

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

Carrera de Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Sede: Hospital Dalmacio Vélez Sarsfield

Directora: Dra. Ana Marta Koatz
Subdirector: Dr. Luis Daniel Berrutti

Monografía:

TÍTULO

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

ALUMNO: DRA. MARIA PAMELA DI MARCO

Año 2012

RESUMEN:

Angioedema es una causa frecuente de consulta con el especialista en Alergia e Inmunología. Una minoría de los pacientes con angioedema representa un desafío diagnóstico y terapéutico. La falla en la identificación de las más inusuales causas de angioedema puede poner al paciente en una situación de riesgo para su vida. Éste es el caso del Angioedema Hereditario (AEH). Los recientes avances en el conocimiento de su fisiopatología serán presentados en este escrito así como también algoritmos diagnóstico y terapéutico incluyendo los nuevos tratamientos existentes. Un análisis de las características de una población de pacientes con AEH revela los desafíos que aún quedan por recorrer en Argentina.

Palabras clave: angioedema hereditario, C1 inhibidor, ataques de angioedema

INTRODUCCION:

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara (incidencia de 1:10.000 a 1:50.000 habitantes) de transmisión autosómica dominante, que se produce en su forma clásica por deficiencia o disfunción del C1 inhibidor (C1-INH). Ha sido descrito en todas las etnias afectando a ambos sexos por igual (1-4). El C1-INH es un inhibidor de esterasas serínicas que inactiva a diferentes proteasas regulando así diferentes pasajes pro-inflamatorios. En la deficiencia del C1-INH se produce la desregulación de estas cascadas proteolíticas y la generación de productos vasoactivos. Datos recientes sugieren que la bradiquinina, producida como consecuencia de la acción descontrolada de la calicreína, vía su interacción con el receptor de bradiquinina tipo 2 (BR-2) es el mediador químico más importante en los ataques de angioedema (5-9).

El AEH se caracteriza por episodios recurrentes y autolimitados de angioedema sin urticaria ni prurito que afectan principalmente la piel, el tracto gastrointestinal y la vía aérea superior.

El angioedema hereditario clásico se diagnostica por anomalías específicas en proteínas del complemento en el entorno de una historia clínica sugestiva de angioedema episódico sin urticaria (FIGURA 2). Las indicaciones para el screening de AEH incluyen angioedema recurrente sin urticaria, episodios de dolor abdominal recurrente inexplicado en pacientes que también tienen ataques cutáneos, una historia familiar de angioedema, un episodio de angioedema laríngeo inexplicado y/o niveles bajos de C4.

La variante tipo I con niveles antigénicos y funcionales bajos de C1-INH plasmático representa el 85% de los casos y la tipo II con nivel antigénico normal o alto de C1-INH pero funcionalmente deficiente en el 15% restante (4, 10).

Se han notificado más de 150 mutaciones en el gen del C1-INH responsables de estas alteraciones (5, 11).

El AEH tipo III se caracteriza por una clínica idéntica a los AEH clásicos, tiene historia familiar positiva para angioedema recurrente sin urticaria pero los estudios del complemento son normales (C1 INH antigénico, funcional y C4) aun durante los ataques. Uno de los defectos genéticos relacionados con este tipo de AEH sería una alteración del gen que codifica para el Factor XII pero no está presente en todos los casos.

El compromiso cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, no pruriginoso, que compromete con mayor frecuencia extremidades, cara y genitales. Las zonas afectadas están habitualmente doloridas y tensas con afectación considerable del movimiento (1-3). El compromiso de la mucosa gastrointestinal produce un abdomen agudo médico con dolor intenso, náuseas, vómitos, diarrea, peritonismo y síntomas de hipovolemia (1-3,12). Finalmente, el compromiso faríngeo y/o laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución, y obstrucción de la vía aérea superior que puede poner en peligro la vida causando la muerte por asfixia (1-3, 13, 14, 82). Aunque el edema es auto limitado, el compromiso laríngeo puede causar una asfixia fatal y sin tratamiento solía estar asociado a una mortalidad cercana al 30 % secundaria a edema laríngeo.

El angioedema hereditario se caracteriza por su falta de respuesta al tratamiento para otros tipos de angioedema, incluyendo antihistamínicos, corticoides y adrenalina. Los tratamientos que son efectivos son los que reemplazan al C1 inhibidor (concentrado de C1 inhibidor humano, C1 inhibidor recombinante o plasma fresco como fuente de C1 INH) (4, 5, 15, 16), los que incrementan su síntesis hepática (administración de andrógenos) o los que bloquean la formación de bradiquinina o su unión al receptor (antagonista de la bradiquinina en su unión con el receptor tipo 2 (BR-2) icatibant o el inhibidor de la calicreína Ecallantide) (4, 5, 15-17).

El análisis de las características epidemiológicas y clínicas en una serie de 58 pacientes en Argentina mostró 53 (91%) con diagnóstico de AEH tipo I y 5 (9%) con tipo II. La edad media al inicio fue de 10.8 ± 9.5 años (0.1 a 59) y de 25.8 ± 16.2 años (2 a 77) en el momento del diagnóstico, con un retraso diagnóstico de 15.3 ± 14.3 años. Veintisiete (46.5%) nunca utilizaron medicación preventiva para la enfermedad y 17 (29%) recibieron danazol en diferentes dosis por diferentes periodos de tiempo. Durante los ataques, 15 (26%) pacientes recibieron C1

inhibidor endovenoso alguna vez, 7 (12%) recibieron plasma fresco y 40 (69%) tratamiento sintomático. Analizando 20 troncos familiares se identificaron 205 individuos en riesgo de heredar la enfermedad, 109 (53%) de ellos con síntomas o diagnóstico AEH. El total de individuos con síntomas de AEH fue de 145, de los cuales 19 (13%) murieron por asfixia. En muchos casos la muerte de un familiar por asfixia llevó al diagnóstico en el resto de los miembros de esa familia, no habiendo ningún caso de muerte post-diagnóstico 83.

OBJETIVO:

El objetivo de este estudio fue describir los avances en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento del Angioedema Hereditario (AEH) y describir las características clínicas y epidemiológicas de una población de pacientes con AEH para evidenciar la necesidad de disminuir la demora diagnóstica y de optimizar el tratamiento de los pacientes en Argentina.

DESARROLLO:

Definición de Angioedema: El término Angioedema se refiere a la tumefacción localizada y transitoria de las capas más profundas de la piel o las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores o del tracto gastrointestinal.

Entidades que se parecen al Angioedema:

- Celulitis facial
- Síndrome de la vena cava inferior
- Enfermedad ocular tiroidea
- Blefarochalasis
- Amiloidosis sistémica
- Edema dependiente
- Edema relacionado con hipoproteinemia
- Enfermedad de Crohn
- Fascitis eosinofílica
- Edema agudo de escroto idiopático
- Quemaduras
- Infecciones (virales, parasitarias)

Para el diagnóstico de angioedema es útil su clasificación según posible etiología:

Clasificación de Angioedema:

- 1) Alérgico
- 2) Relacionado con drogas (ACEinh, AINEs, Salicilatos)
- 3) Deficiencias del C1 inhibidor (HAE, Angioedema adquirido)
- 4) Idiopático
- 5) Raras causas de angioedema (Enfermedad tiroidea autoinmune, Enfermedades del tejido conectivo (LES, urticaria/vasculitis), Síndromes de Gleich, de Clarkson y de NERDS) 18.

Indicaciones para el screening de AEH: Las indicaciones para el screening de trastornos del C1-inh incluyen la presencia de uno o más de los siguientes 19:

- Angioedema recurrentes sin urticaria (FIGURA 2)
- Episodios recurrentes de dolor abdominal cólico auto limitado y sin explicación aparente
- Historia familiar de angioedema
- Edema laríngeo sin explicación (incluso un solo episodio)
- Niveles de C4 bajos, especialmente durante el ataque de angioedema

Test de screening iniciales: Se recomienda como test para screening inicial medir C4 (es el sustrato natural para la C1 esterasa), C1-INH antigénico y C1-INH funcional. Un C4 normal no excluye el diagnóstico de AEH 19, 43, 44, 54.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH):

EPIDEMIOLOGIA: La prevalencia del AEH está estimada en 1 individuo cada 50.000, con rangos que van desde 1:10.000 a 1:50.000 no se conocen diferencias en la prevalencia entre grupos étnicos. Afecta a mujeres y a hombres por igual 1-4. Se lo diagnostica más frecuentemente en la segunda y tercera década de la vida aunque los síntomas muchas veces comienzan antes.

PATOGENESIS (FIGURA 1.1):

El C1 INH es un inhibidor de esterasas serínicas que inactiva a diferentes proteasas regulando así diferentes pasajes pro-inflamatorios. Sus principales blancos son las proteasas del complemento C1r y C1s activados y MASP2; las proteasas del sistema de la coagulación, factores XIa y XIIa; y la proteasa del sistema de contacto, la calicreína. En la deficiencia del C1 INH se produce la desregulación de estas cascadas proteolíticas y la generación de péptidos vasoactivos (20). La bradiquinina, producida como consecuencia de la acción

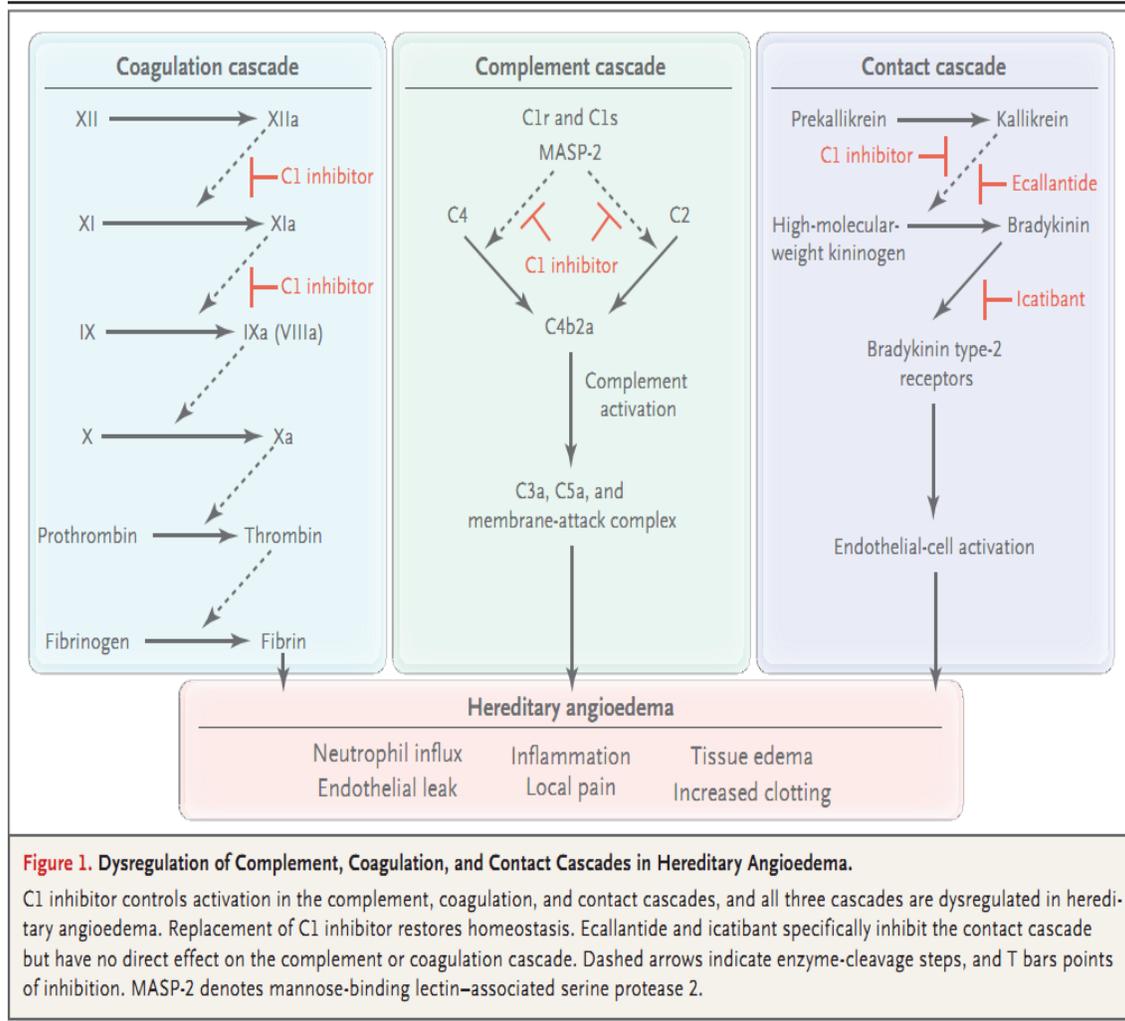
descontrolada de la calicreína, vía su interacción con el BR-2 es el mediador químico más importante de los ataques de angioedema (21-23). El C1 INH es crítico en dos de las cascadas del complemento: la clásica y la de las lectinas 30. En la clásica inhibe a C1r y C1s activados causando su disociación de C1 (FIGURA 1.2). De esta manera, en condiciones normales, el C1INH previene la activación inapropiada o excesiva de la vía clásica por los complejos antígeno-anticuerpo.

Por lo tanto un exceso de bradiquinina (potente péptido vasodilatador) subyace en la patogénesis del AEH (21, 24-26). Los niveles plasmáticos de bradiquinina durante los ataques de AEH demostraron ser siete veces mayores a los normales (26). La histamina y otros mediadores mastocitarios no están directamente involucrados, lo que explica la falta de respuesta a los antihistamínicos y las diferencias entre este tipo de angioedema y aquel asociado a urticaria.

Los eventos moleculares iniciales en la generación de un ataque son poco claros se cree que un mecanismo principal sería la activación del factor de la coagulación XII posiblemente a través de fosfolípidos liberados desde células dañadas (27).

Un mecanismo independiente del factor XII podría estar dado por las células endoteliales que, generando calicreína, catalizarían el pasaje de cininogeno de alto peso molecular (HK) a bradiquinina (9, 28, 29). Este último mecanismo podría requerir de la presencia de proteínas de shock térmico generados durante el stress celular.

FIGURA 1.1: Desregulación de las cascadas del complemento, coagulación y contacto en el Angioedema Hereditario



Morgan B.P., HAE- Therapies Old and New, n engl j med 2010, 363; 6

Considero que, si el texto de la monografía está en castellano, las figuras y los gráficos también deben estarlo tenes razon si quieres sacalo porque esta explicado...

FIGURA 1.2: Estructura del C1

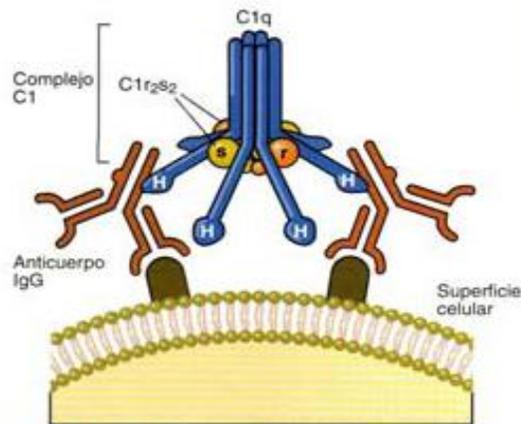


FIGURA 14-9 Estructura de C1. C1q está formado por seis subunidades idénticas dispuestas en forma de un núcleo central con brazos radiales que se proyectan de forma asimétrica. Las cabezas globulares en los extremos de estos brazos, denominadas H, son las regiones de contacto con las inmunoglobulinas. C1r y C1s forman un tetrámero compuesto de dos moléculas de C1r y dos de C1s. Los extremos de C1r y C1s contienen las regiones catalíticas de estas proteínas. Un tetrámero C1r₂s₂ envuelve los brazos radiales de los complejos C1q de forma que se yuxtaponen a las regiones catalíticas de C1r y C1s.

Libro Abbas, 6ta edición, página 334

Un modelo animal de AEH fue recreado en un ratón modificado por ingeniería genética (8). Se vio que los ratones carecían de enfermedad clínicamente significativa, sin presencia de ataques espontáneos a pesar de una profunda deficiencia en el C1-INH debida a un defecto genético homocigoto. Experimentalmente se pudo inducir un aumento menor, localizado, de la permeabilidad vascular con la aplicación local de un irritante (aceite mostaza) a la piel del animal. Este aumento de la permeabilidad pudo ser revertido dándole C1-INH o bloqueando la calicreína o la bradiquinina.

SUBTIPOS Y GENÉTICA:

Clásicamente dos subtipos de AEH han sido definidos (3).

AEH Tipo I: El tipo I corresponde al 85 % de los troncos familiares y está caracterizado por bajos niveles de un C1-INH funcional. En los test de laboratorio los niveles de proteína (antigénica) y funcional están los dos bajos, y el

rango oscila desde indetectable a menos del 30 % del normal en la mayoría de los pacientes, aunque los niveles pueden ocasionalmente estar entre el 30 y el 50 % del normal. Estos decrementos entonces, suelen ser más bajos de los que se esperarían con un alelo normal intacto. Para explicar esto se propuso un catabolismo basal aumentado o una producción disminuida del alelo normal (31).

AEH tipo II. Resulta de la presencia de una proteína disfuncional de C1-INH, la cual está presente en cantidades normales o aumentadas. En los test los niveles funcionales son bajos como en el tipo I pero con niveles de proteínas normales o aumentadas. Los niveles de proteína pueden estar elevados pero el inhibidor defectuoso está incapacitado para formar complejos con proteasas, resultando en un aumento de su vida media en plasma.

El gen para C1-INH mapea en el brazo largo del cromosoma (11). Más de 150 mutaciones fueron reportadas en pacientes no relacionados entre sí, con AEH tipo I o tipo II. El defecto más común son las mutaciones de un solo par de bases que pueden ocurrir a todo lo largo del gen. **Rearreglos** genéticos mayores incluyen deleciones parciales del gen y duplicaciones que corresponden al 20 % de los defectos genéticos. Aproximadamente un 25 % de los casos resulta de nuevas mutaciones 32, 33. Se hereda en forma autosómica dominante y los pacientes afectados son heterocigotos con un gen anormal. Solo una familia consanguínea homocigota fue reportada. La deficiencia del C1-INH no resulta en síntomas de angioedema en todos los pacientes afectados. Un estudio español mostro que algunos miembros de las familias afectadas pueden ser portadores del defecto

genético y nunca presentaron síntomas. Entonces la deficiencia de C1-INH puede ser asintomática en algunos individuos (<10 %) (3).

AEH tipo III o angioedema hereditario con C1-INH normal: Es el tercer tipo de AEH que ha sido descrito. En el mismo el estudio del complemento es normal incluyendo el nivel de C1-INH antigénico y funcional, así como del C4. Los pacientes se manifiestan con una clínica similar a la del AEH, aunque el edema facial y aislado de la lengua es más comúnmente observado y la enfermedad se vuelve más activa en la edad adulta que en la pubertad. El desorden es familiar y ocurre más frecuentemente en mujeres que en hombres. El término estrógeno dependiente o asociado a estrógenos fue utilizado antes de que se hubieran identificado pacientes masculinos (34), pero ambos sexos pueden ser sintomáticos.

En un grupo de familias se detectó una mutación que afecta al gen del Factor XII de la coagulación. Asimismo fueron reportados polimorfismos en los genes que codifican para la aminopeptidasa P y la enzima convertidora de la angiotensina que son dos enzimas que degradan la bradiquinina. El tratamiento es el mismo que para el tipo I y II de AEH aunque los datos al respecto son limitados. La progesterona puede ser de ayuda para prevenir ataques en algunos pacientes (35, 36).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Edad de Comienzo: la edad de comienzo de los ataques es variable habiéndose informado de algunos ataques perinatales (83). Ataques a repetición en niños preadolescentes son poco frecuentes. Sin embargo el 40 % de los pacientes

experimenta su primer ataque antes de los 5 años y el 75 % antes de los 15 años. Así, para la mayoría de los pacientes, la enfermedad se presenta por primera vez en la infancia y en la adolescencia pero se la suele reconocer en retrospectiva, sobre todo si no hay antecedentes familiares. La frecuencia de los ataques usualmente aumenta luego de la pubertad (1-3, 5).

Características generales: Los ataques afectan más frecuentemente tres localizaciones anatómicas: la piel (ataques cutáneos), el tracto gastrointestinal (ataques gastrointestinales) y la vía aérea superior (ataques laríngeos). (1-3, 5, 37). Formas inusuales de ataques incluyen edema episódico de la vejiga y la uretra, pecho cerrado o con dolor, induración muscular circunscripta y cólico renal. Muchos ataques involucran un solo sitio por vez aunque no son infrecuentes los ataques combinados. El ataque puede ser precedido varias horas antes por cambios del humor o cansancio u otros síntomas prodrómicos. Puede haber cambios cutáneos como pródromo de un ataque cutáneo o gastrointestinal. Los cambios cutáneos pueden ser cambios en la coloración con aspecto serpiginoso, moteado o eritematosa que puede parecerse al eritema marginado. Una serie demuestra estos cambios en el 26 % de los pacientes. Estos síntomas prodrómicos pueden ser utilizados para regular el tratamiento preventivo de los ataques 38. Los ataques son siempre autolimitados, de dos a cuatro días de duración dependiendo de la localización y oscilan en su severidad entre un edema cutáneo incómodo hasta un edema laríngeo que pone en riesgo la vida. Aproximadamente el 50 % de los pacientes presentan las tres manifestaciones en el curso de sus vidas.

La frecuencia de los ataques puede ser desde semanal a uno o dos episodios al año. Sin tratamiento, los pacientes con ataques frecuentes pueden perder entre 100 y 150 días de trabajo por año. Pocos permanecen asintomáticos y se diagnostica la enfermedad sólo como resultado de un screening familiar.

La severidad de la enfermedad difiere marcadamente entre los distintos miembros de una familia, a pesar de que la mutación sea la misma (39). Los factores que determinan la severidad son desconocidos.

Ataques cutáneos: Los ataques cutáneos son frecuentes y temporariamente desfigurantes, aunque en general no son peligrosos. Las zonas más afectadas son las extremidades, la cara y los genitales aunque cualquier otro sitio puede estar involucrado. El edema no deja fovea y raramente es doloroso. Comienza con un cosquilleo en la piel e irritación seguido de edema y sensación de tirantes en el curso de dos a tres horas. Crece en las primeras 24 hs y disminuye gradualmente en las próximas 48 a 72 horas. El edema puede durar hasta 5 días en algunos pacientes.

Ataques laríngeos: Los ataques laríngeos pueden ocurrir aisladamente o en asociación con edema de labios, lengua, úvula y paladar blando. El edema laríngeo ocurre en la mitad de todos los pacientes a lo largo de sus vidas; sin embargo solo un pequeño porcentaje experimenta episodios recurrentes y representaron el 1 % de todos los episodios de angioedema (39).

Los ataques laríngeos son menos frecuentes luego de los 45 años. Una extracción dentaria o cirugía bucal son los gatillos habituales. Los edemas laríngeos se desarrollan en 7 horas promedio. Sin embargo, hay informes de ataques laríngeos

fulminantes aún como forma de presentación de la enfermedad. Aunque cada ataque laríngeo posee el potencial de volverse amenazante para la vida la mayoría se resuelve antes de que la obstrucción de la vía aérea sea completa y una serie amplia de 342 ataques laríngeos documentó la necesidad de intubación en solo dos de ellos y solo cuatro cricotiroidotomias (14).

Ataques gastrointestinales: Los ataques gastrointestinales presentan grados variables de dolor cólico, náuseas, vómitos y/o diarrea. Estos síntomas resultan del edema de la pared intestinal. Estos ataques son experimentados por la mayoría de los pacientes con AEH y pueden ser la presentación principal en la cuarta parte de los mismos. Se informó que algunas familias tienen sólo este tipo de manifestación. Se analizaron síntomas y sus patrones en un estudio observacional, en su mayoría retrospectivo, de 33,000 ataques gastrointestinales en 153 pacientes con AEH 40. Los pacientes incluidos en esta serie habían recibido solamente tratamiento con analgésicos y antiespasmódicos. Todos los ataques fueron dolorosos, con un score medio del dolor de 8.4 en una escala subjetiva de 1 (mínimo) a 10 (máximo). El 75 % de los pacientes incluyeron náuseas, vómitos y distensión abdominal y 41 pacientes tuvieron diarrea. 4 % de los pacientes sufrieron colapso circulatorio. Al menos un síntoma prodrómico ocurrió en el comienzo del 70 % de los ataques y los síntomas incluyeron fatiga, irritabilidad, sensibilidad al ruido, apetito o eritema marginado. Los ataques duraron 4 días promedio, desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta su total resolución y con su pico al segundo día.

Cuando un paciente con un desorden del C1-INH sospechado o conocido se presenta con un cólico gastrointestinal se debe determinar si los síntomas abdominales son causados por angioedema o por un proceso no relacionado. Los pacientes que han tenido ataques gastrointestinales previamente deben ser interrogados para dilucidar si los síntomas actuales son o no similares a aquellos de episodios pasados. A causa de las similitudes clínicas entre los ataques intestinales por angioedema y las emergencias quirúrgicas verdaderas, al menos un tercio de los pacientes con AEH aún no diagnosticados puede sufrir una cirugía abdominal innecesaria. Hay que tener en cuenta que muchos ataques no se asocian con fiebre, signos peritoneales o aumento del recuento de glóbulos blancos. Sin embargo estos síntomas pueden ocurrir cuando los ataques son severos, así como la hipovolemia por pérdida de fluidos o la hemoconcentración por extravasación y/o vasodilatación. La TAC de abdomen y pelvis y la ecografía son las modalidades más útiles en la evaluación de los ataques gastrointestinales por AEH. El hallazgo más frecuente es el edema de la pared intestinal, aunque este puede resolver rápidamente. La ascitis puede ser el único hallazgo durante los estadios más tardíos de los ataques.

Comorbilidades: Muchos pacientes con AEH son sanos más allá de su patología de base sin embargo suele haber una asociación con enfermedades autoinmunes (EAI) como LES, Síndrome de Sjogren, Enfermedad inflamatoria Intestinal, glomerulonefritis y una artritis erosiva de las muñecas y la cadera no-reumatoidea. Esta asociación con EAI se encontró en un 12% de una serie de pacientes con AEH.

Gatillos: Los traumas leves incluyendo arreglos odontológicos son gatillos frecuentes que pueden precipitar ataques en muchos pacientes. Las infecciones por *Helicobacter Pylori* podrían desencadenar ataques gastrointestinales por lo que la erradicación de dicha infección podría llevar a una significativa reducción de la frecuencia de los mismos. Otros gatillos que fueron informados aunque algunos no validados aun incluyen stress, ansiedad, exposición al frío, estadías sentadas o de pie prolongadas y la ingestión de ciertas comidas. Un piercing en la lengua y traumas palatinos por ronquido fueron reportados aisladamente. El porqué un trauma precipite los ataques y otro no, no está aún dilucidado.

Medicamentos tales como los estrógenos y símil-estrógenos como anticonceptivos orales, hormonas de reemplazo y posiblemente el tamoxifeno) y los ACE inhibidores pueden exacerbar la frecuencia y/o la severidad de los ataques. La pubertad empeoró la enfermedad del 62 % de las pacientes de una serie y no cambió para el resto de las mismas. Los ataques fueron asociados con el período peri menstrual y menstrual en un 35 % de los casos. El uso de contraceptivos orales conteniendo tanto estrógenos como progesterona empeoró la severidad de la enfermedad en el 80 % de los encuestados. Los contraceptivos con solo progesterona mejoraron la enfermedad en un 64 %. Los dispositivos intrauterinos fueron bien tolerados en el 83%. El embarazo se asoció con mayor frecuencia de ataques en el 38 % de las pacientes, menor frecuencia de ataques en el 30 % y sin cambios en un 32 % de las mismas. Muchas mujeres informaron que el efecto que el primer embarazo tuvo sobre su enfermedad se repitió en el mismo modo en los embarazos subsiguientes. Aquellas mujeres que tuvieron ataques en asociación con los períodos menstruales tuvieron más posibilidades de

empeoramiento durante el embarazo indicando que un subgrupo de mujeres es particularmente sensible a los gatillos hormonales. El parto no precipitó ataques en muchas mujeres. La mayoría (89%) no recibieron tratamiento profiláctico como preparación para el parto y así y todo los ataques durante el parto o dentro de los dos días subsiguientes al mismo ocurrieron en solo el 6 %. Del 29% de las participantes que habían entrado en menopausia el 55 % no notó ningún cambio en la actividad de la enfermedad. Un empeoramiento de los ataques fue informado por el 32 %. No hubo diferencias detectables en el rango de enfermedades ginecológicas, infertilidad o aborto espontáneo en mujeres con AEH en comparación con la población general (41,74). Otro estudio siguió a 22 mujeres con AEH a través de 35 embarazos y encontró un aumento de la frecuencia de ataques durante el embarazo o en el período postparto en un 83 %. Todas las mujeres recibieron C1-inh durante el embarazo y justo antes del parto. Estas pacientes estaban siendo seguidas en un centro de referencia y probablemente la gravedad de su enfermedad podría haber sido mayor que las de las pacientes con AEH tratados en otros lugares (42).

Pronóstico: El pronóstico de los pacientes con AEH es variable. Una vez que los ataques han comenzado generalmente continúan a través de la vida de paciente, aunque la frecuencia de los ataques pueden ser reducidos dramáticamente con el tratamiento. Previo a la introducción de tratamientos efectivos para AEH, hasta un tercio de los pacientes morían por asfixia. Sin embargo, a pesar de los tratamientos efectivos, las muertes secundarias a los ataques laríngeos aún ocurren con cierta regularidad, aunque los datos son limitados. Una serie de

pacientes austriacos, alemanes y suizos publicada en 2004 citó una mortalidad alta de 13 % (30).

DIAGNOSTICO DE AEH: En el 2004, ciertos criterios diagnósticos fueron propuestos, pero los mismos no estaban destinados a guiar al clínico en la evaluación. Se recomienda entonces que el diagnóstico se base en el algoritmo presentado en el 2010, el cual serviría para evaluar a pacientes con sospecha de AEH.

Obtención de estudios del complemento precisos: Los estudios del complemento deben ser realizados cuando el paciente no está recibiendo tratamiento (con C1 INHRP (proteína de reemplazo purificada y concentrada de plasma humano), andrógenos, plasma fresco congelado o agentes antifibrinolíticos) porque los mismos pueden alterar los resultados. Si un tratamiento ha sido iniciado debería ser discontinuado por un período de tiempo apropiado antes de obtener estudios del complemento. Este periodo sería de al menos una semana para los pacientes tratados con C1 INHRP o plasma fresco congelado. Para los pacientes en tratamiento con andrógenos, tres semanas son necesarias.

El diagnóstico de AEH requiere resultados consistentes en al menos dos oportunidades. Idealmente los mismos deberían estar separados en un mes o más. Los estudios del complemento deberían ser realizados por laboratorios acreditados que han demostrado competencia en este tipo de test. La variabilidad es un problema común, particularmente en la medición del C1-INH funcional.

Los métodos disponibles para el dosaje de C1 INH funcional son el cromogénico y el ELISA y tienen diferentes características en su performance. El primero es más

sensible y el segundo más específico, al menos en algunos laboratorios. Cada laboratorio debería generar rangos locales de referencia, ya que los que aportan los fabricantes pueden no ser óptimos 43, 44. Un retraso prolongado en el procesamiento o refrigeración de la muestra lleva a su deterioro y debería ser evitado 45,46. Un bajo nivel de C1-INH funcional puede resultar de un fenómeno llamado de “activación fría” del inhibidor lo que puede ocurrir cuando una muestra es almacenada a 0° C. El C4 podría ser normal si la activación fría se produjera. Los niveles de los componentes antigénicos del complemento incluyendo el C1-INH, son más fidedignos. Los estudios deberían hacerse con suero fresco o suero fresco congelado que no tenga más de cuatro horas.

Interpretación de los resultados:

FIGURA 3: Algoritmo diagnóstico de AEH:



Bowen T., Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:24

Si C4, C1-INH antigénico y C1-INH funcionales están todos bajos, entonces el paciente puede tener un **AEH tipo I** o un **Angioedema Adquirido (AAE)** (84). El AEH es más probable si el paciente tiene menos de 40 años y/o una historia familiar positiva para AEH. Los niveles en el tipo I oscilan entre indetectable a

menos del 30 % de lo normal. El C1INH funcional debería ser menor al 30 % de lo normal. Si el paciente tiene más de 40 años o no tiene historia familiar de angioedema el C1 q debería ser medido. Si los niveles de C1 q son bajos entonces el paciente tiene una deficiencia de C1-INH adquirida (AAE). En el AAE, los niveles de C1-INH antigénico están por debajo del 50 % (47- 49). Si el C4 está bajo y los niveles de C1-INH antigénico son normales o elevados y la función del C1-INH es normal entonces el paciente puede tener una EAI o una deficiencia heredada de C4.

Si el C4 está bajo, C1-INH antigénico con niveles normales o elevados y C1-INH funcional bajo, entonces el paciente tiene un **AEH tipo II**. El diagnóstico se apoya también en una historia familiar positiva y una edad menor de 40 años y se lo confirma con la repetición del dosaje de C4 y el C1-INH antigénico y funcional los cuales están generalmente por debajo del 30 % del valor normal. Con esta misma combinación de valores de laboratorio (C4 bajo, C1-INH antigénico bajo y un C1 q normal) es también posible que el paciente tenga una rara variante de deficiencia adquirida de C1-INH. Si no hay historia familiar positiva para angioedema y el paciente es mayor de 40 años, es posible que esta rara forma de deficiencia adquirida esté presente en la cual los niveles de C1 q son normales.

Un nivel normal de C4 durante el ataque excluye el diagnóstico de AEH tipo I y II así como los trastornos adquiridos de C1-INH (aunque hay un único informe de caso de un paciente con un C4 normal durante un ataque). **Además en el 90 % de los pacientes con AEH tipo I y II los niveles plasmáticos de C4 (y C2) son siempre bajos, aun en los periodos asintomáticos.** De todas maneras,

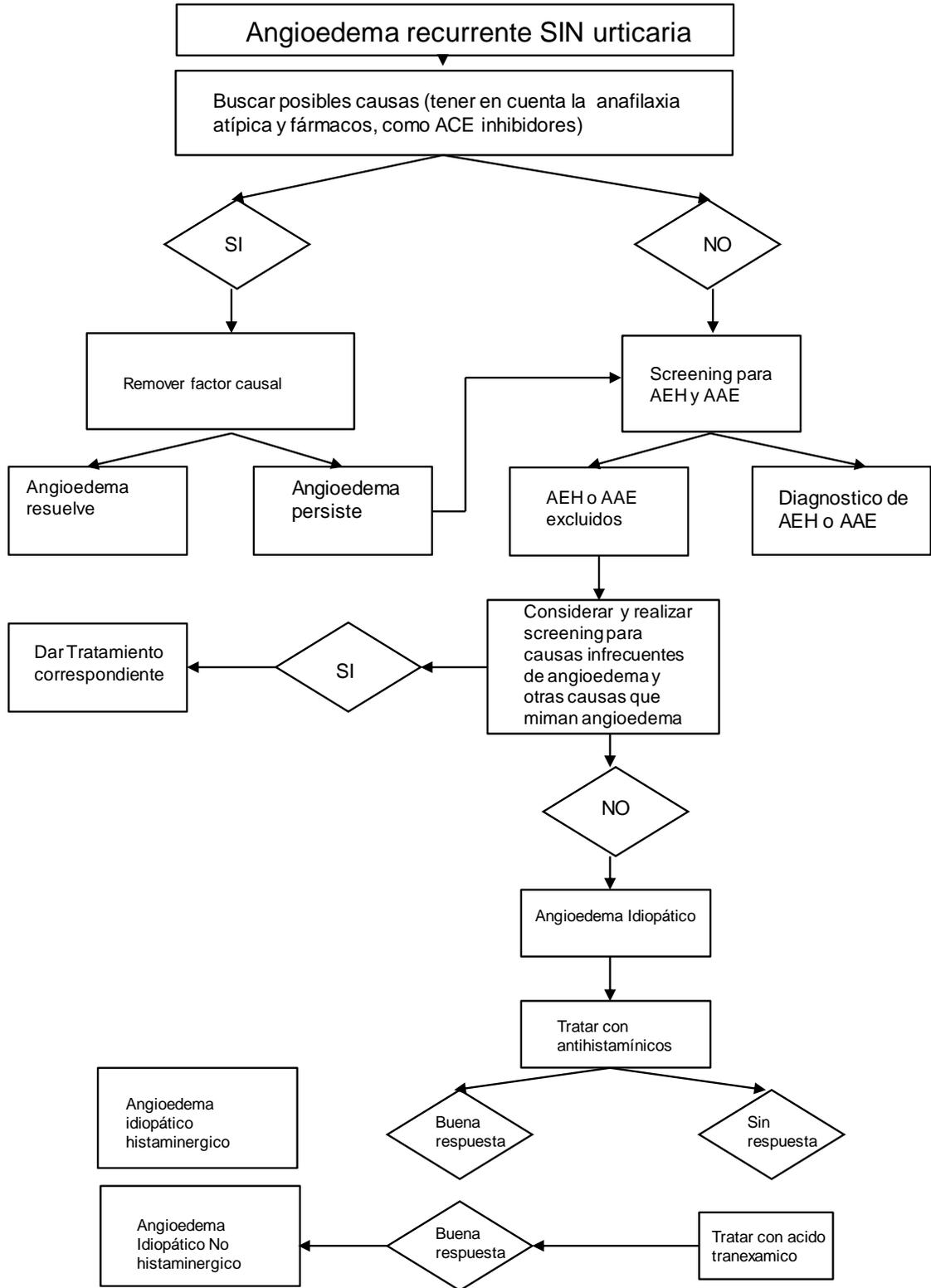
como este no es el caso en todos los pacientes, un nivel de C4 normal en un paciente asintomático no excluye la enfermedad (43,44).

	C1 q	C4*	C1-inh funcional	C1-inh antigénico
AEH tipo I	normal	bajo	bajo	bajo
AEH tipo II	normal	bajo	bajo	Normal o alto
Adquirido	bajo**	bajo	bajo	bajo
AEH tipo III	normal	normal	normal	normal

*Tipo I y Tipo II. Los niveles de C4 están siempre bajos durante los ataques y están crónicamente bajos en la mayoría de los pacientes. **Hay raras formas de angioedema adquirido en el que el C1q es normal.

Si el C4, el nivel de C1-INH antigénico y funcional y C1 q son normales y hay historia clínica sugestiva, entonces el nivel de C1-INH antigénico y de C4 deberían ser medidos durante un ataque de angioedema. Si los mismos también son normales durante los ataques y hay una historia familiar de angioedema, entonces el paciente tiene **AEH tipo III** (trastorno causado en algunos casos por defecto en el factor XII o por un mecanismo desconocido). Una historia familiar de angioedema se necesita para el diagnóstico de tipo III (50). En ausencia de historia familiar de angioedema se deben considerar las causas de angioedema causadas por un medicamento o de causa indeterminada (**Angioedema Idiopático**) (52-54). FIGURA 2.

Figura 2. Angioedema recurrente sin urticaria.



Longhurst H.J., *Clinical and Experimental Immunology* 2009, **155**: 367–377

Testear a los miembros de la familia: Una vez que el diagnóstico de AEH se ha hecho se debería insistir en testear a los miembros de la familia hijos y padres del afectado. Aproximadamente el 25 % de los casos de AEH resultan de nuevas mutaciones. AEH no saltea generaciones aunque menos del 10 % de los individuos afectados son asintomáticos.

Testeo genético: El test genético no es necesario para confirmar el diagnóstico en adultos. Sin embargo en los niños menores de un año de edad, los niveles de C1-INH antigénico son normalmente un 30 a un 50 % más bajo que los de un adulto, aun en ausencia de enfermedad, por lo que los niveles de C1-INH antigénico y funcional son difíciles de interpretar. En los niños pueden ocurrir falsos negativos y también falsos positivos. Los niveles de C4 también son variables en este grupo etario. Por lo tanto el diagnóstico se hace o por test genético o repitiendo los estudios luego del año de edad (55-58).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: Varios trastornos comparten características clínicas o de laboratorio con AEH 18,54.

Reacciones alérgicas o anafilácticas: pueden presentarse como edema cutáneo o laríngeo sin urticaria. Aunque está más frecuentemente asociado a síntomas que afectan múltiples órganos como urticaria, broncoespasmos, vómitos, diarrea e hipotensión (los mismos pueden no estar presentes en todos los casos). El comienzo de estas reacciones es rápidamente progresivo y hasta explosivo y el paciente puede frecuentemente identificar el evento que lo precipitó como una comida, una picadura de insecto o la administración de una nueva medicación. Así comparados con los ataques de angioedema, las reacciones alérgicas tienen

generalmente un comienzo más rápido involucran múltiples órganos y pueden incluir urticaria y broncoespasmos los cuales no se ven nunca en los ataques de AEH. Si el edema laríngeo está presente el paciente debe recibir adrenalina sin demoras. Estudios del complemento y de triptasa sérica serán obtenidos después de que el paciente fue estabilizado, cualquier elevación en la triptasa sérica es consistente con anafilaxia aunque un nivel normal no la excluye.

Angioedema inducido por drogas. Los medicamentos particularmente los ACE inhibidores o AINES pueden estar asociados con angioedema. Los ACE inhibidores crean una predisposición para el angioedema y los pacientes tienen episodios ocasionales 52. La inhibición de ACE bloquea la conversión de angiotensina y reduce el catabolismo de la bradiquinina, un potente péptido vasoactivo, que es degradado por ACE. Por lo tanto se cree que los ACE inhibidores inducen angioedema al incrementar la disponibilidad de bradiquinina 53. La aparición de angioedema es indicación de suspender los ACE inhibidores dado que puede poner en riesgo la vida del paciente

En contraste los AINES gatillan angioedema con casi todas las administraciones en los pacientes que son susceptibles al angioedema con esas drogas. La boca y garganta son frecuentemente afectadas. Los estudios del complemento y C1-INH son normales en las reacciones inducidas por medicamentos (FIGURA 1).

Dermatitis por contacto: pueden ser confundidas con angioedema facial. La misma puede causar un angioedema dramático de la piel de la cara y peri-orbital cuando se desarrolla en respuesta a un cosmético o medicación tópica. Microvescículas y eritema de la piel pueden ayudar a distinguir esto de un edema

mediado por complemento. Los pacientes suelen quejarse de dolor o ardor en la piel. Las dermatitis por contacto responden a corticoides orales y no se encuentran anormalidades en el complemento.

EAI (Enfermedad autoinmune): Edema periorbital, facial y a veces de manos se pueden ver tanto en el LES, polimiositis, dermatomiositis y síndrome de Sjogren. Los estadios tempranos de la esclerosis sistémica y de la esclerodermia pueden presentar edema. Sin embargo el edema en estas entidades es persistente. La esclerosis sistémica frecuentemente afecta las manos y puede acompañarse de fenómeno de Raynaud.

Trastornos tiroideos: Tanto el hipo como el hipertiroidismo pueden causar cambios en la piel que pueden ser confundidos con angioedema pero que pueden desarrollarse durante semanas o meses y no son episódicos.

Síndrome de la vena cava superior y tumores: El síndrome de la vena cava superior ocasionalmente se presenta con edema de cara, cuello o extremidades superiores y el mismo es de rápido desarrollo. Los tumores de cabeza y cuello y los linfomas pueden también causar edema localizado. A diferencia de los desórdenes de C1-INH, un edema progresivo y prolongado sería esperado en estas entidades.

La queilitis granulomatosa o Queilitis de Miescher y el síndrome de Melkersson-Rosenthal: Estos son desórdenes poco frecuentes de angioedema persistente del labio que lleva a un eventual ensanchamiento permanente de los labios. El síndrome de Melkersson-Rosenthal se caracteriza además por parálisis

facial, edema facial, lengua fisurada que comienza típicamente en la adolescencia. Los estudios del complemento son normales.

Triquinosis: La infección con *Triquinella Espiralis* puede causar edema peri orbital y síntomas abdominales, incluyendo dolor abdominal, vómitos y diarrea. La eosinofilia está generalmente presente.

Niveles bajos de C4: Los desórdenes asociados a niveles bajos de C4 pueden deberse a una deficiencia heredada de C4.

Síndrome de Gleich: Episodios recurrentes de angioedema y/o urticaria, fiebre, aumento de peso, eosinofilia y niveles elevados de Inmunoglobulina M en suero. Los episodios recurren cada pocas semanas o meses y pueden durar algunos meses. Buen pronóstico ya que no envuelve a otros órganos.

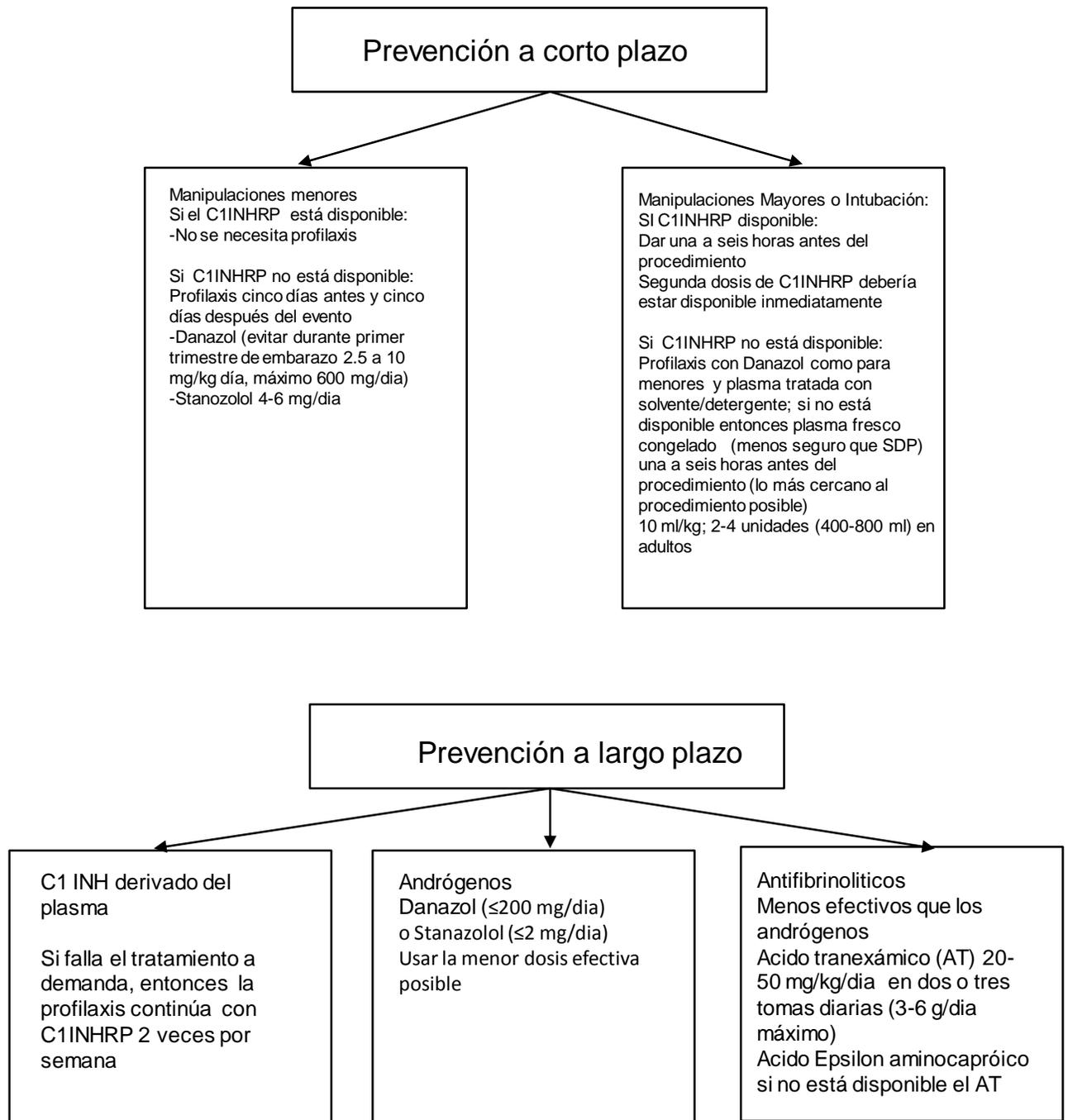
Síndrome de NERDS: La asociación de nódulos sinoviales, eosinofilia, reumatismo, dermatitis y edema fue descrita recientemente. Los niveles de Inmunoglobulina E son altos y el curso es usualmente benigno (59).

Síndrome de Clarkson: Síndrome de Fuga Capilar donde se produce una fuga de líquido y proteínas desde el espacio intravascular hacia el espacio extravascular, con el subsecuente choque hipovolémico y una alta tasa de mortalidad por falla renal, edema pulmonar y shock. Puede ser agudo o crónicamente generalizado. En el 80 % se asocia a una paraproteína Inmunoglobulina G monoclonal (60-63).

Angioedema idiopático: es por definición un diagnóstico de exclusión. Los estudios de complemento son normales en esta condición (54).

TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LOS ATAQUES (FIGURA 4):

Figura 4. Algoritmo de Tratamiento Preventivo de los Ataques de AEH.



Las medidas de cuidados generales:

Los gatillos pueden variar de paciente a paciente aunque las siguientes medidas son importantes para la mayoría:

- Evitación de traumas sobre todo en la cara.
- Reconocimiento y pronto tratamiento de infecciones orales o dentarias.
- Screening y erradicación de infecciones por helicobacter pylori.

Los medicamentos que pueden incrementar la frecuencia y o severidad de los ataques de AEH incluyen los siguientes:

- Medicamentos estrógeno dependientes tales como el reemplazo hormonal y los anticonceptivos.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, aunque se observó que los bloqueantes de angiotensina II ARBs han sido bien tolerados por múltiples pacientes.

Todos los pacientes deberían estar equipados con lo siguiente: 1) un brazalete o collar con información médica que identifique su condición. 2) Un plan de tratamiento escrito para ataques agudos para uso en el departamento de emergencias. Este documento debería explicar rápidamente el diagnóstico del paciente, señalar el tratamiento indicado para los ataques agudos y proveer información de contacto con el médico clínico que lo supervisa.

Estudios de rutina se recomiendan para estudiar la función hepática y de otros órganos dada la potencial necesidad de la toma de medicamentos en forma crónica y un screening para enfermedades de la sangre dada la posible necesidad

de recibir hemoderivados. Los pacientes deberían vacunarse contra la hepatitis B por si debieran recibir hemoderivados en el futuro.

Indicaciones para el tratamiento preventivo de los ataques: Debería ser administrada a corto plazo con anticipación a un período de stress o a largo plazo para disminuir la frecuencia de los ataques. La profilaxis también está indicada para pacientes que viajen o vivan en áreas remotas o en las cuales podrían no tener acceso a tratamiento médico temprano FIGURA 4..

A CORTO PLAZO: La elección del tratamiento preventivo depende del procedimiento al cual el paciente debe someterse, y se hace una distinción sobre procedimientos menores (p.ej. arreglos dentales) o procedimientos mayores (ej. cirugía, intubación). Un enfoque simplificado es administrar andrógenos para profilaxis en todos los procedimientos triviales y tener el con C1-INHRP (proteína de reemplazo purificada y concentrada de plasma humano) disponible inmediatamente (pero sin ser administrados salvo que haya edema u otros síntomas).

Procedimientos menores: Ante arreglos menores dentales de rutina (como limpieza, relleno de caries, colocación de coronas), se debe tener en cuenta la respuesta pasada de este paciente a dichos procedimientos. Aquellos pacientes que han tolerado los procedimientos en el pasado es probable que continúen a hacerlo y aquellos pacientes que desarrollaron edema en el pasado deberían recibir profilaxis. Se debe advertir al paciente que el edema muchas veces aparece un día o más después del procedimiento y se debería organizar un plan de tratamiento para los síntomas que pudieran aparecer en ese periodo.

La profilaxis puede no ser necesaria si el C1 INHRP está disponible inmediatamente. Si el C1 INHRP no está disponible o se cree que el procedimiento puede precipitar un ataque, los andrógenos pueden ser administrados previos al procedimiento, comenzando cinco días antes y extendiéndose de 2 a 5 días después del procedimiento.

Pre medicación con andrógenos: No existen datos comparativos sobre el dosaje de andrógenos corto plazo. Para pacientes que ya se encuentran en tratamiento a largo plazo con andrógenos, las dosis pueden ser aumentadas temporariamente.

Danazol, a una dosis de 10 mg/kg día hasta un máximo de 600 mg/día o un andrógeno equivalente a dosis comparables (ej. 2.5 mg de oxandrolone es equivalente a 200 mg de danazol)

Oxandrolone 5 mg 1 vez al día dos semanas antes y una semana después de la intervención.

Stanazolol 4 mg tres veces al día (dosis diaria total 12 mg por día) cinco días antes y dos días después.

La dosis de andrógenos puede ser aumentada en un 50 o 100 % dos semanas antes y una semana después del procedimiento en aquellos que ya se encuentren en tratamiento con andrógenos. La dosis efectiva debe ser determinada para cada paciente.

Procedimientos mayores o intubación: Hay dos opciones principales para la prevención del ataque durante los procedimientos mayores como una cirugía o intubación. Su eficacia relativa no ha sido comparada. C1 INHRP dado una hora antes del procedimiento, con dos dosis adicionales a demanda; o andrógenos

dados antes del procedimiento con C1 INHRP a demanda en el momento del procedimiento.

Si ninguno de los otros tratamientos está disponible: Plasma S/D o FFP son una opción de segunda línea para la profilaxis a corto plazo. La dosis usual de FFP es 2 unidades por adulto una o dos horas antes del procedimiento. La dosis óptima no ha sido estudiada y muchos clínicos creen que no sería necesaria la aplicación de FFP si la dosis preventiva con andrógenos fuera la adecuada.

C1 INH-RP: la dosis del C1 INH se basa en el peso del paciente (67). C1 INHRP se proporciona una hora antes de un procedimiento mayor. Una o dos dosis idénticas deberían estar disponibles en el momento del procedimiento en caso de que se desarrollaran los síntomas. El dosaje subsiguiente está basado en la presencia o ausencia de síntomas y en el riesgo de angioedema: si los síntomas no aparecen durante la cirugía, una segunda dosis no es requerida; si el edema aparece durante el procedimiento una segunda dosis debería ser aplicada inmediatamente. Sin embargo una cirugía mayor no parece ser un precipitante tan predecible como una cirugía bucal significativa. El edema sería poco probable si el paciente recibió profilaxis según las recomendaciones.

A LARGO PLAZO: la prevención a largo plazo se da para disminuir el número total de ataques. Debería considerarse para: pacientes con más de un evento severo por mes, pacientes que resultan incapacitados más de cinco días por mes y pacientes que han experimentado ataques laríngeos. La decisión de iniciarla debe considerar varios factores como la disponibilidad de la medicación para el tratamiento de un ataque agudo, acceso al departamento de emergencias, la

posibilidad de efectos colaterales para la medicación a largo plazo y las preferencias del paciente. Cada caso debe ser considerado individualmente.

Las opciones terapéuticas incluyen andrógenos, ácido tranexámico y C1 INHRP a demanda (p.ej. administrado ante el primer signo de un ataque). Para los pacientes que son refractarios a estos enfoques, el C1 INHRP puede ser administrado a intervalos regulares. En los pacientes que se presentan inicialmente con enfermedad severa y en áreas geográficas donde el ácido tranexámico (TA) no está disponible (USA) se sugiere iniciar con andrógenos. Para los pacientes con enfermedad menos severa que viven en áreas donde el TA está disponible se sugiere dosis plena de TA (3 gr/día). Si el TA no resulta en una mejoría significativa, debería ser suspendido e iniciado el tratamiento con andrógenos. Se deben tener en cuenta las preferencias del paciente y discutir con ellos el tratamiento más adecuado. La mayoría de los pacientes tolera sea los andrógenos que el TA pero, cuando esto no ocurre, se convierte en la falla más frecuente de falla del tratamiento. Una vez estabilizados los pacientes con andrógenos o TA requerirán C1 INH solo esporádicamente y típicamente en menos de una vez al año.

Andrógenos: muchos pacientes obtienen un buen control con dosis que oscilan entre 50 y 200 mg de danazol o equivalente de stanozolol 1 a 2 mg diariamente o día por medio. Hay dos maneras de administrar andrógenos a largo plazo: según el protocolo de Milán o según el protocolo de Budapest. En el primero se inicia el tratamiento con altas dosis y éstas son subsecuentemente disminuidas según tolerancia. Este enfoque logra un rápido control de los ataques. El segundo inicia e

tratamiento con bajas dosis con aumento de la misma si fuera necesario. Este enfoque minimiza los efectos colaterales de la medicación.

Ácido Tranexámico: es administrado para la profilaxis a largo plazo en una dosis de 1 a 3 gr por día o 25 mg/kg dos a tres veces al día. Algunos autores sugieren iniciar con 3 gr por día, ya que solo una minoría de los pacientes responden suficientemente bien pudiendo bajarse la dosis. La misma también debe bajarse en los pacientes con insuficiencia renal.

C1 INHRP. Puede ser administrado al inicio de un ataque o a intervalos regularmente programados en los pacientes que continúan teniendo ataques a pesar del tratamiento con andrógenos y para aquellos con contraindicaciones para los mismos (infancia, embarazo) o con efectos colaterales intolerables.

Muchos pacientes permanecen en tratamiento con TA o andrógenos y reciben el C1 INHRP a demanda. Los pacientes tienen una dosis de C1-INH en casa para ser auto administrado o aplicado a través de una vía periférica a los primeros síntomas. En forma de aplicación regular programada una dosis de 500 unidades cada 3 a 5 días ha sido informada como un régimen válido de tratamiento. El producto Cinryser (disponible en USA) normalmente inicia con dosis de 1000 unidades cada 3 a 5 días aunque dosis menores parecerían ser efectivas.

Tratamiento de los ataques agudos de AEH: (FIGURA 5) (26, 64-74):

Los tratamientos de primera línea para los ataques agudos incluyen lo siguiente:

- C1 inhibidor purificado humano (C1INHRP) o recombinante (rhC1INH)
- Ecallantide, un inhibidor de la calicreína
- Icatibant, un antagonista del receptor B2 de la bradiquinina

C1-inhibidor: La proteína de reemplazo del inhibidor de C1 estearasa (C1INH RP), recombinante u obtenido de plasma humano concentrado, es administrado intravenoso para el tratamiento de los ataques agudos.

Dos productos de C1INH RP son derivados de plasma humano concentrado: Cinryze® (ViroPharma Inc), y Berinert® o Berinert P® (los dos de CSL Behring). Un producto recombinante, Rhucin® (Pharming Group NV) está disponible en Unión Europea. El C1INH RP ha sido utilizado por años en UE, Canadá, Japón y Argentina y en USA desde 2008-9.

La dosis del C1INH RP está basada en el peso y la dosis recomendada es de 20 unidades/kg 67, 81.

Cada frasco de la droga contiene 500 unidades of C1INH RP.

- 1000 unidades ≤ 50 kg
- 1500 unidades >50 kg y ≤ 100 kg
- 2000 unidades >100 kg

El C1INH RP debe ser reconstituido, pre calentado a temperatura corporal antes de la administración (aunque este paso puede ser obviado en una emergencia) y administrado en una vena periférica durante 10 minutos. La solución no debe ser sacudida ya que esto causaría la desnaturalización de las proteínas.

La estabilización o mejoría de los síntomas se ve usualmente a los 30 minutos en los ataques laríngeos o gastrointestinales. Menos del 5 % de los ataques requiere de una segunda dosis. De todas maneras si los síntomas persistieran, una

segunda dosis puede ser aplicada dos horas después de la primera y si los síntomas empeoraran después de la dosis inicial una segunda dosis puede ser administrada a los 30 minutos. La FDA no aprobó aún el Cinryze® para el tratamiento de los ataques agudos (sí para profilaxis) ni el Berinert® para el tratamiento de los ataques laríngeos porque hay datos limitados sobre los ataques de este tipo porque no fueron incluidos en los estudios de eficacia.

La eficacia de C1INH RP para el tratamiento de los ataques agudos de AEH fue reportada en 1980 y ha sido bien demostrada (80). El estudio más amplio randomizado de C1INH RP (Cinryze®) en el tratamiento de ataques agudos involucró 68 pacientes, y se les asignaron 1000 unidades (con la posibilidad de otras mil luego de una hora basado en la necesidad) de C1INH RP o placebo para ataques no-laríngeos (79). El tiempo medio de comienzo de inequívoca mejoría (criterio principal de valoración) fueron dos horas en el grupo C1 INH RP, comparado con más de cuatro horas en el grupo placebo. Un estudio subsecuente randomizado de 125 pacientes con ataque agudo gastrointestinal o facial cutáneo comparó el C1 INH RP a dosis de 10 unidades/kg o 20 unidades/kg, con placebo (67). Los pacientes fueron tratados dentro de las cinco horas desde que los síntomas habían alcanzado una intensidad moderada. El tiempo de comienzo del alivio fue significativamente más corto con la dosis mayor de C1INH RP (0.5 horas) comparado con placebo (1.5 horas) o con la dosis más baja de CINHRP (1.2 horas). Una diferencia aún mayor fue vista entre la dosis más alta de C1INH RP y placebo en los ataques más severos (0.5 y 13.5 horas, respectivamente).

El efecto de C1INHPR en los ataques laríngeos fue evaluado en un estudio retrospectivo comparando C1INHPR con el tratamiento conservador en 193 episodios of edema laríngeo (67). La duración media del edema laríngeo fue de 15.3 horas en pacientes que recibieron C1INHPR concentrado y 101 horas en aquellos que no lo hicieron. Un estudio subsecuente no randomizado también confirmó la eficacia de C1INHPR (20 unidades/kg) en pacientes con edema laríngeo (81).

Un estudio observacional sugirió que la respuesta podía ser mejorada cuando los pacientes se auto administraban C1INHPR en casa al primer signo de angioedema: C1INHPR "a demanda". Los pacientes en este estudio tenían una enfermedad refractaria al tratamiento preventivo con andrógenos, antifibrinolíticos o ambos. Ellos reportaron inicio del alivio aproximadamente 40 minutos después del comienzo de los síntomas, comparado con las 2.5 horas cuando los pacientes dependen de un centro médico para su administración.

C1INHPR ha sido utilizado con éxito durante el embarazo.

Los efectos colaterales del C1 INHRP son inusuales e incluyen cefalea y fiebre, o raramente reacciones alérgicas. La transmisión de enfermedades es un riesgo teórico del tratamiento con C1INHPR, dado que es obtenido de plasma humano de pool que fue pasteurizado y ultra filtrado. De todas maneras no hubo casos reportados de transmisión viral con el más extensamente utilizado (Berinert® P), a pesar de la administración de más de 100 millones de unidades.

Existe un grupo raro de pacientes que experimentaron un aumento de la frecuencia de los ataques durante los períodos en los cuales el C1INH fue administrado para tratamiento de los ataques agudos. Estos pacientes no estaban recibiendo el C1INH para profilaxis. Aunque la infusión del C1INH fuera efectiva en tratar los síntomas agudos, la frecuencia de los ataques aumentó a través de los años. El mecanismo responsable de esta respuesta paradójica es desconocido. Podría estar relacionada a la producción de anticuerpos contra C1 inhibidor, aunque esto no ha sido probado.

C1-inhibidor recombinante (solo disponible en UE): El C1-inhibidor recombinante humano (rhC1INH, conestat alfa) (Ruconest™, Pharming Technologies BV in Europa, Rhucin® en otros países) disponible en Europa desde 2011. Se obtiene de la leche de conejos transgénicos. Comparado a los productos plasmáticos, el rhC1-INH tiene una actividad de inhibición de proteasas idéntico pero con una menor vida media. Por lo tanto dosis más altas se requieren para obtener niveles plasmáticos adecuados, comparado con el producto derivado del plasma. Se debería descartar la sensibilización del paciente al epitelio de conejo y el mismo no deberían recibir la medicación si el test cutáneo resultara positivo o los test in vitro de Inmunoglobulina E específica fueran positivos. Las ventajas y desventajas relativas del rhC1INH comparadas con C1INH aún no han sido descritas. La dosis recomendada de Ruconest es 50 unidades/Kg. Los pacientes generalmente no requieren repetir la dosis y no se informaron recaídas. La medicación es un polvo liofilizado que se reconstituye con agua estéril y se lo

administra en forma endovenosa. El paciente debe permanecer en observación durante la administración por la posibilidad de reacciones alérgicas.

En dos estudios similares randomizados, los pacientes recibieron rhC1INH en dosis de 100 unidades/kg de peso (n = 29), 50 (n = 12) unidades/kg, o placebo (n = 29) (69).

El end point primario era el tiempo hasta el comienzo de alivio de los síntomas, que fue de una media de 66 minutos (95% CI, 61-122), 122 (72 a 136) minutos y 495 (245 a 520) minutos, respectivamente. En estos mismos grupos, 10, 0, y 60 por ciento de los pacientes no respondieron hasta después de las 4 horas, pero ninguno de los respondedores tuvo una recaída y ninguno requirió una segunda dosis. RhC1INH fue bien tolerado en las dos dosis en los estudios previamente mencionados. Una reacción alérgica severa fue reportada en un paciente con una alergia a conejo preexistente, de allí la recomendación de testear a los pacientes para ello. No se detectaron anticuerpos contra el producto.

Antagonista del receptor B2 de la bradiquinina- USA y UE: Icatibant (Firazyr®) es un antagonista sintético del receptor B2 de la bradiquinina, que está disponible en EU (Unión Europea) desde 2008 y en USA desde 2011 (para pacientes de 18 años o mayores) 26, 65,66. Es un polipéptido sintético que es estructuralmente análogo a la bradiquinina y actúa antagonizando selectiva y competitivamente el receptor B2 de la bradiquinina (FIGURA 1). Esta aprobado para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema en adultos con deficiencia del C1-inhibidor.

La dosis de icatibant es 30 mg, administrada en forma subcutánea lenta ya que el volumen es de 3 ml, preferentemente en la región abdominal. Puede ser auto administrado. La mayoría de los pacientes requieren solo una dosis para tratar sus síntomas adecuadamente. De todos modos si la respuesta clínica es inadecuada, una segunda inyección puede ser administrada después de 6 horas y una tercera inyección, si fuera necesaria luego de otras seis horas. Se recomienda un máximo de tres dosis en 24 horas. Los estudios FAST-1 y FAST-2 fueron randomizados, multicentricos de fase III, en los cuales 130 adultos con deficiencia de C1-INH fueron tratados con icatibant en los ataques agudos cutáneos laríngeos y gastrointestinales de moderada y severa intensidad. FAST-1 comparó icatibant con placebo, y FAST-2 comparó icatibant con ácido tranexámico oral (TA). El end point primario fue el tiempo medio de aparición de alivio de los síntomas, que no se cumplió en FAST-1 (2.0 horas con icatibant versus 4.2 horas con placebo), pero que se cumplió en FAST-2 (2 versus 11 horas con TA). En un análisis en pool de los dos estudios, significativamente más pacientes recibiendo icatibant tuvieron alivio de los síntomas dentro de la 4 horas, comparado con placebo o TA (73 versus 45 y 29 por ciento, respectivamente. Además, el tiempo medio para el casi completo alivio de los síntomas fue significativamente más corto con icatibant, comparado con placebo o TA (15, 21, y 36 horas, respectivamente). La reacción adversa más frecuente del icatibant es leve y transitoria localizada al sitio de la inyección. Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen náuseas, cólicos gastrointestinales, fiebre, astenia, mareos, aumento de las transaminasas y cefalea. Debe ser utilizado con cautela en pacientes con enfermedad cardíaca

isquémica aguda o angina inestable, ya que el antagonista del receptor B2 de la bradiquinina puede disminuir el flujo coronario bajo estas circunstancias.

Inhibidor de la calicreína — Ecallantide (Kalbitor®, Dyax Corp), es un inhibidor de la calicreína plasmática recombinante, preparado por ingeniería genética. Esta droga bloquea la producción de bradiquinina inhibiendo la calicreína plasmática (FIGURA 1). Ecallantide fue aprobado por la FDA de USA en 2009 para el tratamiento de los ataques agudos de AEH en pacientes de 16 años o mayores. Al momento se encuentra sólo disponible en USA (77, 78).

El Ecallantide, así como C1INHPR, es un tratamiento de primera línea para el angioedema agudo laríngeo (siguiendo la protección de la vía aérea) y para los ataques gastrointestinales. Es usado ocasionalmente para ataques cutáneos severos. La experiencia actual es limitada.

Ecallantide debería ser administrado por un médico en un ambiente preparado para el manejo de reacciones anafilácticas y de angioedema severo relacionado a AEH. Reacciones alérgicas y anafilácticas fueron reportadas en un pequeño porcentaje de pacientes en los estudios clínicos. Ecallantide está disponible en frascos de 1 ml de 10 mg cada uno, y la dosis para adultos es de 30 mg. Las inyecciones deberían darse como tres inyecciones separadas de 10 mg en el abdomen, brazo o muslo. Los sitios de inyección deberían ser distantes anatómicamente al área afectada por el angioedema.

Una segunda dosis de 30 mg puede ser administrada si los síntomas persisten. La segunda dosis podría ser administrada en la siguiente hora y antes de 24 horas

desde la primera dosis, pero esto está basado en información limitada. La eficacia del ecallantide fue evaluada en dos estudios randomizados de Dyax, EDEMA3 y EDEMA4 77. Se realizó un análisis del pool de datos de estos estudios donde 143 sujetos resultaron tratados o con ecallantide o con placebo 78. Se trataron todos los tipos de ataques (gastrointestinales, laríngeos, y cutáneos), siendo los gastrointestinales los más frecuentes. Los cambios en el score basal de síntomas, mean symptom complex score (MSCS), a las cuatro horas después de la dosis fue significativamente mayor en el grupo con ecallantide comparado con el grupo placebo p (-0.97 ± 0.78 y -0.47 ± 0.71 , respectivamente). El porcentaje de pacientes con una mejoría significativa a las cuatro horas fue del 70 por ciento para los pacientes tratados con ecallantide y del 38 por ciento para los pacientes tratados con placebo. Ecallantide fue causa de reacciones alérgicas y anafilaxia en aproximadamente 2.7 por ciento de pacientes que lo recibieron por vía subcutánea en los estudios clínicos. Los síntomas de anafilaxia se presentaron dentro de la primera hora desde la administración de la droga en forma de rinitis, opresión en el pecho, rubor, edema faríngeo, prurito, urticaria, broncoespasmo, y/o hipotensión. La mitad de los pacientes recibieron adrenalina. Como algunos de estos síntomas se superponen con los de AEH (p.ej., angioedema, molestias en la garganta), los médicos deben observar cuidadosamente a los pacientes luego de la administración. La anafilaxia puede ocurrir con la primera dosis o con cualquiera de las subsiguientes. Otros efectos adversos del ecallantide fueron generalmente leves e incluyeron cefalea, náuseas, fatiga y diarrea (en 16, 13, 12, y 11 por ciento, respectivamente) 77. Reacciones en el sitio de la inyección fueron reportadas en 7 por ciento de los pacientes.

Plasma: El plasma, en la forma de plasma fresco congelado (FFP), ha sido utilizado en el tratamiento de los ataques agudos laríngeos y ataques gastrointestinales severos. Este fue el tratamiento para los ataques agudos en los Estados Unidos hasta que el C1INHPRP estuvo disponible en el 2008. No hay estudios comparando directamente el FFP con C1INHPRP o ecallantide.

En algunos países (no en USA), el plasma esta también disponible como plasma tratado con solvente/detergente (S/D plasma), la cual lleva un riesgo menor de transmisión viral. De todos modos, el tratamiento con S/D remueve algunos componentes del plasma y aún no ha sido investigado su efecto específico sobre el C1 inhibidor. Inicialmente se administran dos unidades del plasma. Esta dosis puede ser repetida cada dos a cuatro horas hasta que haya mejoría clínica. Una vez que el ataque comienza a disminuir, usualmente ya no se requiere más plasma. Si el paciente tiene comorbilidades que aumentan el riesgo de sobrecarga de volumen, en cambio se recomienda una dosis de 10 a 15 ml por kg de peso, con monitoreo del volumen y de la función cardiopulmonar. La eficacia del FFP para el tratamiento de los ataques agudos fue informada en reporte de casos. No se han hecho estudios controlados. Una revisión de la literatura incluyó 23 reportes de casos en los cuales FFP fue utilizada para el tratamiento de los ataques agudos, y demostró mejoría en 22 casos 76. El tiempo de aparición de los primeros signos de mejoría osciló desde 30 minutos hasta 12 horas. En un caso no se notó ninguna mejoría clínica, y un empeoramiento transitorio de los mismos, seguido de mejoría, fue reportado en dos casos. Los datos sobre S/D plasma son escasos. Se necesitan estudios para demostrar que S/D plasma es un equivalente

sustituto de FFP. La preocupación primaria de los productos del plasma es la transmisión de enfermedades, y este riesgo debe serle comunicado al paciente antes de cada administración.

- El tratamiento con Solvente/detergente (S/D) inactiva los virus a envoltorio lipídico (como el HIV, HTLV, y hepatitis B y C), pero no priones o virus sin envoltorio (por ejemplo hepatitis A, parvovirus).
- FFP no sufre procesamiento para remover agentes infecciosos; sin embargo es obtenido de donante único y no de plasma de pool, y cada unidad se somete a testeo serológico para marcadores virales. El riesgo de infección para una unidad de FFP es idéntica a una unidad de glóbulos rojos, los cuales también son obtenidos de donante único.

El plasma contiene una serie de componentes del complemento, incluyendo el C1 inhibidor. También contiene substratos proteicos (precalicreína y quinínógeno de alto peso molecular) esto podría en teoría consumir el C1 inhibidor disponible y paradójicamente empeorar el angioedema, aunque ésto fue reportado rara vez (76).

Todos los tratamientos para los ataques agudos de AEH son costosos. En USA el costo de un tratamiento con C1NHRP, ecallantide o icatibant oscila entre \$5000 y \$10,000. El costo de un tratamiento con C1NHRP, rhC1INH, o icatibant en la UE es de alrededor de 1500 a 2000 euros (82).

Terapias ineficaces: La guía 2010 para el tratamiento de AEH excluyó a los antifibrinolíticos para el tratamiento de los ataques agudos porque faltan datos

sobre su eficacia (19). El angioedema por AEH responde pobremente o directamente no responde a los tratamientos para el angioedema alérgico, incluyendo adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides. La mayoría de los expertos cree que no es útil en la mayoría de los casos, y no recomienda su uso. El efecto farmacológico de la adrenalina no está dirigido a los trastornos fisiopatológicos conocidos como la base del AEH. Los glucocorticoides y antihistamínicos no son efectivos en el angioedema asociado a desórdenes de C1 inhibidor y no deberían ser administrados una vez que el diagnóstico de AEH ha sido hecho.

ENFOQUE DEL PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO DE LOS ATAQUES AGUDOS DE AEH: Los ataques de AEH o angioedema adquirido que involucran la vía aérea son potencialmente riesgosos para la vida. En contraste, los ataques gastrointestinales pueden oscilar entre leves a severos pero generalmente resuelven sin complicaciones serias (40). Los ataques cutáneos son en su mayoría un problema estético, aunque la vida de algunos pacientes puede ser alterada significativamente ante repetidos episodios.

Las guías del consenso para el tratamiento (FIGURAS 4 y 5) En 2010, un comité formuló un algoritmo consensuado internacional para el diagnóstico, tratamiento y manejo de AEH 19. Una guía canadiense también ha sido publicada 75. Estas guías proveen protocolos de tratamiento específicos para los ataques agudos que involucran diferentes áreas anatómicas. Las opciones de tratamiento para los ataques agudos se expandieron desde que estas guías fueron publicadas.

ATAQUES LARINGEOS: Los ataques laríngeos son el tipo más peligroso de ataque porque el edema puede llevar a la obstrucción fatal de la vía aérea. El angioedema de la vía aérea usualmente progresa a través de las horas, aunque se puede intensificar precipitadamente. La intubación puede volverse muy difícil debido a la distorsión de la anatomía de la vía aérea superior.

La evaluación y protección de la vía aérea superior es la primera y más importante cuestión a manejar en un paciente con un ataque agudo que involucre cualquier parte de la vía aérea, porque ninguno de los tratamientos disponibles, incluyendo el reemplazo con C1-inhibidor (C1INH), icatibant, y ecallantide pueden ser considerados universalmente efectivos en todos los casos. Además, estos agentes necesitan tiempo para funcionar, y la vía aérea del paciente debe estar protegida mientras tanto. La intubación debe realizarse en forma inmediata si se presentan estridor o signos de arresto respiratorio. Un clínico entrenado en manejo de vía aérea difícil debería ser convocado si fuera posible, porque los intentos fallidos pueden llevar a obstrucción fatal. La Cricotiroidotomía de urgencia puede ser requerida en raros casos. Una vez que el paciente es evaluado e intubado o considerado estable, tratamientos adicionales pueden ser tenidos en consideración. Se debe organizar su transferencia a la unidad de terapia intensiva. El monitoreo de la vía aérea deberá ser frecuente y meticuloso durante el ataque hasta una completa resolución, y los pacientes no deberán ser dados de alta hasta que todos los síntomas de la vía aérea se hayan resuelto.

La farmacoterapia de **primera elección** debería consistir en C1-inhibidor (C1INH o rhC1INH), icatibant, o ecallantide. La eficacia de estos tres agentes no ha sido comparada entre sí 19, 72, 73. **Si ninguno de los fármacos de primera elección estuviera disponible**, otras opciones para el ataque laríngeo agudo son el plasma fresco congelado o el plasma tratado con solvente/detergente (FIGURA 5). Los riesgos sobre la transmisión de enfermedades debe ser discutida cuidadosamente con el paciente antes de su administración.

ATAQUES GASTROINTESTINALES. Cuando un paciente con AEH conocido o sospechado presenta un cólico gastrointestinal, **el médico debe determinar si los síntomas abdominales son causados por angioedema o son síntomas no relacionados con ese proceso.** Los pacientes que ya han tenido ataques gastrointestinales previos deben ser interrogados cuidadosamente acerca de las características de los ataques previos para determinar si los síntomas actuales se le parecen. Los ataques gastrointestinales se presentan con grados variados de cólico gastrointestinal, náuseas, vómitos y diarrea, los que resultan de edema de la pared intestinal. Los ataques agudos gastrointestinales, según la guía 2010, se deberían tratar con C1 inhibidor, ecallantide, o icatibant en los ataques agudos gastrointestinales. La respuesta clínica al concentrado (C1INH) es una valiosa arma para distinguir un ataque de AEH de otras patologías abdominales. La respuesta al C1INH debería ser evidente dentro de las dos horas. Si no hubiera respuesta luego de la dosis inicial, entonces se debe proceder a la evaluación para otros trastornos. Si ninguno de los tratamientos, ni C1INH, ni ecallantide,

ni icatibant estuviera disponible, entonces el manejo de los ataques gastrointestinales es en gran medida de apoyo. Se pueden administrar dos unidades de plasma fresco congelado informando al paciente sobre los riesgos de transmisión de enfermedades. Sumado al tratamiento para abortar el ataque, algunos y no todos los pacientes con ataques gastrointestinales requieren de rehidratación y tratamiento para el dolor. Fueron sugeridos los siguientes:

- Rehidratación EV con solución salina normal.
- Para el dolor: diclofenac, 100 mg vía oral (o 75 mg endovenoso si vomitando) por día o tramadol, 50 mg vía oral o endovenoso cada cuatro o seis horas según necesidad (máximo 300 mg por día por cinco días) en adultos.
- Narcóticos parenterales como meperidina, 75 mg administrados intramuscularmente, pueden ser útiles ante dolor severo. Cualquier paciente que este experimentando ataques regulares que necesitan cuidados de emergencia debería ser reevaluado sobre su adherencia al tratamiento preventivo y podrían ser necesarios ajustes en el mismo.
- Para los cólicos intestinales: butilbromuro hioscina (no disponible en USA), 20 mg intravenosos cada cuatro a seis horas en adultos.
- Para náuseas y vómitos: metoclopramida (10 mg endovenosa o intramuscular, cada dos a tres horas en adultos) o proclorperazina (25 mg vía rectal cada 12 horas en adultos).

ATAQUES CUTANEOS: Los ataques agudos cutáneos generalmente no requieren tratamiento en un establecimiento de emergencias (FIGURA 5). Sin

embargo, si el ataque es severo o desfigurante, se sugieren las siguientes opciones: C1 inhibidor, ecallantide o icatibant.

Figura 5. Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario

	Ataque de edema cutáneo		Ataque abdominal	Ataque laríngeo
	Otra localización (no cara ni cuello)	Cara y/o cuello		
Actitud expectante (resolución espontánea)	+/-	-	-	-
C1 INHRP, Icatibant, Ecallantide	+/-	+	+	+
UTI (intubación, traqueotomía)	-	-	-	+

Medidas generales para el tratamiento de los ataques agudos:

Tratar lo mas tempranamente posible

1- DROGAS DE PRIMERA ELECCION:

C1 INH RP 20 unidades/kg

Icatibant 30 mg subcutáneo (adultos) (Firazy® (Jerini/ Shire) aprobado Europa EMA, no en USA

Ecallantide 30 mg subcutáneo (adultos) (Dyax, DX-88 Kalbitor®) aprobado en USA, bajo revisión en Europa)

C1 INH recombinante conestat alfa, Rhucin® bajo revisión de EMA y FDA

2- **Si las drogas de primera línea no se encontraran disponibles**, considerar plasma tratado con solvente detergente o el menos seguro plasma fresco congelado. Algunos pacientes en tratamiento con andrógenos preventivos pueden abortar ataques duplicando la dosis que reciben al primer síntoma prodrómico del ataque.

Intubación: considerarla tempranamente en un edema laríngeo progresivo.

Tratamiento domiciliario de los ataques agudos: Otra opción para el tratamiento de los ataques agudos de cualquier tipo es la auto administración domiciliaria de uno de los tratamientos de primera elección a demanda p.ej. ante la aparición de los primeros síntomas.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES para el tratamiento del ataque agudo de AEH. Los tratamientos de primera línea para los episodios de angioedema agudo son:

- C1 inhibidor humano purificado (C1INH RP) (disponible en todo el mundo)
- C1 inhibidor recombinante humano (disponible en la Unión Europea)
- Ecallantide, un inhibidor de la calicreína (disponible en USA)
- Icatibant, un antagonista del receptor B2 de la bradiquinina (disponible en USA y Unión Europea)

- La infusión de plasma (FFP en USA y plasma S/D en muchos otros países) es un tratamiento de segunda línea si ninguno de los tratamientos de primera elección estuvieran disponibles. Sin embargo, los pacientes deberían ser informados sobre el riesgo de transmisión de enfermedades.
- Los pacientes con ataques laríngeos requieren inmediata evaluación de la vía aérea. Aquellos con distress respiratorio o estridor pueden requerir intubación, porque hasta aquellos tratamientos de primera línea requieren de aproximadamente 30 minutos o más para comenzar a funcionar. Un experto debería manejar la vía aérea si fuera posible.
- Se recomienda que los pacientes con cualquier grado de severidad de un ataque laríngeo, ataques gastrointestinales moderados o severos, o

ataques cutáneos severos sean tratados con un tratamiento de primera elección (Grado 1A). La elección de un determinado agente debería basarse en la disponibilidad ya que no han sido comparados mano a mano.

Si ninguno de los agentes de primera línea está disponible, entonces el enfoque del tratamiento depende del tipo de ataque:

- Para pacientes con edema laríngeo o ataques severos gastrointestinales se sugiere plasma fresco congelado (FFP) o plasma tratado con solvente-detergente (Grado 2C).
- Para pacientes con ataques gastrointestinales leves a moderados, se sugiere tratamiento de soporte (rehidratación y tratamiento sintomático) (Grado 2C).
- Para los pacientes con ataques cutáneos que no involucran la piel adyacente a la vía aérea sugerimos no tratarlos (Grado 2C).
- La situación del paciente debe ser evaluada después de un ataque agudo para determinar qué factores contribuyeron como gatillos del ataque. Si ningún factor es identificado, se debe aumentar el tratamiento profiláctico. Como p.ej. aumentar la dosis del tratamiento con andrógenos en un 50 a 100 por ciento después de un ataque para el cual ningún gatillo obvio ha podido ser individualizado (82).

AEH en Argentina: El análisis de las características epidemiológicas y clínicas en una serie de 58 pacientes mostró 53 (91%) con diagnóstico de AEH tipo I y 5 (9%) con tipo II (83). La edad media al inicio fue de 10.8 ± 9.5 años (0.1 a 59) y de 25.8

± 16.2 años (2 a 77) en el momento del diagnóstico, con un retraso diagnóstico de 15.3 ± 14.3 años. Veintisiete (46.5%) nunca utilizaron medicación preventiva para la enfermedad y 17 (29%) recibieron danazol en diferentes dosis por diferentes periodos de tiempo. Durante los ataques, 15 (26%) pacientes recibieron C1 inhibidor endovenoso alguna vez, 7 (12%) recibieron plasma fresco y 40 (69%) tratamiento sintomático. Ansiedad o situaciones de estrés y traumatismos fueron los desencadenantes más frecuentes. Identificamos a 6 (10%) pacientes como primera mutación y a 52 (90%) con historia familiar previa. Observamos que algunos pacientes presentaron un único tipo de ataque desde el inicio de los síntomas de su enfermedad, mientras que otros presentaron diferentes combinaciones, a pesar de pertenecer al mismo tronco familiar y por ende tener la misma mutación del gen. El tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio de la mejoría y hasta la resolución completa del ataque según las diferentes localizaciones se muestra en la **Tabla 1**.

TABLA 1.– *Tiempos de mejoría y resolución en horas promedio de los distintos tipos de ataques de AEH*

Ataques	N° pac.	Horas promedio ± DS (rango) de mejoría del ataque	Horas promedio ± DS (rango) de resolución del ataque
Cutáneo	48	30 ± 13.0 (14-72)	65 ± 23.9 (36-168)
Abdominal	41	27 ± 13.7 (2-72)	66 ± 26.4 (12-120)
Laríngeo	17	16 ± 12.5 (2-48)	45 ± 21.1 (24-96)
Combinado	20	32 ± 12.0 (18-48)	73 ± 36.1 (36-168)

DS: Desvío estándar

En el momento de la primera consulta 36 (62%) pacientes no recibían medicación profiláctica, 18 (31%) estaban tratados con danazol, 2 (3%) con EACA y 2 (3%) con ácido tranexámico. Los efectos adversos más frecuentes referidos para justificar la suspensión de los andrógenos o su uso en forma irregular fueron la masculinización en mujeres, cefalea e intolerancia digestiva. En la **Tabla 2** se relaciona el tratamiento de los pacientes en el momento de la consulta con la frecuencia de ataques en los 6 meses previos.

TABLA 2. – Promedio de ataques de AEH en pacientes sin tratamiento y con tratamiento en los 6 meses previos a la consulta

Pacientes	Nº Pac.	Promedio de ataques ± DS (rango)
Sin tratamiento	36	8 ± 8 (0-40)
Trat. con danazol	18	3 ± 3 (0-12)*
Trat. con ipsilon	2	10 ± 8 (2-18)
Trat. con ac. tranex.**	2	10 ± 8 (6-15)

** p<0.02 comparado con pacientes sin tratamiento o tratados con agentes anti-fibrinolíticos. **Acido tranexámico.*

Analizando 20 troncos familiares se identificaron 205 individuos en riesgo de heredar la enfermedad, 109 (53%) de ellos con síntomas o diagnóstico AEH. El total de individuos con síntomas de AEH fue de 145, de los cuales 19 (13%) murieron por asfixia. En muchos casos la muerte de un familiar por asfixia llevó al diagnóstico en el resto de los miembros de esa familia, no habiendo ningún caso de muerte post-diagnóstico (83).

El análisis de las características de nuestra población nos permite reconocer los caminos que aún quedan por recorrer como lograr una disminución en el retraso diagnóstico y optimizar los tratamientos preventivos y de los ataques agudos.

CONCLUSIONES:

Ante un paciente con angioedema sin urticaria hay que identificar las causas inusuales de angioedema que pudieran poner en riesgo la vida del paciente. Una de ellas es el angioedema hereditario. Si el paciente tiene indicaciones para el screening es importante hacer el diagnóstico, ya que el AEH no responde al tratamiento con adrenalina, corticoides o antihistamínicos. Se ha identificado a la bradiquinina como un mediador crítico en la fisiopatogénesis de esta enfermedad lo que ha llevado a la utilización de nuevos fármacos que interfieren en la producción de la misma. Estos nuevos tratamientos son de más fácil aplicación y pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad. Hay falsas creencias que llevan al subdiagnóstico de esta enfermedad. Algunas de ellas son creer indispensable una historia familiar positiva o pensar que un test de C1 Inhibidor antigénico o un C4 normal invalidan el diagnóstico. Esto se evidencia sobre todo en el bajo porcentaje AEH tipo II y de nuevas mutaciones encontradas en Argentina comparada con la literatura mundial. Se suma a las dificultades la falta de acceso en nuestro medio a los estudios de laboratorio necesarios para diferenciar los diferentes tipos de AEH y AAE. En Argentina existe un gran retraso al diagnóstico, un tratamiento preventivo insuficiente y escasa accesibilidad al tratamiento con drogas de primera línea durante los ataques. Estos problemas en su conjunto disminuyen considerablemente la calidad de vida de los pacientes por la frecuencia y

morbilidad de los ataques y hacen que el riesgo de mortalidad por edema laríngeo continúe siendo una amenaza. Difundiendo información sobre la enfermedad disminuiría el retraso diagnóstico y se optimizaría el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA:

1. Frank MM., Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management, *Ann Intern Med* 1976; 84: 589-93.
2. Cicardi M., Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982; 284: 2-9.
3. Agostoni A., Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients, *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
4. Bowen T., Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema, *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 629-37.
5. Zuraw BL., Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36.
6. Nussberger J., Plasma bradykinin in angioedema, *Lancet* 1998; 351: 1693-7.
7. Nussberger J., Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002; 347: 621-2.
8. Han E.D., Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by bradykinin type 2 receptor, *J Clin Invest* 2002; 109:1057-1063
- 9- Morgan B.P., Hereditary Angioedema — Therapies Old and New *N Engl J Med* 2010, 363; 6
10. Rosen F.S., Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants, *Science* 1965; 148: 957-8.
11. Davis AE III., C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema, *Annu Rev Immunol* 1988, 6: 595-628.
- 12- Bork K., Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency, *Am J Gastroenterol* 2006; 101:619-627
13. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema, *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349-54.
14. Bork K, Hardt J, Schicketanz K, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency, *Arch Intern Med* 2003; 163: 1229-35.
15. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States, *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 653-68.

16. Zuraw BL, Novel Therapies for Hereditary Angioedema, *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26: 691-708.
17. Zuraw, L., Novel therapies for hereditary angioedema, *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26:691-708
- 18- Grigoriadou S., Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angio-oedema, *Clinical and Experimental Immunology* 2009, 155: 367–377
- 19- Bowen T., International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary Angioedema, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:24
- 20- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963; 31: 37-44.
- 21- Cugno M., C1-INH deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009, 15-69
- 22- Joseph K., Factor XII-independent cleavage of high-molecular-weight kininogen by prekallikrein and inhibition by C1 inhibitor, *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:143
- 23- Kaplan A.P, The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:193
- 24- Nussberger J., Local bradikynin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104:1321
- 25- Cugno M., Bradykinin and the pathophysiology of angioedema *Immunopharmacol* 2003; 3:311
- 26- Bork K., Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant), *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1497-503
- 27- Cugno M., Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired angioedema in C1-inhibitor deficiencies. *Immunopharmacology* 1996; 33:361
- 28- Joseph K., Heat shock protein 90 catalyzes activation of prekallikrein-kininogen complex in the absence of Factor XII. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:896

- 29- Joseph K., Activation of the bradykinin-forming cascade on endothelial cells: a role for heat shock protein 90. *Int Immunopharmacol* 2002, 2:1851
- 30- Agostoni A., Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond, *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:S51-131
- 31- Cicardi M., Molecular basis for deficiency of complement 1 inhibitor in type I hereditary angioneurotic edema, *J Clin Invest* 1987; 79:698-72
- 32- Pappalardo E., Frequent de novo mutation and exon deletion in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54.
- 33- Tosi M., Molecular genetics of C1 inhibitor, *Immunobiology* 1998;199(2):358.
- 34- Bork K., Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women, *Lancet* 2000; 356:213-17
- 35- Bork K., Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007, 120:987
- 36- Bork K., Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:15
- 37- Nielsen E.W., Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses, *Journal of Internal Medicine* 1996; 239:119-130
- 38- Dagen C., Treatment of Hereditary Angioedema: items that need to be addressed in practice parameter, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:11
- 39- Bork K., Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course, *Am J Med* 2006, 119:267.
- 40- Bork K., Symptoms, course and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:619
- 41- Bouillet L., Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199:484.e1
- 42- Martinez-Saguer I., Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203:131.e1

- 43- Tarzi M.D., An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:513–16.
- 44- Karim Y., Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* 2004; 57:213–14.
- 45- Wiltshire A., C1-esterase inhibitor functional assay degradation study. Institute of Biomedical Scientists Congress, Birmingham, September 2007.
- 46- Wagenaar-Bos I.G., Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008; 338:14–20.
- 47- Cicardi M., Acquired Angioedema, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:14
- 48- Schreiber A.D., Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality, *Blood* 1976; 48:567-580
- 49- Jackson J., An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor, *Nature* 1986; 323:722-4
- 50- Bork K., Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibition *Current Allergy and Asthma Reports* 2009, 9:280–285
- 51- Bork K., Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:15
- 52- Beltrami L., Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it, *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:643-649
- 53- Cicardi M., Angioedema Associated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use Outcome After Switching to a Different Treatment, *Arch Intern Med*, 2004; 164:910-913
- 54- Zingale LC., Angioedema without urticaria: a large clinical survey, *Can Med Assoc J* 2006,175:1065-70
- 55- Frank MM., Hereditary angioedema, *Curr opin pediatri* 2005; 17:686-689
- 56- Boyle R.J., Hereditary angioedema in children: a management guideline, *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:288-294
- 57- Boyle R.J., Hereditary angioedema in children: a management guideline, *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:288-294

- 58- Farkas H., Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:18
- 59- Butterfield JH, Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder, *Clin Exp Allergy* 1993; 23:571–80.
- 60- Clarkson B., Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960; 29:193–216.
- 61- Tahirkheli N.K., Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline A case series. *Ann Intern Med* 1999; 130:905–9.
- 62- Airaghi L., Chronic systemic capillary leak syndrome Report of a case and review of the literature. *J Intern Med* 2000; 247:731–5.
- 63- Prashant Kapoor, MD., Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience, *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(10):905-912
- 64- Bork K., Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema, *Transfusion* 2005; 45:1774:1784
- 65- Bas M., Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant, *Allergy* 2006; 61:1490-2
- 66- Malbran A., Cicardi M., Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist in Hereditary Angioedema, *N Engl J Med* 2010; 363:532-41.
- 67- Craig T., Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary Angioedema attacks, *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801-8
- 68- Longhurst H., HAE international home therapy consensus document, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:22
- 69- Zuraw B., Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute Angioedema attacks in patients with hereditary Angioedema, *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126: 821-827
- 70- Zanichelli A., Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report *Intern Emerg Med* 2011, 6:279–280
- 71- Waytes A.T., Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate, *N Engl Med* 1996; 334:1630-4

- 72- Longhurst H.J., C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. Clin Exp Immunol 2007, 147:11
- 73- Bork K., Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. Arch Intern Med 2001, 161:714
- 74- Bouillet L., Hereditary angioedema in women Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:17
- 75- Bowen T., Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach, Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:20
- 76- Prematta M., Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2007, 98:383
-
- 77- Levy R.J., EDEMA: 4 a phase 3, double-blind study of subcutaneous Ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2010, 104:523
- 78- Sheffer AL., Ecallantide DX-88 for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies, J Allergy Clin Immunol 2011, 128:153
- 79- Zuraw B.L., Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010, 363:513
- 80- Agostoni A., Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. Ann Allergy 1980, 44:299
- 81- Craig T.J., Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema, J Clin Immunol 2010, 30:823
- 82- Atkinson J.P., Treatment of acute attacks in hereditary angioedema, Uptodate October 21, 2011
- 83- Fernandez Romero D., Angioedema Hereditario Historia Familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes MEDICINA (Buenos Aires) 2009; 69: 601-606
- 84- Malbran A., Acquired angioedema: observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor, J Allergy Clin Immunol, 1988 Jun; 81(6):1199-204.

