

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

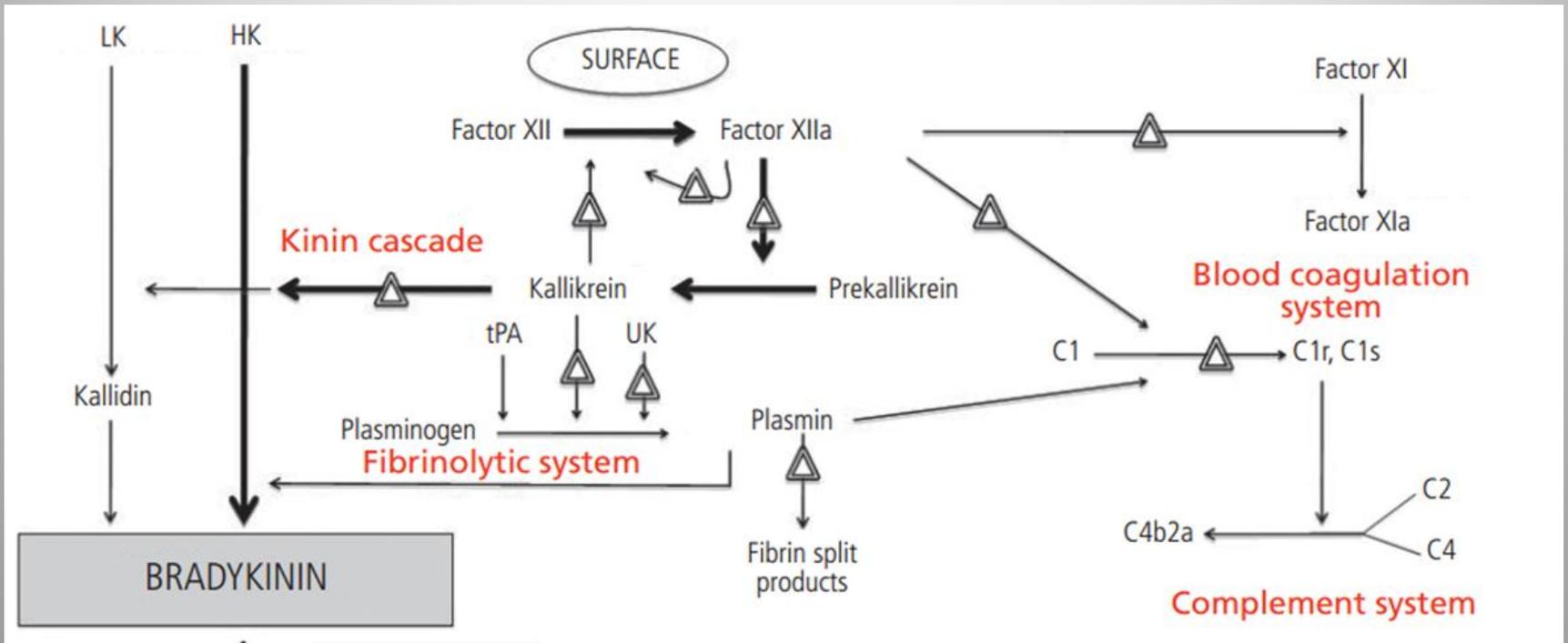
Angioedema no alérgico:

- ✓ 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

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

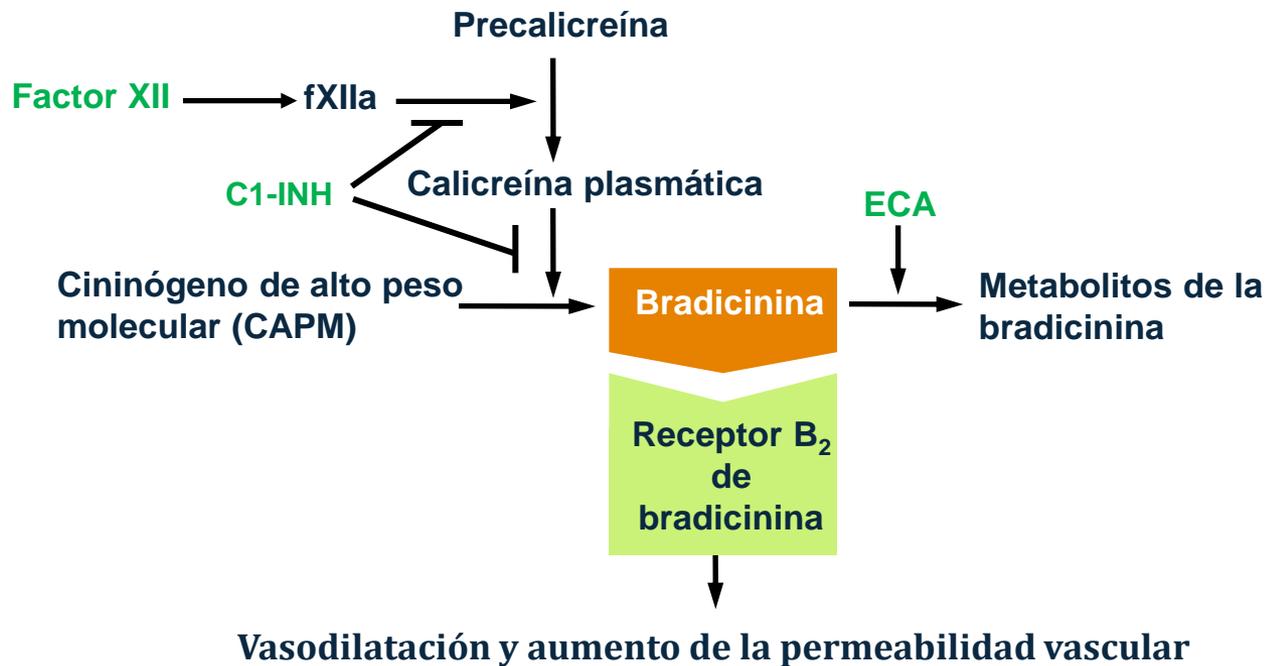
Patogenia: Bradicinina, mediador clave



△ = inhibited by C1-INH

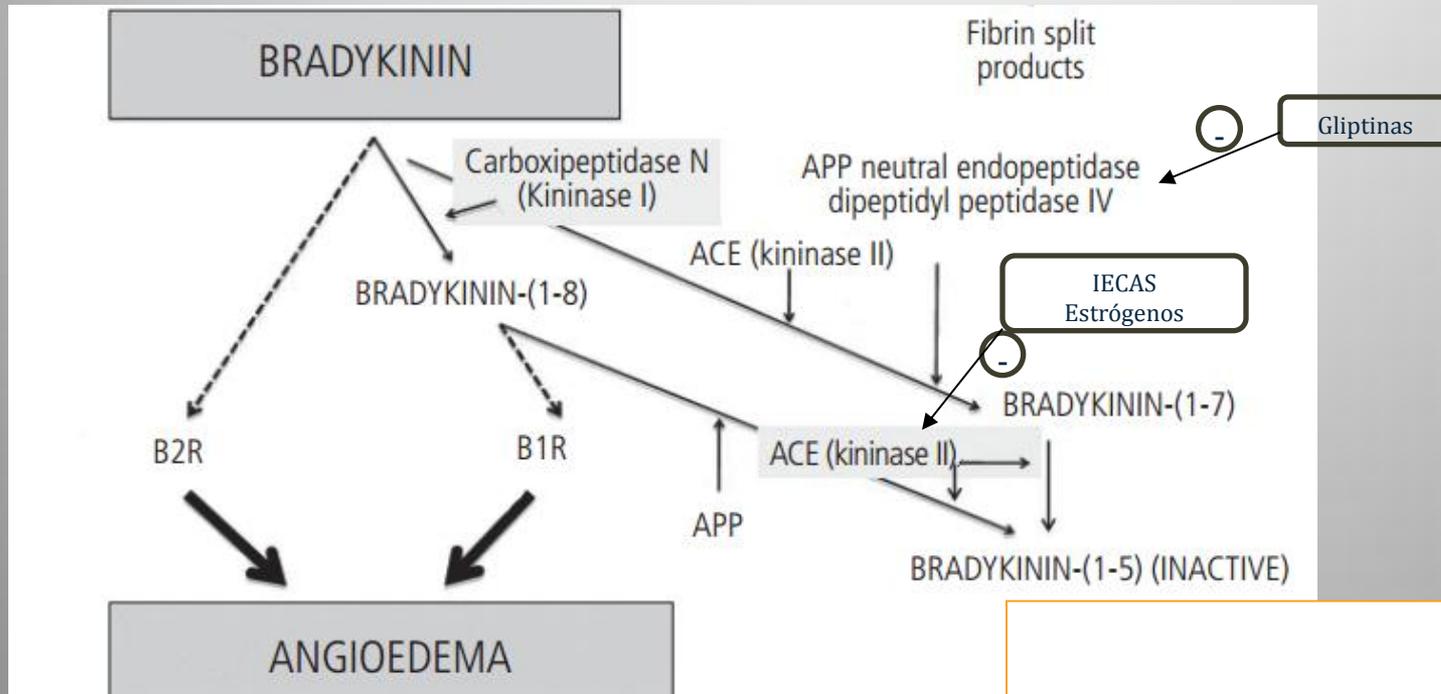
Angioedema

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:

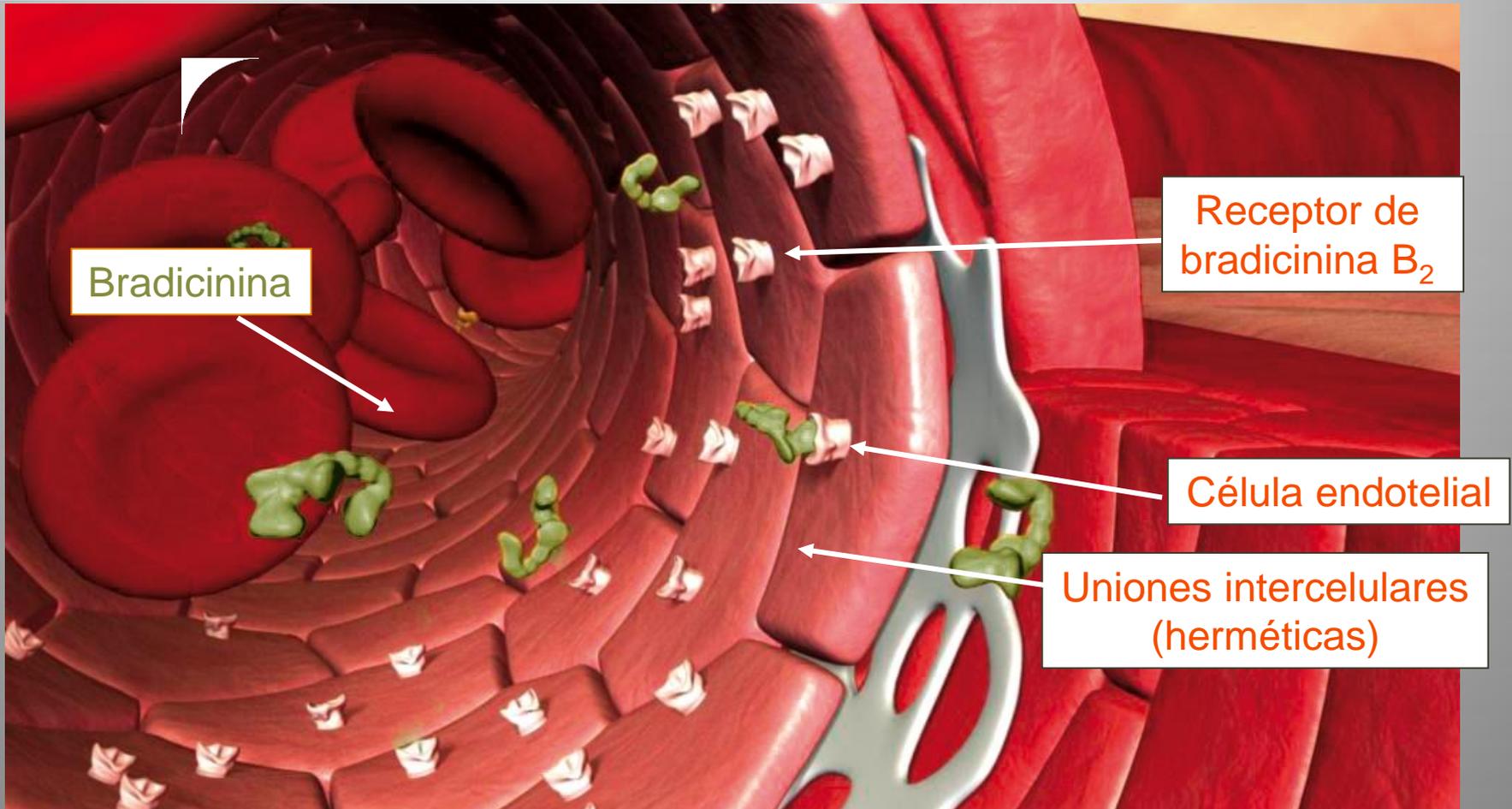
- ECA: Enzima convertidora de Angiotensina (kininasa II)
- CPN: Carboxipeptidasa N (kininasa I)
- APP: Aminopeptidasa P
- DPPIV: Dipeptidil Peptidasa IV

Otras enzimas:

Aminopeptidasa N y Endopeptidasa

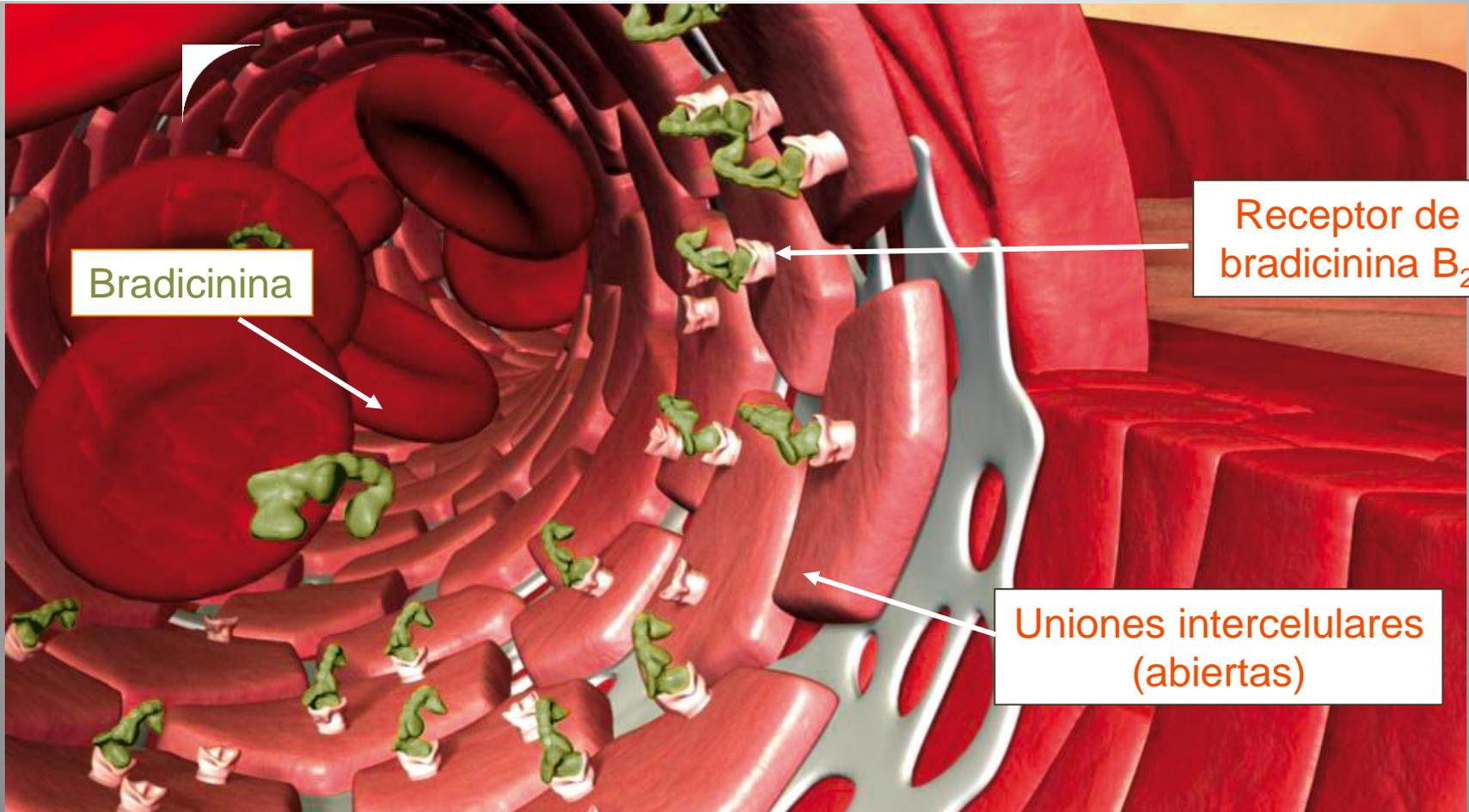
Bradicinina: el mediador clave

Vasos sanguíneos: estado normal



Bradicinina: el mediador clave

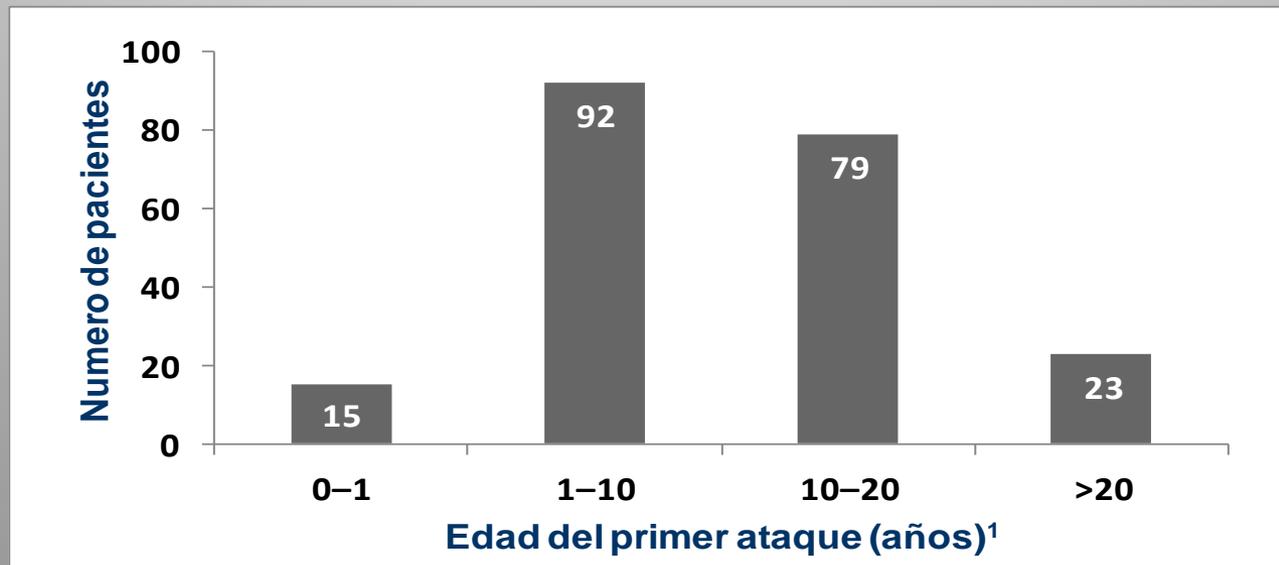
Vaso sanguíneo: durante un episodio de AEH



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 edad¹
- ✓ Un estudio retrospectivo mostró:
- ✓ Los síntomas generalmente aparecen durante la edad escolar o en la adolescencia.
- ✓ La media de edad suele ser 11.2 años¹
- ✓ El 51% de los pacientes (N=209) tienen síntomas a la edad de 10 años¹



Media de retraso en el diagnóstico: 10 to 22 años²

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

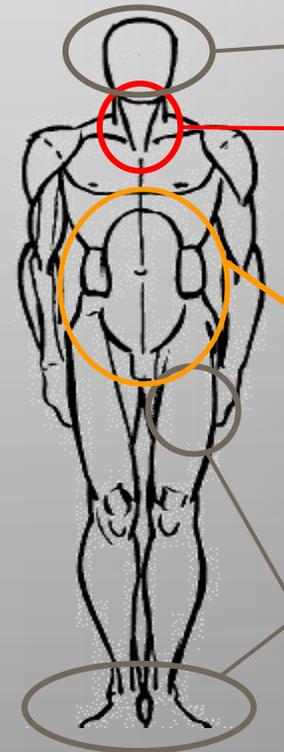


Cara



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

Sospecha de AE mediado por bradisinina 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 Bradisinina no se acompaña de urticaria, broncoespasmo ni signos de anafilaxia”

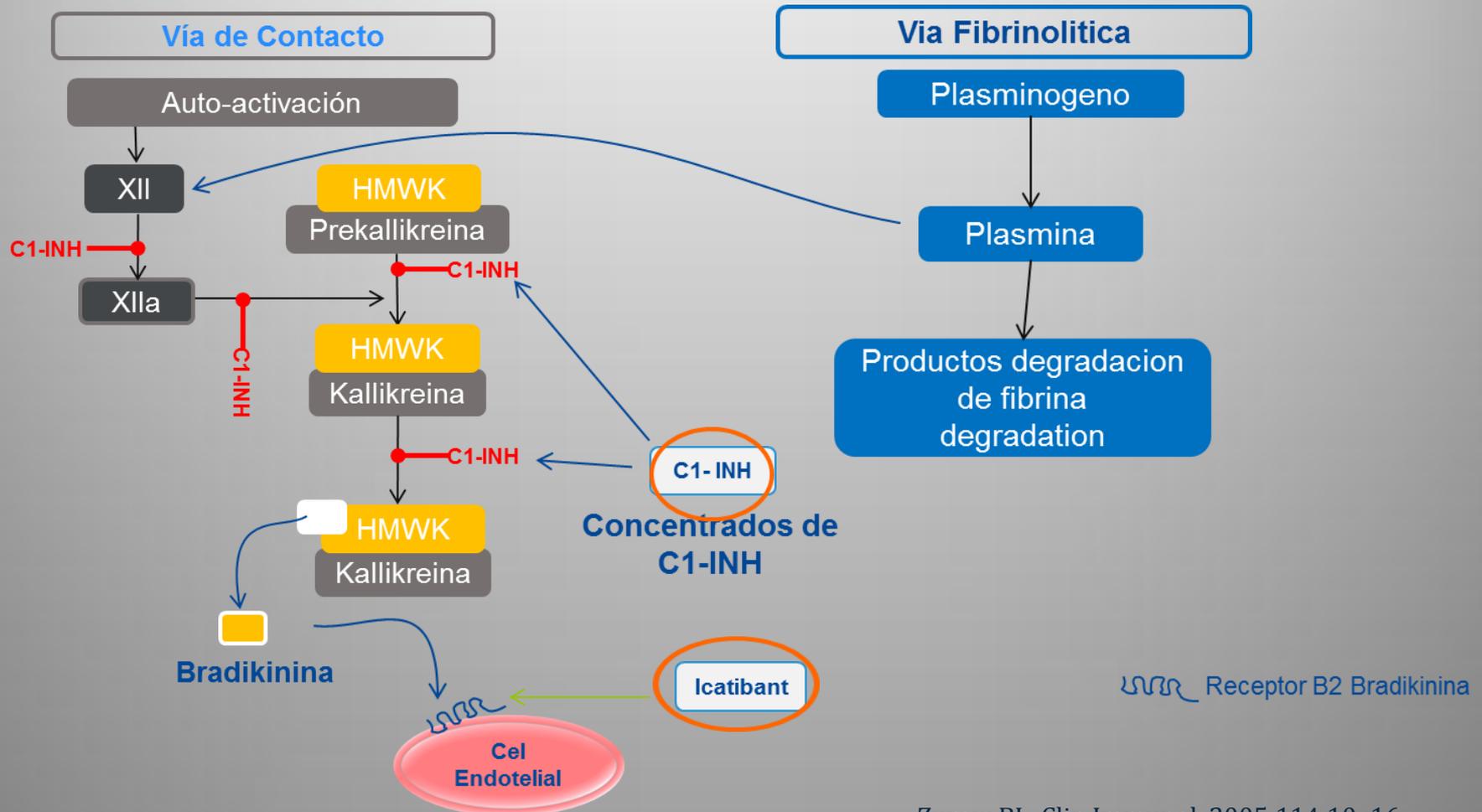
¿Como se podría diagnosticar en Urgencias?

- ✓ 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

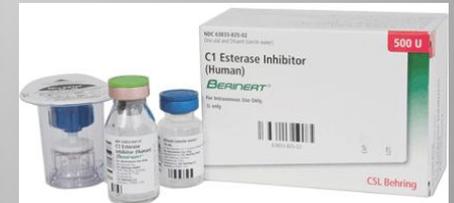
CONCENTRADOS DE C1 INH

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 Bradicininina

Dosis: 1 inyección de 30 mg.

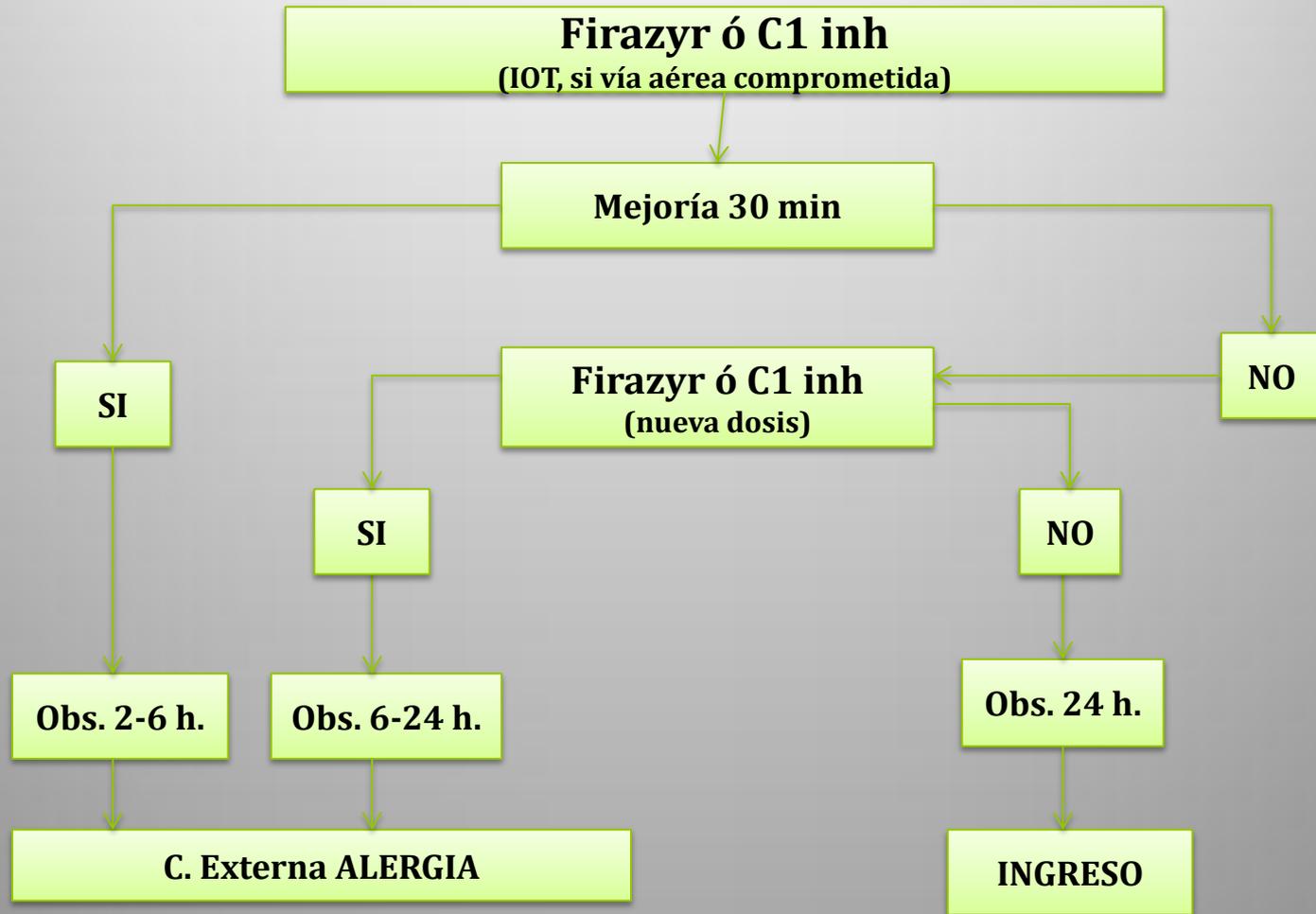
Administración subcutánea en zona abdominal

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

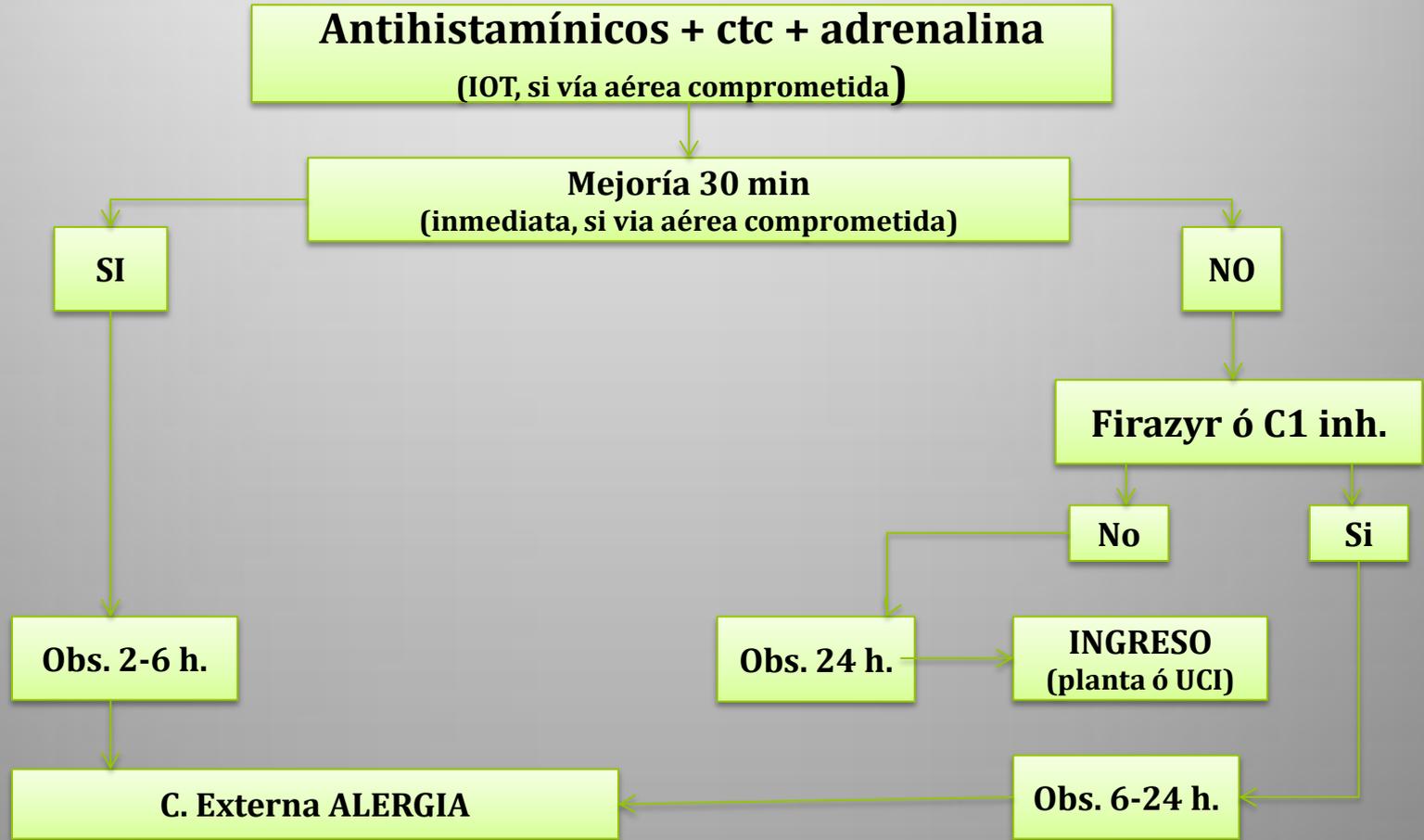
Precauciones: cardiopatía isquémica y ACV 15 días antes.



Guía para el manejo del AE bradicinérgico 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