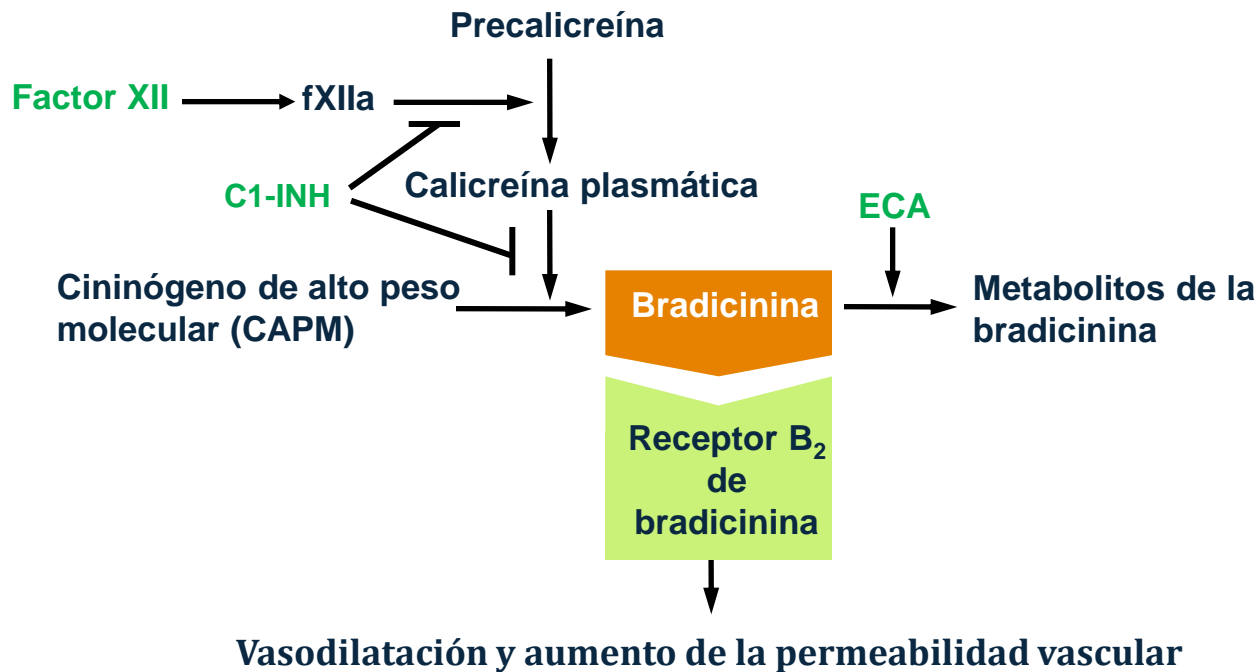
# Patogenia: Bradicinina, mediador clave



△ = inhibited by C1-INH

Angioedema

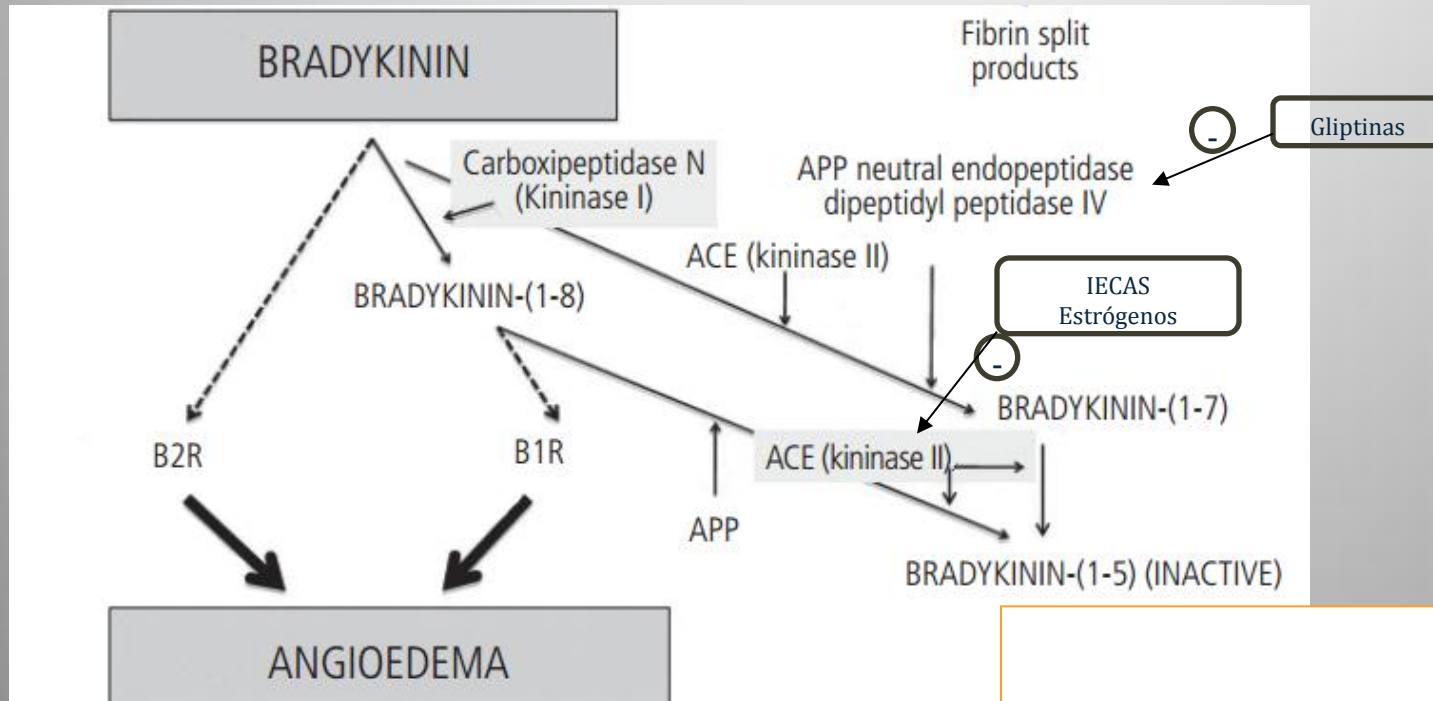
# Producción de bradicinina por el sistema calicreína-cinina



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



# Catabolismo enzimático de la Bradicinina



## Enzimas catabolizadoras de la Bradicinina:

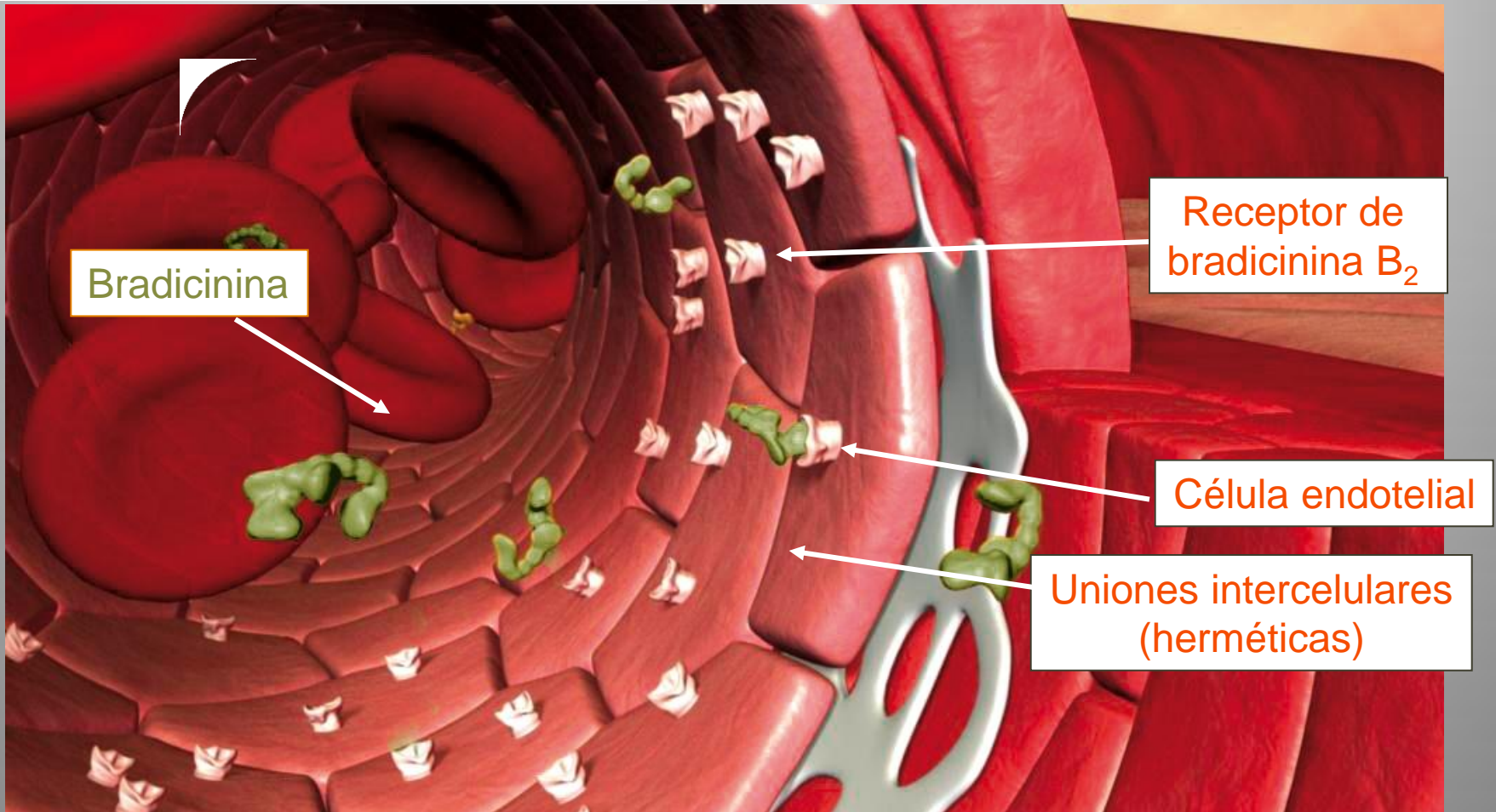
- ECA: Enzima convertidora de Angiotensina (kininasa II)
- CPN: Carboxipeptidasa N (kininasa I)
- APP: Amino-peptidasa P
- DPPIV: Dipeptidil Peptidasa IV

Otras enzimas:

Amino-peptidasa N y Endopeptidasa

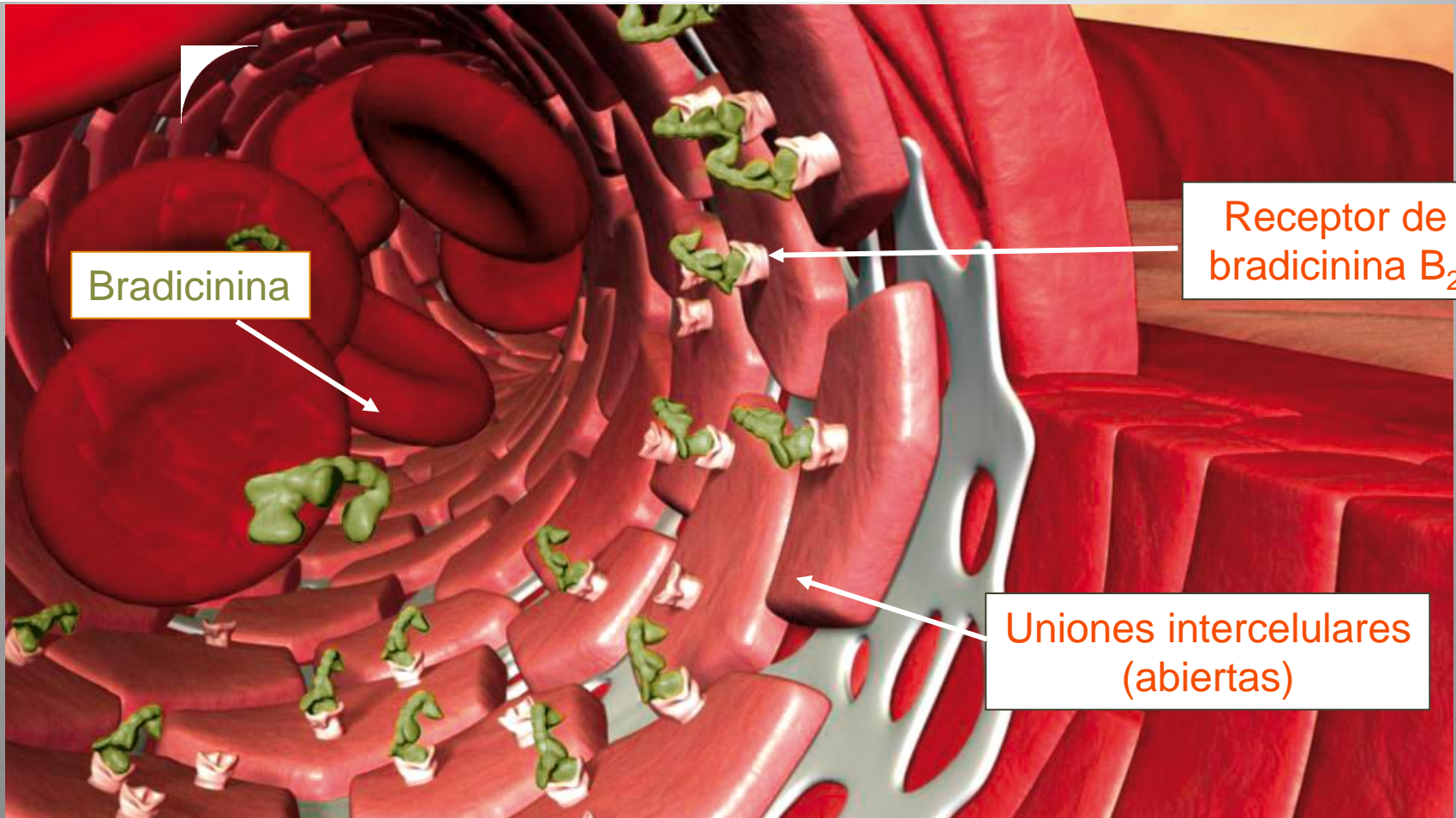
# Bradicinina: el mediador clave

*Vasos sanguíneos: estado normal*



# Bradicinina: el mediador clave

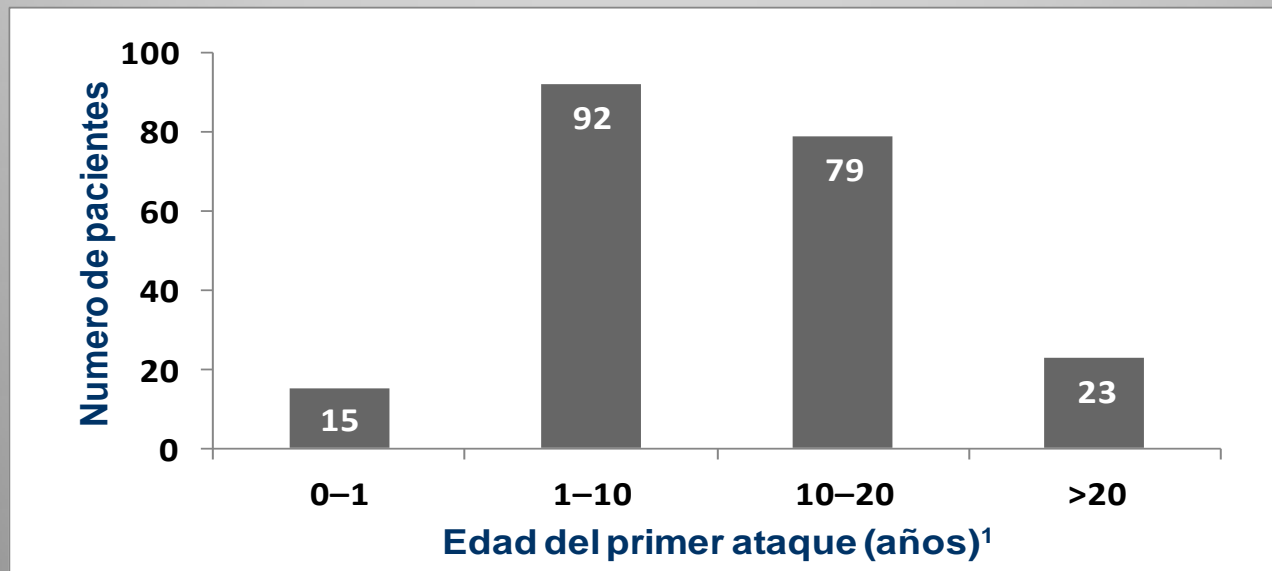
*Vaso sanguíneo: durante un episodio de AEH*



# Angioedema Hereditario

- ✓ El AEH es un trastorno genético que produce una disminución funcional de los niveles de C1 Inhibidor.
- ✓ Su herencia es Autosómica dominante.
  - No obstante, 25% de los casos son debidos a mutaciones espontáneas
- ✓ Es una enfermedad rara que puede ser debilitante y amenazante para la vida .
- ✓ Asociado con 15% a 33% mortalidad
- ✓ Afecta 1:10,000–1:50,000 personas
- ✓ Prevalencia en España: 1,09/100.000 habitantes.

- ✓ Los síntomas de AEH pueden aparecer a cualquier edad<sup>1</sup>
- ✓ Un estudio retrospectivo mostró:
- ✓ Los síntomas generalmente aparecen durante la edad escolar o en la adolescencia.
- ✓ La media de edad suele ser 11.2 años<sup>1</sup>
- ✓ El 51% de los pacientes (N=209) tienen síntomas a la edad de 10 años<sup>1</sup>



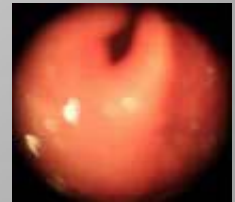
Media de retraso en el diagnóstico: 10 to 22 años<sup>2</sup>

# Manifestaciones clínicas del AEH

- **Cutáneos:** Angioedema recurrente, no eritematoso ni pruriginoso, sin urticaria asociada
- **Gastrointestinales:** dolor cólico abdominal recurrente, distensión, náuseas, vómitos, diarrea...
- **Laríngeos:** edema faringolaríngeo, colapso vía aérea superior, asfixia y muerte

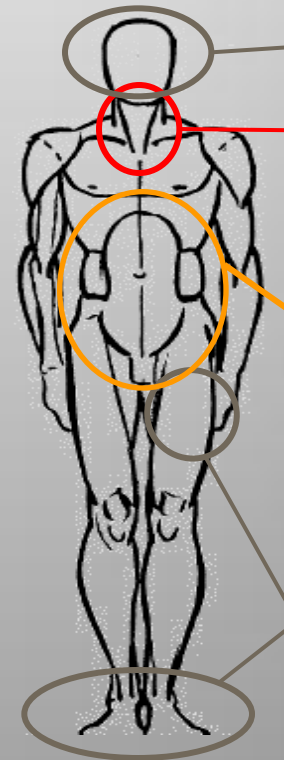


Cara



Laringe

Tubo digestivo y genitales



Extremidades



# Evolución del ataque

- ✓ El edema se desarrolla gradualmente durante horas
- ✓ Los síntomas empeoran en las 12-36 primeras horas
- ✓ El ataque remite habitualmente entre 2 y 5 días
- ✓ A veces el ataque puede persistir hasta 1 semana
- ✓ Los ataques abdominales pueden iniciarse de manera abrupta con un dolor intenso sin que el edema sea aún visible

# Angioedema sin déficit de C1-inh

## Hereditario Tipo III

- ✓ Episodios de Angioedema en mujeres
- ✓ Localización facial
- ✓ Síntomas relacionados con niveles altos de estrógenos:
  - ❖ endógenos (embarazo)
  - ❖ exógenos (anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva)
- Mutación del gen del F XII de Hageman
- C1 INH sérico y C4 normales

## Asociado a IECA

- ✓ Prevalencia 0,1-0,2% en consumidores de IECAs.
- ✓ No es dosis dependiente: los síntomas aparecen a las 24-48 h o después de meses o años del inicio del tratamiento con IECAs
- ✓ Localización: labios y lengua ( 63-85% ), suelo de boca, paladar u orofaringe , laringe o hipolaringe.
- ✓ Puede persistir durante meses después de suspender el tratamiento



# Diagnóstico diferencial distintos tipos de AE

Tipo de Angioedema	Clinica	Niveles de C4	Niveles de C1 INH antigenico	Niveles de C1 INH funcional	Niveles de C1q
AEH (Tipos I & II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angioedema recurrente y ataques abdominales sin urticaria</li> <li>• Inicio en la infancia o juventud</li> <li>• Ataques prolongados (72-96 h)</li> <li>• Historia familiar en 75% de los pacientes</li> <li>• Los ataques no responden a antihistaminicos ni corticoides</li> </ul>	↓	Tipo I ↓ Tipo II N	↓	N
AEH con niveles de C1 INH normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia familiar de AE</li> <li>• Predominio en mujeres</li> <li>• Puede ser estrogeno dependiente ; se manifiesta tipicamente despues de la infancia ; cara lengua y extremidades se afectan con mayor frecuencia que el abdomen</li> <li>• Los ataques no responden a antihistaminicos ni corticoides</li> </ul>	N	N	N	N
Deficiencia adquirida de C1-INH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataques similares a los de AEH</li> <li>• Se inicia en edades medias de la vida o mas tarde</li> <li>• Ausencia de historia familiar</li> <li>• Los ataques no responden a antihistaminicos ni corticoides</li> </ul>	↓	↓ o N	N	↓
Angioedema idiopatico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angioedema a veces a compañado de urticaria ; el edema dura más de 48 horas ; pueden tener ataques diariamente</li> <li>• Responde a antihistaminicos o corticosteroides</li> </ul>	N	N	N	N

# Sospecha de AE mediado por bradicinina en el servicio de Urgencias

- ✓ Angioedema periférico sin urticaria y/o afectación laríngea (disfonía, estridor) que no responde al tratamiento convencional de antihistamínicos, corticoides y adrenalina
- ✓ En el contexto del diagnóstico diferencial del abdomen de agudo.
- ✓ Paciente con episodios recurrentes de dolor abdominal (Eco o TAC abdominal)
- ✓ En pacientes tratados con **IECAs** y estrógenos que presentan angioedema y no responden al tratamiento habitual de antihistamínicos, corticoides y adrenalina

*“Habitualmente el Angioedema mediado por Bradicininina no se acompaña de urticaria, broncoespasmo ni signos de anafilaxia”*

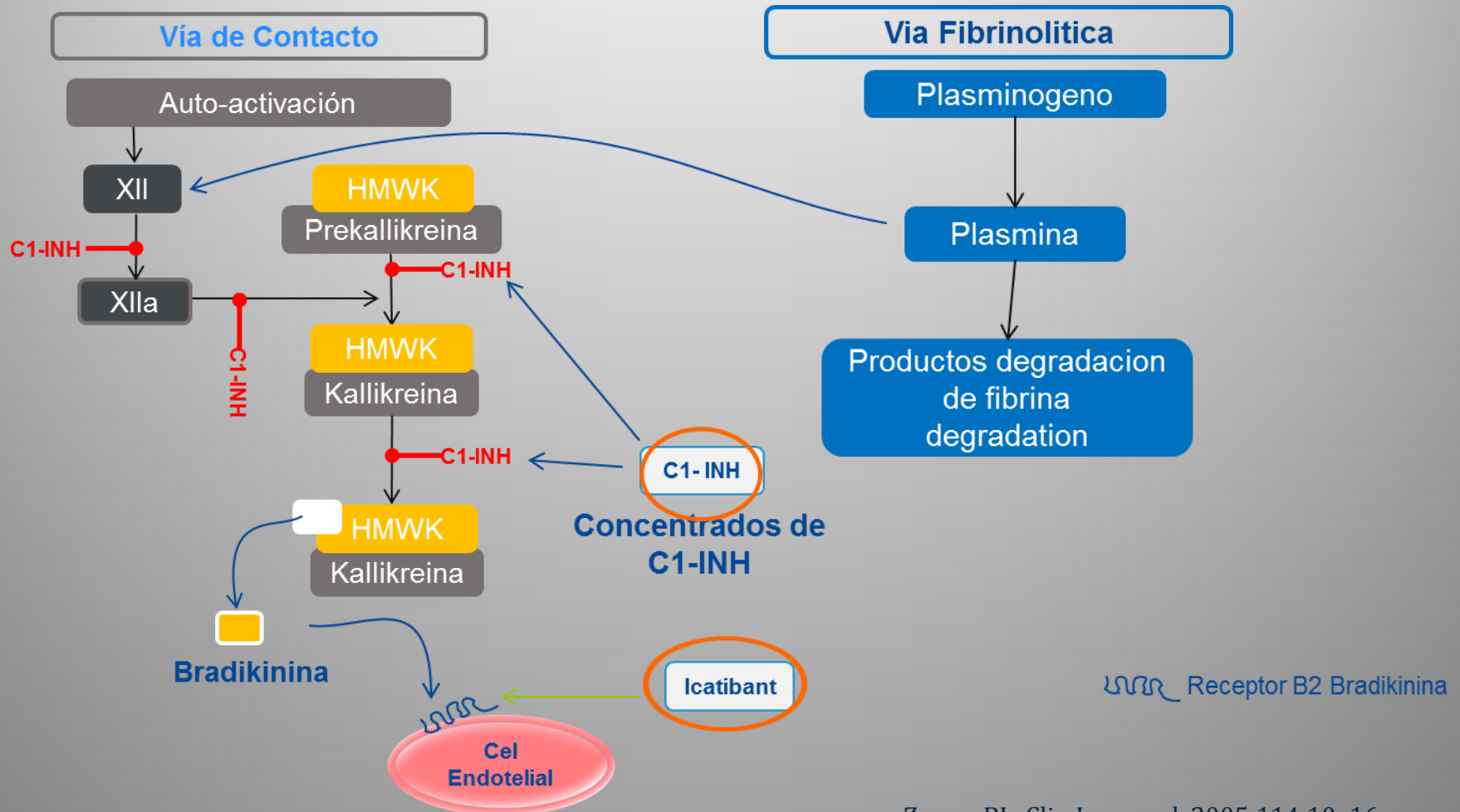
# ¿Como se podría diagnosticar en Urgencias?

- ✓ Tomar una muestra de sangre durante el ataque, en EDTA o Citrato, para determinar:
  - C4
  - C1 INH antigénico
  - C1 INH funcional
- ✓ Mejor Citrato, el EDTA conserva peor la funcionalidad del C1 INH
- ✓ No congelar, enviar a temperatura ambiente

# Tratamiento específico de los ataques agudos



# Tratamiento del Angioedema mediado por Bradicinina



# Tratamiento específico ataque agudo del AEmB

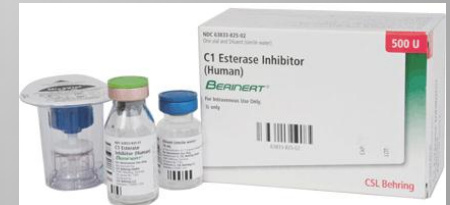
## CONCENTRADOS DE C1 INH

### **BERINERT: concentrado de C1-INH**

Dosis por Kg de peso: 20 U/ Kg. *Intravenoso directo (sin diluir) lento (1ml/min).*

< 50 kg 500 U; > 50 kg 1000 U, > 75 kg 1500 U

Si no hay respuesta repetir a los 60 min



### **CINRYZE: Concentrado de C1-INH nanofiltrado**

Dosis fija: 1000 U. *Intravenoso directo (sin diluir) lento (1ml/min)*

Si no hay respuesta repetir a los 60 min



# Tratamiento específico ataque agudo del AE mediado por bradiquinina

## **FIRAZYR : Acetato de Icatibant**

Antagonista de los receptores B2 de la Bradicinina

Dosis: 1 inyección de 30 mg.

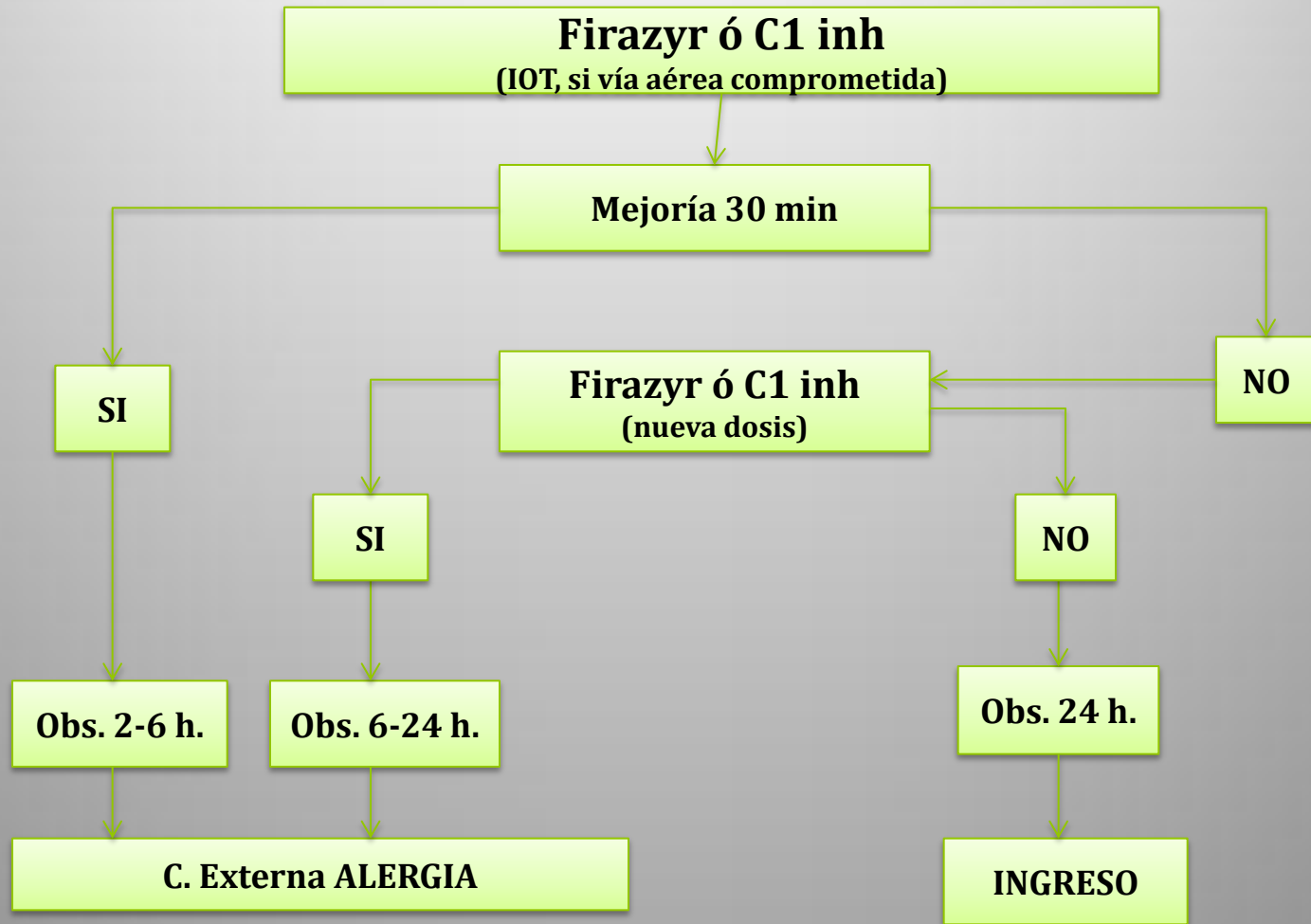
*Administración subcutánea en zona abdominal*

Si no hay respuesta repetir a las 6 h. Dosis máxima: 3 amp en 24 h.

Precauciones: cardiopatía isquémica y ACV 15 días antes.

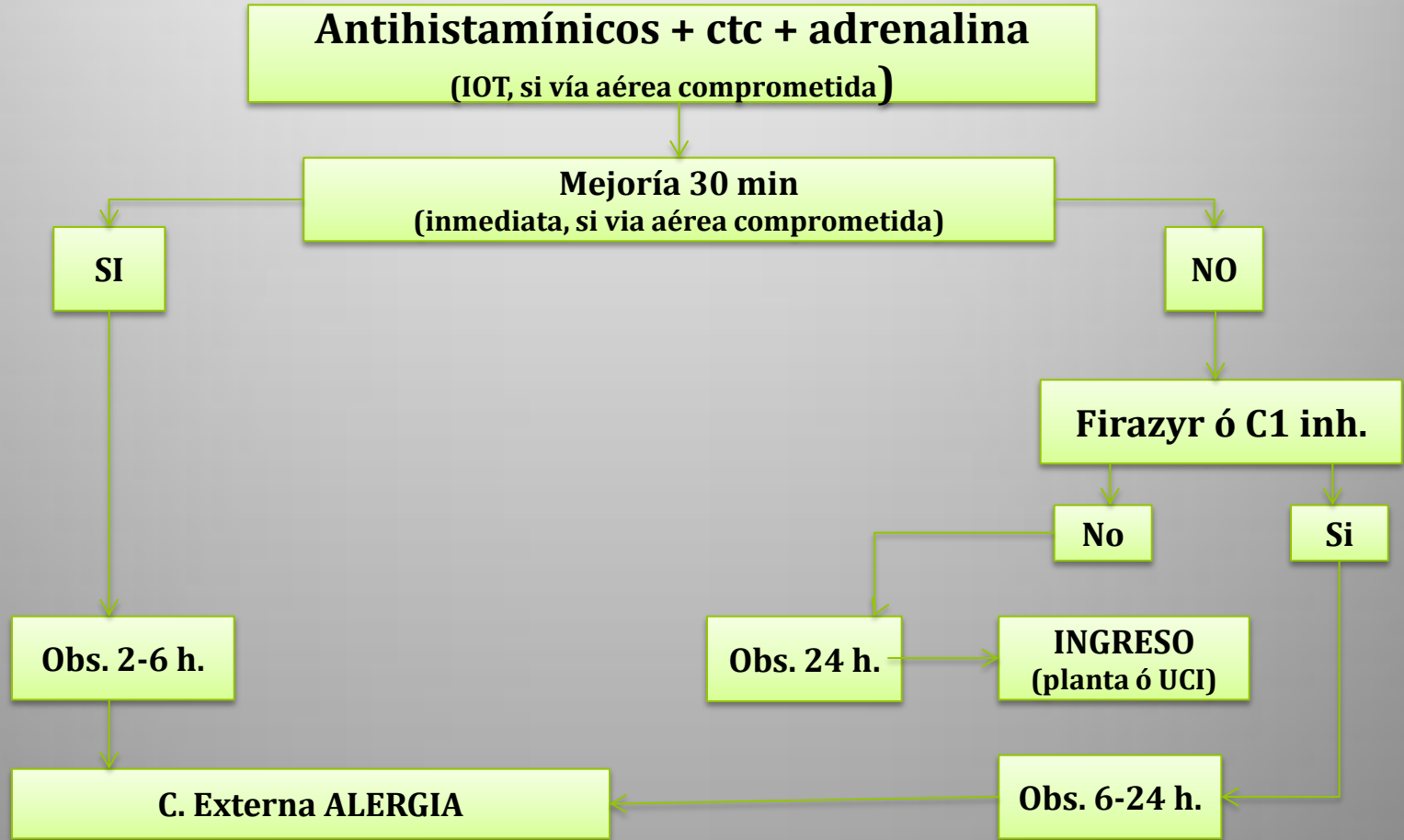


# Guía para el manejo del AE bradikinérgico en Urgencias





# Angioedema sin diagnostico previo ni clínica ni antecedentes histaminérgicos



# CONCLUSIONES

- ✓ El manejo del angioedema en urgencias es un reto para el médico en un entorno donde las pruebas de diagnóstico etiológico no están disponibles
- ✓ El conocimiento de los diferentes mecanismos fisiopatogenicos que subyacen a esta condición es esencial para proporcionar el tratamiento adecuado a los pacientes.
- ✓ Mientras el angioedema histaminérgico responde al tratamiento clásico con antihistamínicos, corticoides y adrenalina, el angioedema mediado por bradicinina no se resuelve con estos fármacos.
- ✓ Nuevas terapias están disponibles para tratar esta afección potencialmente mortal

- ✓ El angioedema hereditario es una enfermedad de baja prevalencia: “ si no se conoce no se reconoce”
  
- ✓ El mejor conocimiento de esta patología, así como la disponibilidad de nuevas terapias en el servicio de urgencias mejorarán la atención correcta para estos pacientes y su calidad de vida, evitando:
  - cirugías innecesarias,
  - la necesidad de intubación orotraqueal, y
  - la frustración de los pacientes cuando su ataques no se abordan de manera eficiente



# Gracias

*Nunca te quejes del ambiente o de los que te rodean. Hay quienes en tu mismo ambiente supieron vencer. Las circunstancias son buenas o malas según la voluntad o fortaleza de tu corazón.*

Pablo Neruda