



**ANGIOEDEMA:**  
*en la variedad está el gusto*



**LUZ MARINA CASTELLANOS RUIZ**  
**R3 ALERGOLOGÍA**  
**HGUA**

# CASO CLÍNICO

Paciente varón de 45 años que acude a CCEE de Alergología el 10/01/17 por episodios de **angioedema facial**, remitido por el servicio de Urgencias del HGUA.

- 1º hace 4 años, en domicilio, mientras hacía trabajos de carpintería. Infección respiratoria.
- 2º en Julio de 2016, en contexto de infección respiratoria y conjuntivitis. Había tomado Azitromicina VO y administrado Ciprofloxacino en colirio, **ninguno usado anteriormente**.
- Desde hace 4 años también, episodios de dolor abdominal de horas de evolución con cortejo vegetativo, no relacionados con la ingesta.

Refiere corizas exudativas a diario y en contacto con gatos, desde hace más de 10 años.

## AP/

- No RAMc. Trombocitopenia por AAS (diagnosticado en 2002).
- No enfermedades médicas de interés. Niega tratamiento habitual.
- **ANTECEDENTES ALERGOLÓGICOS:** Informático. Vive en Alicante, en piso, sin alfombras ni moquetas, sin manchas de humedad, sin animales. No alergias alimentarias. No antecedentes de angioedema en la familia.

# CASO CLÍNICO

## PC/

- Prick test: Gato 8 mm; DP (Dermatophagoides pteronyssi) 14 mm; DF (Dermatophagoides farinae) 11 mm; Gramíneas 7 mm. Histamina 7 mm.

## JC/

- Angioedema facial a estudio.
- Dolor abdominal inespecífico.
- Rinitis alérgica con sensibilización ácaros, gato y gramíneas.

## Plan/

- Tratamiento con antihistamínicos si precisa, según síntomas nasales.
- Se solicita analítica de sangre, con complemento.

# CASO CLÍNICO

Revisión el 06/03/17: No nuevos episodios.

PC/ Resultado de análisis de sangre:

- IgE total: **335 UI/mL**
- IgE específica a ácaros:
  - DP **23 KU/L**; DF **30 KU/L**
- Eosinófilos **8,9% (0,77 10e9/L)**
- Inmunoquímica:
  - C3 112 mg/dL (N 75.0 - 140.0)
  - **C4 < 1,7 mg/dL** (N 10.0 - 34.0)
  - **C1 esterasa inhibidor cuantitativo**  
**4,1 mg/dL** (N 18.0 - 34.0)
  - **C1q 1,8 mg/dL** (N 15.0 - 30.0)
  - **Complemento hemolítico total**  
**(CH50) < 5 Uds CAE** (N 80.0 - 160.0)



Hospital General  
Universitari d'Alacant

**JC/ Angioedema adquirido  
con déficit de C1-INH (AEA-  
C1-INH)**



Hospital General  
Universitari d'Alacant

- Antihistamínicos si precisa  
por rinitis
- **Danazol 200 mg/día**
- **IC urgente a Hematología.**



Hospital General  
Universitari d'Alacant

# CASO CLÍNICO

Revisión el 26/06/17: No nuevos episodios.

PC/

- **IC hematología: Gammapatía monoclonal de significado incierto.**

**JC/ ANGIOEDEMA ADQUIRIDO CON DÉFICIT DE C1-INH SECUNDARIO A GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO**

Plan/

- Continuar con Danazol 200 mg/día.
- Revisión en 6 meses con analítica y ecografía abdominal para control de la medicación prescrita.

# CASO CLÍNICO: BIBLIOGRAFÍA

**The Janus faces of acquired angioedema: C1-inhibitor deficiency, lymphoproliferation and autoimmunity.**

[Wu MA](#), [Castelli R](#).

## **Abstract**

Bradykinin, a potent vasoactive peptide, released from high molecular weight kininogen when it is cleaved by plasma kallikrein (a serine protease controlled by C1-INH), is the mediator of symptoms. **In total 46% of AAE patients carry an underlying hematological disorder including monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) or B cell malignancies.**

**Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship.**

[Castelli R](#)<sup>1</sup>, [Zanichelli A](#), [Cicardi M](#), [Cugno M](#).

## **Author information**

## **Abstract**

Angioedema due to the acquired deficiency of C1-inhibitor is a rare disease known as acquired angioedema (AAE), which was first described in a patient with high-grade lymphoma and is frequently associated with lymphoproliferative diseases, **including expansion of B cell clones producing anti-C1-INH autoantibodies, monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) and non-Hodgkin lymphoma (NHL).**

**Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency.**

[Castelli R](#), [Deliliers DL](#), [Zingale LC](#), [Pogliani EM](#), [Cicardi M](#).

## **Abstract**

We report 32 patients with acquired C1 inhibitor deficiency: **23 have anti C1-inhibitor autoantibodies; 13 have monoclonal gammopathies of unknown significance and 9 have non-Hodgkin's lymphoma.** Our series suggest that different forms of B cell disorders coexist and/or evolve into each other in acquired angioedema.

# ANGIOEDEMA

## CONCEPTO

- Inflamación localizada y autolimitada de los tejidos subcutáneos y/o submucosos
- Localizada en la dermis profunda, pueden afectar al tejido subcutáneo
- Aumento transitorio de la permeabilidad vascular secundaria a la liberación de mediadores vasoactivos como **histamina** o **bradicinina**
- Puede asociarse a urticaria (lesiones que afectan a la dermis superior)
- Puede ser doloroso (tirantez)



# ANGIOEDEMA

## CLASIFICACIÓN

- **POR ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS (HISTAMINA)**

- Alérgico: alimentos, fármacos, látex, veneno de himenópteros
- No alérgico
  - Liberación directa de mediadores mastocitarios (opiáceos, relajantes musculares, contrastes radiológicos)
  - Alteración del metabolismo de ácido araquidónico: AINEs
  - Causa inmunológica no IgE mediado: idiopático



- **POR GENERACIÓN DE BRADICININA**



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

# ANGIOEDEMA MEDIADO POR BRADICININA



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

# ANGIOEDEMA MEDIADO POR BK

## CLASIFICACIÓN

### ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)

- **Con déficit de C1-INH (AEH-C1-INH)**
  - **Tipo I (cuantitativo): 85%**
    - **25% mutaciones de novo**
  - Tipo II (cualitativo): 15%
- **Con C1- INH normal (AEH-nC1-INH):**
  - Con mutación en el gen F12 (AEH-FXII)
  - Sin mutación en el gen F12 (AEH-d)

### ANGIOEDEMA ADQUIRIDO (AEA)

- **Con déficit de C1-INH (AEA-C1-INH): procesos linfoproliferativos, neoplasias, enfermedad infecciosa o autoinmune**
- **Relacionado con IECA (AEA-IECA)**
- Relacionado con otros fármacos (ARA II, gliptinas, etc)
- Idiopático no histaminérgico

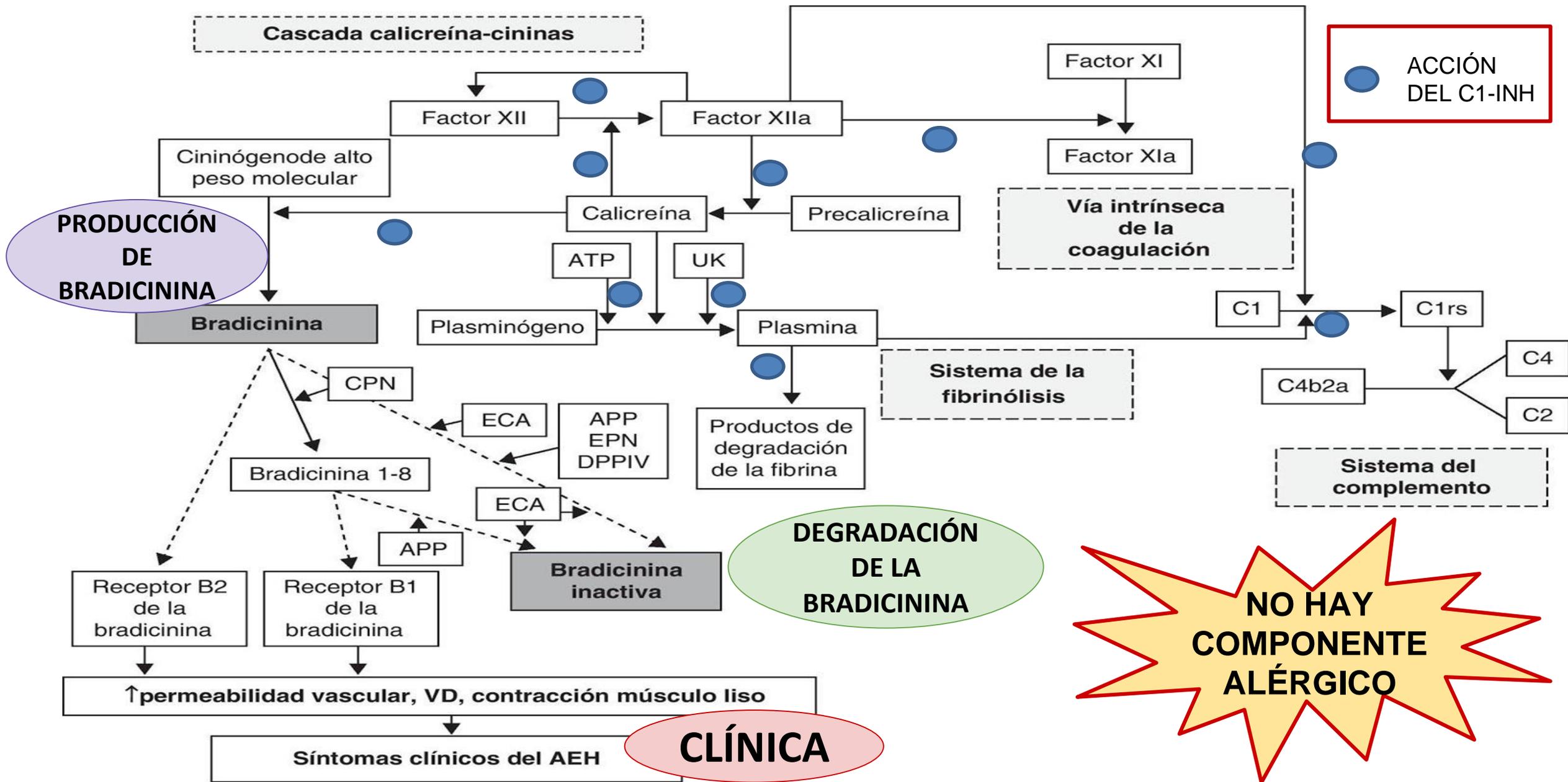
# C1-INH

- Es una glicoproteína de 478 aminoácidos
- Masa molecular es de 105 kD
- Forma parte de las serpinas, familia de los inhibidores de las proteasas séricas
- Se sintetiza en el hepatocito
- Regula:
  - **Actividad del complemento**
  - Vía intrínseca de la coagulación
  - Sistema de contacto (o sistema de generación de cininas)
  - Sistema de la fibrinolisis

## **SISTEMA DE COMPLEMENTO**

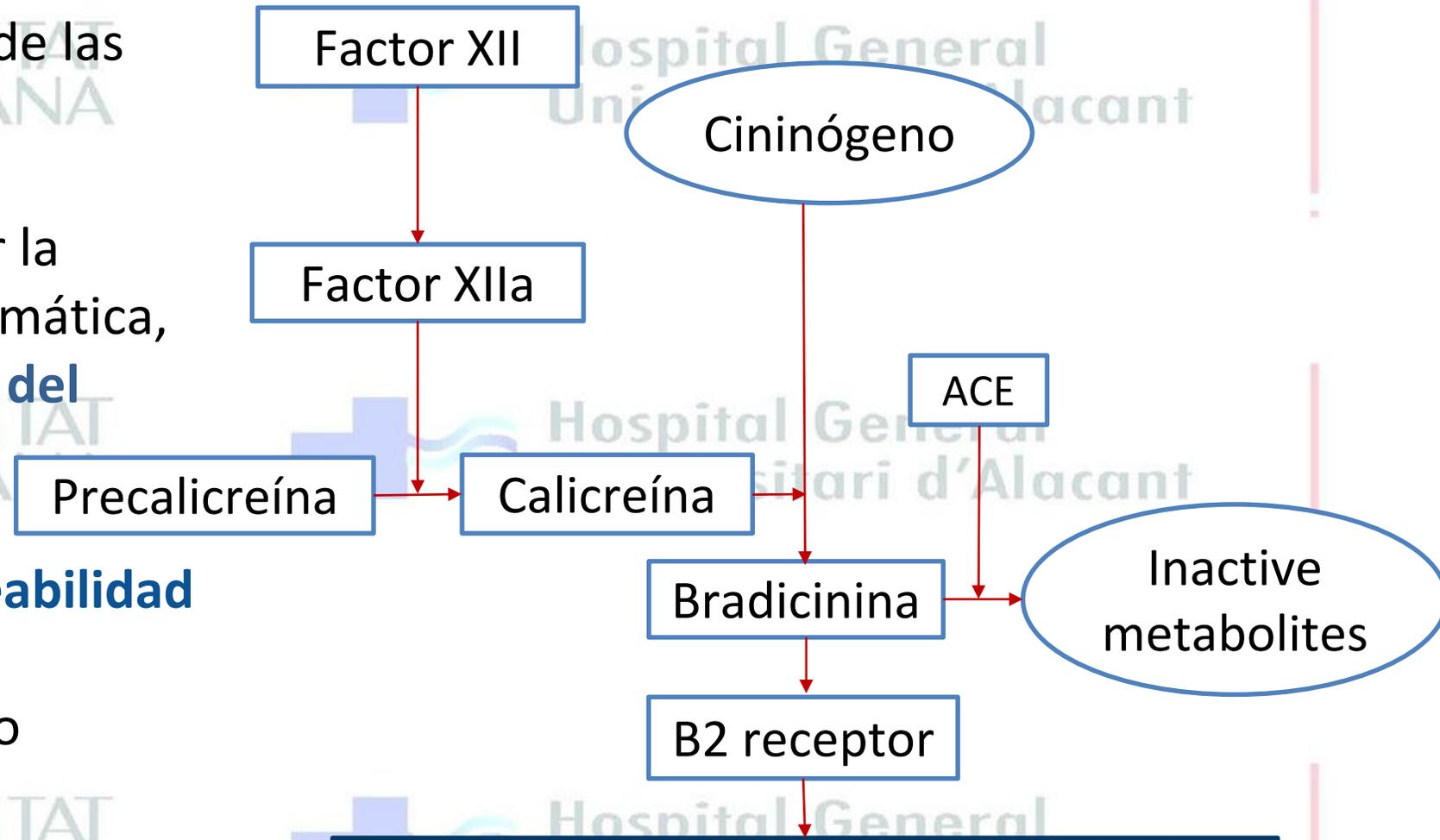
- Componente fundamental de la respuesta inmunitaria
- Conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas:
  - Potenciar la respuesta inflamatoria
  - Facilitar la fagocitosis
  - Dirigir la lisis de las células, incluyendo la apoptosis
- Está regulado por el **C1-INH**

# FISIOPATOLOGÍA



# ¿QUÉ ES LA BRADICININA (BK)?

- Nonapéptido de la familia de las cininas.
- Escisión del cininógeno por la acción de la Calicreína plasmática, resultante de la **activación del sistema del complemento**
- Está implicada en la **permeabilidad tisular** tras la unión a sus receptores B2 del endotelio vascular



# ACCIÓN DE LA BK

Dos receptores diferentes:

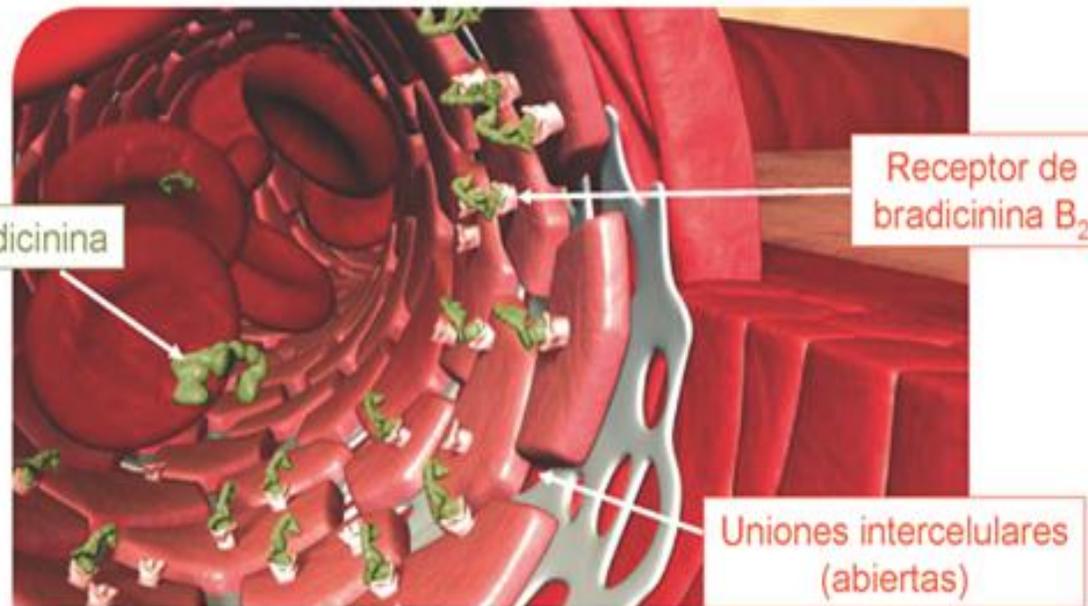
## El receptor clásico, receptor $B_2$ :

- Se expresa de forma constitutiva en casi todos los tejidos normales
- Liga selectivamente bradicinina y calidina
- Media la mayor parte de los efectos en ausencia de inflamación

## El receptor $B_1$ :

- Se expresa sólo como resultado de la lesión de los tejidos.
- Están en el músculo liso de vasos
- Son regulados en forma aditiva por la inflamación

Hospital General  
Universitari d'Alacant



Las concentraciones elevadas de bradicinina causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular al unirse la bradicinina a sus receptores  $B_2$ , lo que da lugar a la formación del edema

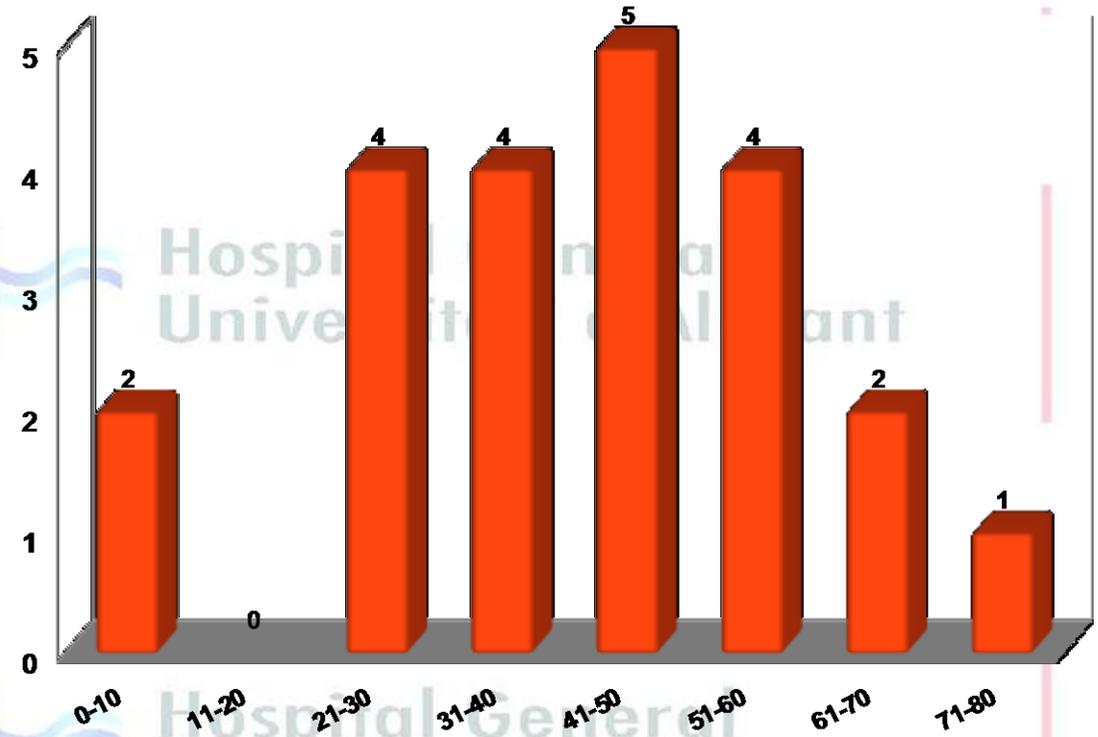
Universitari d'Alacant

# EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

## AEH-C1-INH

- Afecta 1:10,000-1:50,000 personas
- No diferencias entre razas y sexo (en mujeres más frecuentes las crisis y gravedad)
- España: prevalencia mínima 1,09/100.000 habitantes
- 15-30% mortalidad
- Enfermedad monogénica, SERPING (cromosoma 11)
- Herencia AD
  - Tipo I (85%): disminución de la síntesis de C1-INH
  - Tipo II (15%): C1-INH no funcional

## Angioedema Hereditario en Alicante: Distribución según grupo de Edad



Secciones de Alergia: H.G.U. de Alicante,  
La Vila Joiosa y Elda

# EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

## AEH-nC1-INH

- Prevalencia muy baja (menos de 300 casos publicados)
- Herencia AD
- 30% mutación del gen F12 que codifica el factor XII de la coagulación (cromosoma 5) (5q.53.3)
- En la gran mayoría no se han identificado causa genética (asociación con estrógenos)

## AEA-C1-INH

- Mucho menos frecuente (200 casos publicados)

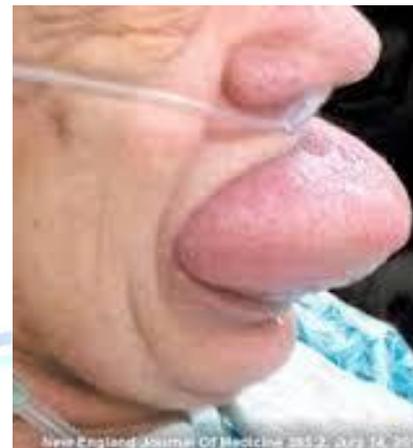
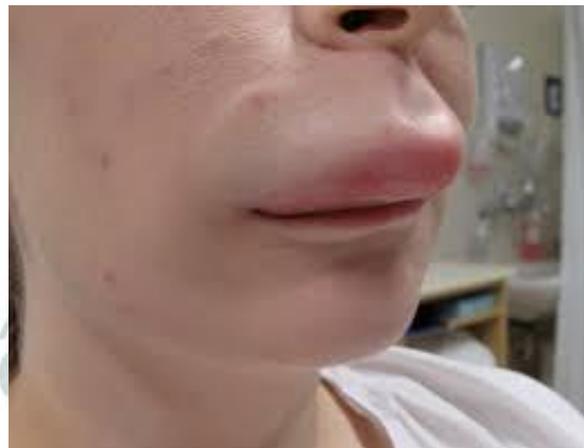
## AEA-IECA

- **Se estima que es el más frecuente debido al uso de IECAS en patologías prevalentes**
- Factores de riesgo: mujer, fumador, mayor de 65 años y raza negra (polimorfismos del gen APP)

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## PRESENTACIÓN DE ATAQUES RECIDIVANTES DE ANGIOEDEMA EN DIFERENTES LOCALIZACIONES

- **Cutáneo** (extremidades, cara, genitales, tronco y nalgas)
  - Es el más frecuente
  - Más frecuente en extremidades y región facial
  - **NO ASOCIADO A URTICARIA**



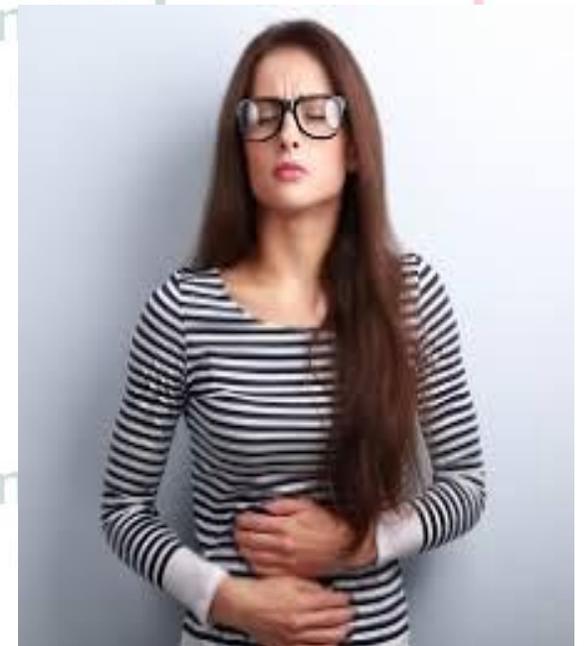
# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Tracto gastrointestinal**

- Entre el 70-93% de los pacientes con AEH-C1-INH
- Dolor abdominal tipo cólico acompañado de náuseas, vómitos, estreñimiento y episodios diarreicos
- Hipovolemia/shock hipovolémico
- Diagnóstico diferencial con **abdomen agudo**

- **Vía respiratoria superior (edema de glotis) u orofaríngeo**

- Condiciona la **gravedad** de la enfermedad



# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Habitualmente ataques en **una única localización**
- **Episodios autolimitados** con resolución espontánea en 48-72 horas
- **Instauración lenta** (intensidad máxima entre las 12-24 horas)
- En el 50% no se conocen **desencadenantes** claros de las crisis pero los traumatismos, el estrés, **infecciones** o factores hormonales son los más habituales
- Entre un 82-95% de los casos presentan **pródromos** (náuseas, dolor abdominal, cefalea, parestesias, síntomas pseudogripales, **eritema marginado**, etc.)



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

# SOSPECHA DIAGNÓSTICA



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

# SOSPECHA CLÍNICA

HISTORIA CLÍNICA

AE SIN URTICARIA

H. FAMILIAR

AE HEREDITARIO

EPISODIOS RECURRENTES

TOMA DE FÁRMACOS

ANTI-HTA (IECAS/ ARA II)

ADOS (GLIPTINAS)

SIN AP NI AF Y > 45 AÑOS

ANGIOEDEMA NO ADQUIRIDO, NO FARMACOLÓGICO



# SOSPECHA CLÍNICA

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



Hospital General  
Universitari d'Alacant

- Pruebas de laboratorio:
  - **ASO** que incluya:
    - **Determinación de C3 - C4 (se puede solicitar en urgencias)**
    - **Determinación cifras C1-INH sérico y su actividad funcional**
    - **Determinación C1q y CH50**
    - **Estudio genético (sección de genética)**
- Pruebas de imagen (afectación abdominal)



# ALGORITMO DIAGNÓSTICO

SOSPECHA DE AE MEDIADO POR BK

C4, C1 INH c, C1 INH f, C1q

C1 INH c N  
C1 INH f N  
C4 N

C1 INH c ↓  
C1 INH f ↓  
**C1q N**  
C4 ↓

C1 INH c N / ↓  
C1 INH f ↓  
**C1q N**  
C4 ↓

C1 INH c N / ↓  
C1 INH f ↓  
**C1q ↓**  
C4 ↓

C1 INH c N  
C1 INH f N  
C4 ↓

HC familiar  
+/- relación  
con  
estrógenos

Tratamiento  
con IECA/  
ARAII/  
Gliptinas

AEH- C1-INH  
tipo I

AEH-C1-INH  
tipo II

Sin historia  
familiar

Crioglobulinemia  
LES  
Déficit C4 congénito

Estudio genético mutación gen F12

AEA por  
fármacos

AEA-C1-INH

AEH-FXII

AEH-d (con  
historia familiar)

AE idiopático no  
histaminérgico  
(AEA-InH)

Considerar comorbilidad:  
**Enfermedad linfoproliferativa;**  
enfermedad autoinmune; infección  
Solicitar Ac anti C1-INH

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: AE MEDIADO POR BK VS HISTAMINA

CARACTERÍSTICAS	AE MEDIADO POR BK	AE MEDIADO POR HISTAMINA
Características clínicas	No eritematoso ni pruriginoso	Eritematoso y pruriginoso
Tiempo de desarrollo	Lento	Rápido
Duración	48-96 horas (hasta 5 días)	24-48 horas
Presencia de rash cutáneo	<ul style="list-style-type: none"><li>• SIN URTICARIA</li><li>• A veces eritema marginado</li></ul>	Asociado frecuentemente a urticaria
Historia personal o familiar	Frecuente en AEH (25% mutaciones de novo)	Frecuente historia de atopia
Desencadenantes	Infecciones, traumatismos, intervenciones, estrés, IECA, estrógenos endógenos o exógenos	Alimentos, fármacos, veneno de himenópteros, látex, Anisakis, contrastes iodados o estímulos físicos
Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"><li>• No responden a corticoides, antihistámnicos ni adrenalina</li><li>• Responden a C1-INH, acetato de icatiban o escalantida</li></ul>	Responden a corticoides, antihistámnicos y adrenalina a dosis adecuadas.



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

# TRATAMIENTO



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

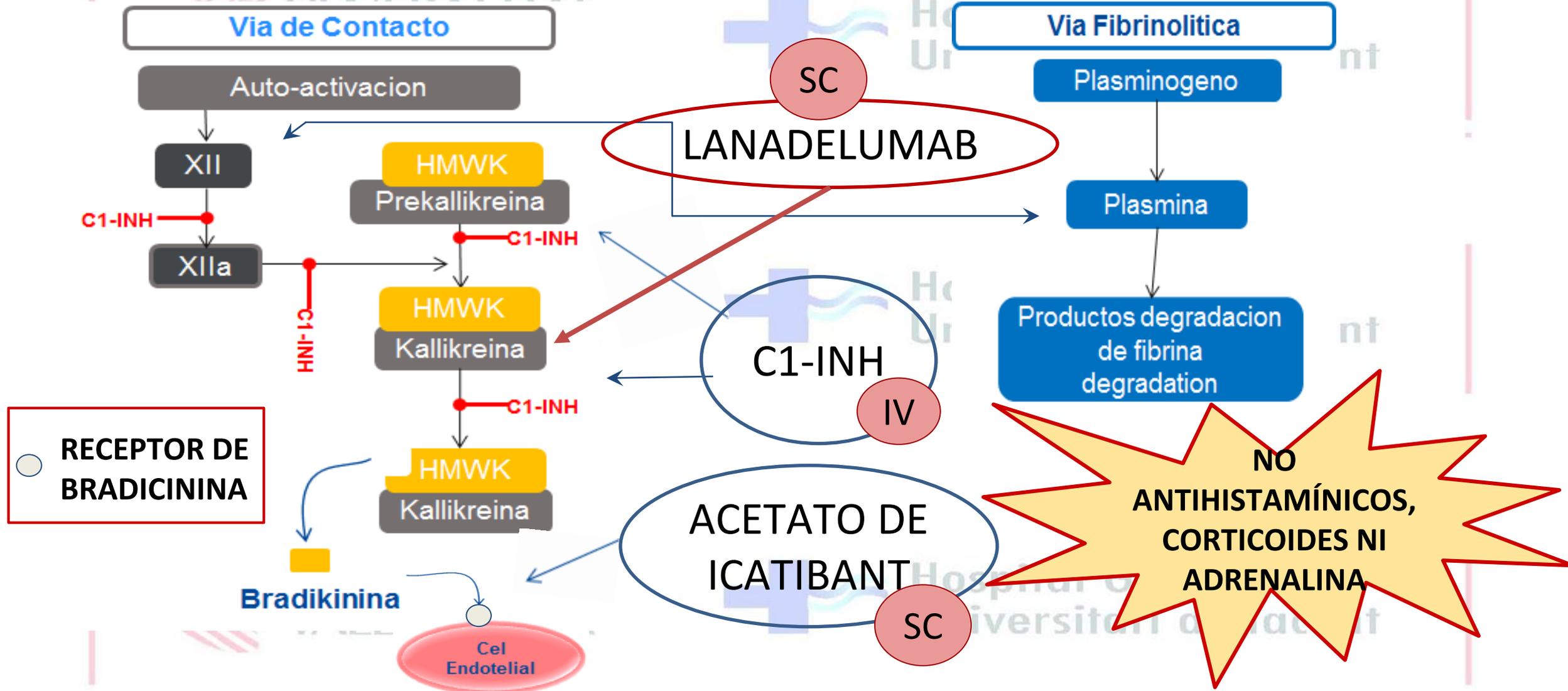
# TRATAMIENTO DE CRISIS AGUDA DE AE MEDIADO POR BK

**DECÚBITO SUPINO CON PIERNAS ELEVADAS  
VALORAR PERMEABILIDAD DE LA VÍA AÉREA, RESPIRACIÓN,  
ESTADO CARDIOCIRCULATORIO (ABCDE)**

- Valorar intubación, traqueotomía, o cricotirotomía. ventilación mecánica si estridor marcado o parada respiratoria
- Iniciar soporte vital

- Estabiliza vía aérea
- Administrar O2 al 100% alto flujo.
- Asegurar accesos venosos de grueso calibre
- Reposición de fluidos
- Monitorización continua: FC, TA, Sat O2, Diuresis

# TRATAMIENTO DE CRISIS AGUDA DE AE MEDIADO POR BK



# TRATAMIENTO: PCP

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS INDICADA
Concentrado plásmatico de C1-INH	Berinert	Reposición de C1 inhibidor	IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1.000 U</li><li>• 1-6 h antes</li></ul>
Concentrado plásmatico de C1-INH	Cinryze	Reposición de C1 inhibidor	IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1.000 U</li><li>• 1-24 h antes</li></ul>
Plasma fresco congelado		Reposición de C1 inhibidor	IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 U (400 ml)</li><li>• 1 h antes</li></ul>
Danazol	Danatrol	Aumento de síntesis hepática de C1 inhibidor	Oral	<ul style="list-style-type: none"><li>• 400-600 mg/ día</li><li>• 5 días antes - 2 días después (2 -3 tomas)</li></ul>
Estanozolol	Winstrol	Aumento de síntesis hepática de C1 inhibidor	Oral	<ul style="list-style-type: none"><li>• 4-6 mg/ día</li><li>• 5 días antes - 3 días después (2 -3 tomas)</li></ul>
Ácido tranexámico	Amchafibrim	Actividad antiplasmina y antiplasminógeno	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral</li><li>• IV</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 75 mg/kg/día</li><li>• 5 días antes - 2 días después (2 -3 tomas)</li></ul>

**SE ACONDEJA NO SOBREPASAR LAS 6 HORAS ANTES DEL PROCEDIMIENTO**

# TRATAMIENTO: PLP

**AEH-C1-INH**

## ANDRÓGENOS ATENUADOS

**DANAZOL:** DI: 400 mg/día; DM: máximo 400 mg

**ESTANOZOLOL:** DI: 6-12 mg/día; DM: máximo 2 mg/día

DI: Dosis inicial

DM: Dosis máxima

DME: Dosis mínima eficaz

Seguimiento estrecho cada 1-2 meses hasta DME y luego cada 6 meses

No mejora

Efectos secundarios

**C1-INH:** 1.000 U cada 3-4 días

EMBARAZO  
Y  
LACTANCIA

Si contraindicación de antifibrinolíticos

**ANTIFIBRINOLÍTICOS:** **EN NIÑOS**  
**AC. TRANEXÁMICO:** 1.000-3.000 U mg/ día  
**AC. ÉPSILON AMINO CAPROICO:** 1 g/ 6-8 h

Seguimiento estrecho hasta DME y luego cada 6 meses

Seguimiento estrecho hasta DME y luego cada 6 meses

No mejoría

# TRATAMIENTO: PLP

## AEH-nC1-INH:

- Evitar ACO (evitar fármacos estrogénicos).
- No existen fármacos específicos ni recomendaciones firmes.

## AEA-C1-INH:

- Tratamiento de la enfermedad de base, si es posible.
- Andrógenos atenuados o AF.

## AEA-IECA O POR OTROS FÁRMACOS:

- Retirada del fármaco sospechoso



**FUERA DE  
FICHA  
TÉCNICA**

## INDICACIONES DE TRATAMIENTO (INDIVIDUALIZADO):

- Periodicidad de los ataques, de la localización y de su progresión
- No control de los ataques agudos con tratamiento de rescate
- Uso elevado de recursos sanitarios

# CASO CLÍNICO

## TRATAMIENTO

- Se decide administrar tratamiento con andrógenos atenuados

## RECOMENDACIONES

- Vida normal
- Controles periódicos por Alergología con ASO y ecografía abdominal
- Controles periódicos por Hematología de su enfermedad de base
- Educación del paciente sobre los factores desencadenantes
- Posibilidad de ajustar el tratamiento en casos de nuevos episodios
- Evitar los IECA, ARA II y Gliptinas

# CONCLUSIONES

El **angioedema** es una patología fácilmente reconocible, bien clasificada y con una presentación clínica muy variada, por lo que es imprescindible una correcta historia clínica

Dentro del **angioedema mediado por bradicinina**:

- **Poco prevalente**
- La causa más frecuente es la farmacológica (**IECAS**, ARA II, Gliptinas)
- **No se relacionan con urticaria**
- No es eficaz el tratamiento con **antihistamínicos, corticoides y adrenalina.**
- El tratamiento de la **fase aguda** se realiza con **concentrado de C1-inhibidor** o con **acetato de Icatibant**, previa estabilización del paciente
- La **PCP** se indica previo a situaciones que puedan desencadenar un episodio
- El **tratamiento a largo plazo** debe individualizarse



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant

**GRACIAS POR VUESTRA  
ATENCIÓN**



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant



GENERALITAT  
VALENCIANA



Hospital General  
Universitari d'Alacant



**Se ruega a los asistentes máxima puntualidad  
(hora de inicio 8:30 h am)**

*La entrada continua de personas una vez iniciada la sesión provoca distorsión al ponente y al público en general. **Muchas Gracias**"*



Comisión Docencia  
Hospital General Universitario de Alicante

