

Evaluación perioperatoria de una paciente con un angioedema grave para una cirugía de coordinación

Dres. María Gabriela Ferrari Acosta^{*}, Leonel Ezequiel Amoroso Cosimini^{*}

^{*} Residente de Anestesiología, Departamento y Cátedra de Anestesiología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República.
Correspondencia: Dra. Gabriela Ferrari. Correo electrónico: gabrielafernari@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: el angioedema es una enfermedad caracterizada por episodios de edema subcutáneo o submucoso, recurrente y autolimitado, pudiendo comprometer la vía aérea de forma grave y en diferentes momentos de la intervención. El diagnóstico de su etiología es esencial para el tratamiento y la prevención.

Objetivos: presentar la evaluación preoperatoria de una paciente con diagnóstico de angioedema que será sometida a una cirugía de coordinación, centrado en la valoración etiológica y perioperatorio.

Caso clínico: paciente de sexo femenino, 32 años, coordinada para colecistectomía con exploración radiológica de vía biliar principal. Angioedema diagnosticado en 2009, caracterizado por episodios recurrentes de edema de extremidades, cara, labios, lengua y úvula, asociado a dificultad respiratoria, sintomatología abdominal, con múltiples consultas, tratada con corticoides, antihistamínicos y adrenalina inhalatoria, con buena respuesta. No existen antecedentes familiares de angioedema. Se descartaron enfermedades autoinmunes (lupus y artritis reumatoidea). Fibrogastroscopía con biopsia, negativa para *Helicobacter pylori*. Prick tests positivos para ácaros, polvo y variados alimentos.

Discusión: C1 inhibidor y C4 fueron normales, descartándose en primer lugar déficit de C1 inhibidor hereditario y adquirido, así como causas autoinmunes, e infección por *Helicobacter pylori*. Se descartan causas farmacológicas. Dado su terreno atópico y prick test positivos el planteo diagnóstico es de angioedema alérgico o pseudoalérgico. Se plantea la siguiente profilaxis preoperatoria: antihistamínicos 5 a 7 días y corticoides 2 a 3 días vía oral.

Conclusiones: se presenta un caso clínico de muy baja frecuencia donde el uso de un algoritmo diagnóstico es fundamental para la profilaxis de complicaciones anestésicas graves.

Palabras clave:

ANGIOEDEMA
ANGIOEDEMA HEREDITARIO
ANGIOEDEMA ADQUIRIDO
ANGIOEDEMA ALÉRGICO
PERIOPERATORIO

SUMMARY

Introduction: angioedema is a disease characterized by recurrent, self-limited episodes of subcutaneous or submucosal edema, that may seriously affect the airway during different stages of the surgery. The diagnosis of its etiology is essential for treatment and prevention.

Objectives: to present the preoperative evaluation of a patient diagnosed with angioedema who will be subject to a scheduled surgery, with a focus on the etiologic assessment and the preoperative period.

Clinical case: female patient, 32 years of age, with scheduled surgery for cholecystectomy with radiological exploration of main biliary tract, diagnosed with angioedema in 2009, characterized by recurrent episodes of edema in extremities, face, lips, tongue and uvula, associated to respiratory distress, abdominal symptoms; she consulted in several occasions, and was treated with corticosteroids, antihistamines and adrenaline by inhalation, with good response. There is no family history of angioedema. Autoimmune diseases were discarded (lupus and rheumatoid arthritis). Fibrogastroscopy with negative biopsy for *Helicobacter pylori*. Prick tests positive for mite, dust and different types food.

Discussion: C4 and C1 inhibitor were normal, therefore, hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency was discarded in the first place, as well as autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. Pharmacological causes were discarded. Due to the atopic field and positive prick tests, the diagnosis presented was allergic or pseudoallergic angioedema. Planned preoperative prophylaxis: antihistamines 5 to 7 days and corticosteroids 2 to 3 days, orally.

Conclusions: we present a clinical case with very low frequency where the use of a diagnostic algorithm is fundamental for the prophylaxis of severe anesthetic complications.

Key words:

ANGIOEDEMA
HEREDITARY ANGIOEDEMA
ACQUIRED ANGIOEDEMA
ALLERGIC ANGIOEDEMA
PERIOPERATORY

Introdução: o angioedema é uma doença caracterizada por episódios de edema subcutâneo ou submucoso, recorrente e autolimitado, podendo comprometer a via aérea de forma grave em diferentes momentos da intervenção cirúrgica. O diagnóstico de sua etiologia é essencial para o tratamento e a prevenção.

Objetivos: apresentar a avaliação pré-operatória de uma paciente com diagnóstico de angioedema que será submetida a uma cirurgia eletiva, centrado na avaliação etiológica e perioperatória.

Caso clínico: paciente do sexo feminino, 32 anos, marcada para realização de uma colecistectomia com exploração radiológica da via biliar principal. Angioedema diagnosticado em 2009, caracterizado por episódios recorrentes de edema de extremidades, face, lábios, língua e úvula, associada a dificuldade respiratória, sintomatologia abdominal, com múltiplas consultas, tratada com corticóides, antihistamínicos e adrenalina inalatória, com boa resposta. Não existem antecedentes familiares de angioedema. Descarta-se doenças autoimunes (lúpus e artrite reumatoide). Fibrogastroscoopia com biópsia, negativa para *Helicobacter pylori*. Prick test positivo para ácaros, pó e varios alimentos.

Discussão: C1 inibidor e C 4 foram normais, descartando-se em primeiro lugar déficit de C1 inibidor hereditário e adquirido, assim como causas autoimunes, ou infecção por *Helicobacter pylori*. Descartam-se causas farmacológicas. Pelos seus antecedentes e prick teste positivo foi cogitado o diagnóstico de angioedema alérgico ou pseudoalérgico. Foi planejada a seguinte profilaxia pré-operatória: antihistamínicos 5 a 7 dias e corticóides 2 a 3 dias via oral.

Conclusões: apresenta-se um caso clínico de baixa frequência onde a utilização de um algoritmo diagnóstico é fundamental para a profilaxia de complicações anestésicas graves.

Palavras chave:

ANGIOEDEMA
ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO
ANGIOEDEMA ADQUIRIDO
ANGIOEDEMA ALÉRGICO
PERIOPERATÓRIO

INTRODUCCIÓN

A pesar de ser una enfermedad conocida desde hace más de cien años, debido a su baja incidencia no es muy conocido el manejo de esta patología, siendo de vital importancia la necesidad de un rápido diagnóstico y tratamiento dada su potencial gravedad ^(1,2).

Desde el punto de vista anestésico la implicancia más importante es que estos pacientes fácilmente pueden desarrollar edema de labios, lengua y úvula, así como de las vías respiratorias superiores independientemente del tipo de angioedema que presenten, debiendo tener como principal objetivo un correcto manejo de la vía aérea, siendo además de vital importancia buscar la causa del angioedema, logrando una clasificación correcta en el preoperatorio, ya que esto conlleva a tomar conductas muy diferentes en el perioperatorio ⁽²⁾.

Además las situaciones de estrés físico y emocional (como la cirugía) pueden desencadenar una crisis ⁽²⁾.

OBJETIVOS

Se presenta un caso clínico y la valoración preoperatoria de una paciente con diagnóstico clínico de angioedema que será sometida a una cirugía de coordinación.

En este trabajo se desarrollan los aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, basándonos en la bibliografía existente sobre el tema en vistas al posterior análisis del caso clínico presentado.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 32 años, coordinada para colecistectomia con exploración radiológica de vía biliar principal.

Antecedentes anestésicos y quirúrgicos: hernioplastia inguinal (1998) y cesárea (2004) con anestesia general balanceada, sin incidentes.

Antecedentes personales: angioedema crónico, diagnosticado en el año 2009, con múltiples episodios caracterizados por edema de piel y mucosas (labios, lengua y úvula), síntomas respiratorios y digestivos, sin prurito ni urticaria acompañando los episodios, que han requerido múltiples consultas en emergencia, donde se realiza tratamiento con corticoides, antihistamínicos tipo I y en más de una oportunidad adrenalina inhalatoria con buena respuesta.

Niega antecedentes familiares de angioedema.

Niega reacciones a fármacos dado que no consume posteriormente al diagnóstico, por orden de alergista tratante.

Portadora de epi-pen.

Se cuantificaron los valores plasmáticos de inhibidor de C1 (C1 INH) y C4 en dos oportunidades, encontrándose en rango de

normalidad.

Fue valorada por internista, inmunólogo y reumatólogo, descartándose lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes.

Se realizó FGC con biopsia, descartándose *Helicobacter pylori*.

Se cuantificaron niveles sanguíneos de Inmunoglobulinas y eosinófilos, siendo estos normales.

La paciente tiene realizados tests cutáneos en el año 2009 positivos para ácaros de polvo doméstico, polvo, histamina y mariscos.

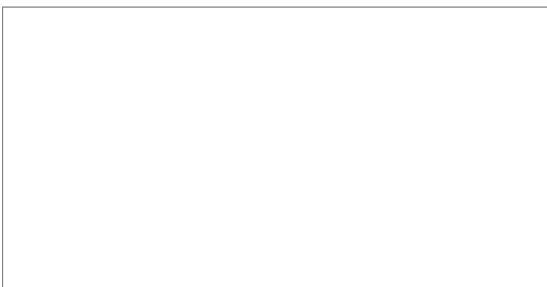
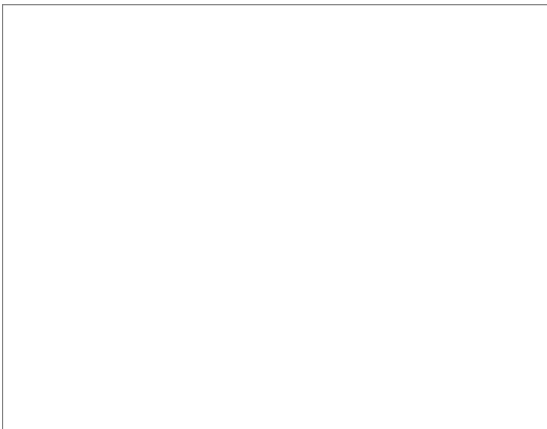
No contamos con tests cutáneos para fármacos.

Se decide realizar tests cutáneos para los fármacos que serán utilizados en la anestesia (fentanil, propofol y cis-atracurio) los cuales no pudieron llevarse a cabo debido a que la paciente presentó reiterados episodios de angioedema, siendo imposible suspender su tratamiento preventivo (antihistamínicos, corticoides, benzodiazepinas y ranitidina) para poder realizar dichos tests.

DISCUSIÓN

DEFINICIÓN

Se define angioedema como la inflamación súbita y transitoria de zonas bien delimitadas de la dermis, tejido subcutáneo, mucosas y tejidos submucosos, incluyendo los epitelios respiratorios e intestinales ([figuras 1 y 2](#)) ^(1,3).



El angioedema puede cursar con o sin urticaria. El 49% de los pacientes con urticaria asocian angioedema, y se presenta aislado solamente en un 11%.

La diferencia entre ambos es que la urticaria se caracteriza por la presencia de habones con halo eritematoso que comprometen

la dermis papilar y media, siendo el prurito un síntoma casi invariable. En el angioedema en cambio se produce una inflamación más profunda, que abarca la dermis reticular, el tejido subcutáneo y/o submucoso, siendo el prurito un signo poco frecuente en el angioedema, dado que las fibras nerviosas sensitivas y los mastocitos abundan menos en las zonas más profundas de la piel ⁽¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

En cuanto a la fisiopatología es importante conocerla debido a que en ella se basa el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad.

El angioedema se produce por un aumento local de la permeabilidad a nivel de capilares subcutáneos y/o submucosos, generando una extravasación local y transitoria de plasma que produce el edema. Esta extravasación puede ser debida a dos mecanismos: a) liberación de mediadores vasoactivos como histamina, leucotrienos, prostaglandinas entre otros (angioedema alérgico); b) mediada por bradicinina y componentes del complemento ⁽¹⁾.

CLASIFICACIÓN

Para la comprensión de las múltiples causas de angioedema, éstas serán divididas en cuatro grupos:

- A) Angioedema mediado por histamina.
- B) Angioedema mediado por bradicinina.
- C) Angioedema mediado por leucotrienos.
- D) Otras causas de angioedema.

A) Angioedema mediado por histamina

A este tipo de angioedema se le denomina angioedema alérgico.

Se denomina así debido a que se produce mediante un mecanismo alérgico de hipersensibilidad tipo I ⁽¹⁾.

En el contacto inicial de una persona susceptible con un antígeno o una sustancia de estructura química similar, se producen IgE específicas, que se unen a la membrana celular de mastocitos y basófilos, los cuales quedan “armados” y en un segundo contacto con el antígeno, éste es reconocido por los anticuerpos inmunespecíficos IgE, determinándose la unión entre ambos a nivel de las membranas celulares, lo cual desencadena la degranulación de mastocitos y basófilos con liberación de mediadores químicos, responsables de la reacción ⁽⁴⁾.

Los basófilos y mastocitos tienen un rol determinante, estos presentan en su citoplasma gránulos que contienen histamina preformada, los cuales son liberados frente a la unión de un antígeno con dos anticuerpos de membrana ⁽⁴⁾.

Esta activación celular determina además la liberación de otros mediadores preformados y la síntesis de mediadores neoformados ⁽⁴⁾.

Los mediadores preformados son de la familia de las proteasas y los proteoglicanos: triptasa, quinasa, carboxipeptidasa y heparina. Los mediadores neoformados se producen por la activación de la ciclooxygenasa, la cual conduce a la producción de prostaglandinas D2 (PGD2) por los mastocitos y de tromboxano A2 (TXA2) por las plaquetas; y por la activación de la 5-lipoxygenasa que lleva a la producción de leucotrienos ⁽⁴⁾.

Los efectos de la histamina, asociados a los de los otros mediadores preformados y neoformados son los que explican el edema de piel y mucosas ⁽⁴⁾.

Generalmente este tipo de angioedema se asocia a urticaria y prurito, y ocurre una a dos horas luego de la exposición al agente desencadenante.

Se observa principalmente en cara (labios y zona periorbitaria), en las extremidades y genitales, pero se puede producir en cualquier sitio del cuerpo ⁽¹⁾.

Este tipo de angioedema presenta una buena respuesta a los corticoides, antihistamínicos y a la adrenalina en los casos severos ⁽³⁾.

B) Angioedema mediado por bradicinina

El angioedema mediado por bradicinina se clasifica a su vez en dos clases, según exista o no déficit del inhibidor plasmático de la esterasa del primer componente del complemento (C1 INH).

1) Angioedema con déficit de C1 INH:

- a) Hereditario tipo I y II.
- b) Adquirido.

2) Angioedema sin déficit de C1 INH:

- a) Hereditario tipo III.
- b) Mediado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ⁽⁵⁾.

1) En el angioedema mediado por déficit de C1 INH las crisis se deben a una alteración en la regulación del sistema de complemento y de otros sistemas en los que participa el C1 INH, en los cuales una disminución de la concentración o una disminución en la función del C1 INH determina el angioedema ⁽²⁾.

El sistema de complemento está constituido por aproximadamente veinte proteínas, algunas con acciones reguladoras, actuando en cascada. Se activa por tres vías: la clásica, la alternativa y la de unión a lecitinas. Estas tres vías finalizan todas en la vía citolítica, que forma el complejo de ataque de membrana ⁽²⁾.

La vía clásica se activa al unirse las moléculas de IgG o IgM del antígeno al primer componente del complemento (C1) ⁽²⁾.

C1 es un complejo compuesto por tres subunidades: C1q que es la que se une al antígeno y C1s y C1r son proteasas a las cuales se une el C1 INH interrumpiendo su actividad ⁽²⁾.

Cuando C1q se une a un anticuerpo unido a un antígeno se inicia la vía del complemento, la función de C1 INH al unirse a las subunidades C1s y C1r es la de escindir las subunidades s y r del complejo, disociando el complejo C1 y limitando así la activación del complemento por la vía clásica ⁽²⁾.

C1 INH además es el principal inhibidor del factor de Hageman activado XIIa (primer eslabón del sistema de coagulación), y uno de los principales inhibidores de la calicreína plasmática, que lleva a la liberación de bradicininas, las cuales son importantes mediadores de la inflamación ⁽²⁾.

De esta manera el déficit ya sea cuantitativo o cualitativo de C1 INH determina:

- un aumento en la actividad de C1;
- un aumento en la activación del sistema de la coagulación;
- un aumento en la actividad de la calicreína que conlleva a un aumento en la liberación de bradicininas, los cuales por sus efectos inflamatorios explican los episodios de angioedema ⁽²⁾.

El déficit de C1 INH puede ser hereditario o adquirido.

En el angioedema hereditario existe una mutación autosómica dominante del gen de C1 INH que produce el déficit de C1 INH ⁽⁶⁾.

Los pacientes con esta enfermedad son todos heterocigotos ⁽⁴⁾.

Constituye el defecto genético más común del sistema del complemento ⁽²⁾.

La edad media de aparición de las primeras crisis es a los diez años, pero algunos pacientes tuvieron su primer ataque después de 40 años ⁽²⁾.

Un tercio de los pacientes no tenían historia familiar, por lo cual su ausencia no excluye el diagnóstico ⁽⁷⁾.

Existen dos tipos: I y II, clínicamente indistinguibles ⁽⁶⁾.

La prevalencia oscila entre 1/10.000 y 1/50.000, y en la mayoría de los casos se trata del tipo I ⁽²⁾.

El tipo I es responsable del 85% de los casos y se caracteriza por una mutación en el gen que determina una disminución tanto en la producción y en la funcionalidad de C1INH ⁽⁶⁾.

La concentración plasmática del C1 INH es de 20 a 30% del valor normal, siendo insuficiente para un adecuado control de la activación de la vía del complemento por C1 llevando a una producción aumentada de bradicininas ⁽²⁾.

El tipo II es responsable de 15% de los casos y existe una mutación que involucra solamente el sitio activo de la enzima, la enzima es secretada con niveles plasmáticos adecuados pero su funcionalidad está alterada ⁽⁶⁾.

Por este motivo en este tipo los valores de C1 INH serán normales o estarán aumentados, la afectación se debe a la disfuncionalidad de C1 INH ⁽²⁾.

El déficit de C1 INH, ya sea cuantitativo o cualitativo, lleva a un aumento en la activación de C1, que consume los factores C2 y C4, disminuyendo sus valores plasmáticos, se pueden observar valores disminuidos de C4 incluso en períodos asintomáticos ⁽¹⁾.

Este déficit del inhibidor también determina un aumento en la actividad del factor XII que cataliza la transformación de procalicreína en calicreína, llevando a un aumento en la producción de bradicininas que producen la inflamación y el edema ⁽¹⁾.

Se ha asociado el angioedema hereditario a enfermedades autoinmunes como glomerulonefritis, síndrome de Sjögren, tiroiditis y lupus ⁽¹⁾.

Se han descrito múltiples factores desencadenantes de las crisis para los casos de angioedema congénito: trauma, procedimientos odontológicos, estrés, ejercicio, alcohol, embarazo, menstruación, anticonceptivos orales, exposición al frío, períodos prolongados en posición supina o sentado, ciertos alimentos ^(1,6).

También se describe a *Helicobacter pylori* como factor desencadenante, incluso su erradicación lleva a una disminución de los síntomas abdominales ⁽⁶⁾.

Sin embargo en muchos casos no existe un factor desencadenante identificable ⁽¹⁾.

En el angioedema adquirido no existen alteraciones ni en la secreción ni en la funcionalidad de C1 INH pero existe un consumo aumentado de este así como de C1q, que lleva a la disminución de los niveles plasmáticos de ambos ⁽²⁾.

Las características del angioedema adquirido son:

- Concentraciones bajas de C1 INH, C1, C1q, C2 y C4.
- Concentraciones normales de C3-C9.
- Ausencia de antecedentes familiares.
- Edad de presentación en la edad media. (más frecuentemente en la cuarta década de la vida) ⁽¹⁾.

También se divide en dos tipos:

En el tipo I el déficit de C1 INH está asociado a procesos linfoproliferativos de células B (más frecuentemente linfoma), pudiendo aparecer entre 0 a 7 años antes del proceso maligno ^(2,8).

Aunque la mayoría de los casos están ligados a procesos linfoproliferativos, también se ha descrito la asociación con otros tipos de neoplasias e infecciones ⁽⁸⁾.

Se debe al consumo de complemento por inmunoglobulinas dirigidas contra el anticuerpo monoclonal expresado en las células malignas ⁽¹⁾.

Se produce un aumento del catabolismo debido a una activación exagerada de C1 con proteínas anormales y por la presencia de inmunoglobulinas dirigidas contra el anticuerpo monoclonal expresado en las células malignas, llevando a un aumento de la unión de C1 INH con deplección de los niveles plasmáticos de ambos ⁽¹⁾.

El tipo II se debe a la producción de autoanticuerpos contra C1-INH (poliartritis, vasculitis, lupus) ^(2,7).

2) Angioedema sin déficit de C1 INH.

a) Angioedema hereditario tipo III: se ha descrito un tercer tipo de angioedema hereditario que aparece en mujeres y que se caracteriza por tener niveles y funcionalidad normales de C1 INH. Se le denomina estrógeno dependiente, ya que los ataques aparecen frente al consumo de medicamentos que contengan estrógenos. Este tipo III se piensa que está causado por una mutación en el gen que codifica el factor XII que llevaría a un aumento en la producción de bradicininas ^(1,6).

b) Angioedema mediado por IECA: es la causa más común de angioedema (38% a 68% de los casos) ⁽¹⁾.

En la mitad de los pacientes el angioedema se manifiesta en la primera semana de iniciado el tratamiento ⁽¹⁾.

La incidencia es de 0,1% a 0,2%, siendo cinco veces más frecuente en afroamericanos ⁽¹⁾.

Estos fármacos inhiben la enzima convertidora de angiotensina, que transforma angiotensina I en II y que además inactiva la bradicinina, por ende el tratamiento con IECAS determinaría un aumento de los niveles de bradicininas que producirían el angioedema. De todas formas el hecho de que sólo una minoría de los pacientes que reciben IECA desarrollen esta complicación hace que pudiera ser explicado por factores genéticos ⁽¹⁾.

El tratamiento principal es retirar el agente ofensor, lo cual es suficiente en los casos leves. Casos más graves que presenten compromiso respiratorio son tratados con adrenalina, difenhidramina y esteroides; sin embargo, no hay estudios controlados que hayan demostrado la eficacia de estos tratamiento ⁽¹⁾.

Los nuevos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) no han demostrado tener un efecto inhibitorio sobre la degradación de las bradicininas. A pesar de ello, el angioedema puede aparecer asociado al uso de estos fármacos. El mecanismo por el cual se produce el angioedema es por ahora desconocido ⁽⁹⁾.

c) Angioedema mediado por leucotrienos: angioedema mediado por antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

El angioedema por AINES tiene una prevalencia de urticaria y angioedema de 0,1% a 0,3%. Sin embargo, en la población atópica hay un aumento de la frecuencia entre la adolescencia y la vida adulta. Entre 21% y 30% de los pacientes con urticaria crónica experimentarán habones y eritema cuando se exponen a AINES ⁽¹⁾.

Este tipo de angioedema se produce principalmente por AINES que inhiben con más potencia la ciclooxigenasa 1 (COX 1) que la 2 (como por ejemplo el ácido acetil salicílico AAS). La COX 1 inhibe la síntesis de prostaglandinas, determinando que la vía de la lipooxigenasa aumente la síntesis de leucotrienos que actúan como importantes mediadores inflamatorios ⁽¹⁾.

La presentación clínica es muy similar a la del angioedema alérgico agudo.

El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas recurrentes después de exposición repetida a AINES. El prick test no es de utilidad en estos pacientes ⁽¹⁾.

El tratamiento también es similar al del angioedema alérgico y se recomienda evitar los AINES como clase, o se podría intentar con un AINES alternativo en caso de ser necesario, el más recomendado es el rofecoxib, ya que es el que tiene menor índice de reacciones cutáneas dentro de los COX-2 selectivos ⁽¹⁾.

En cuanto al uso de antagonistas de los leucotrienos existen reportes contradictorios, algunos apoyan el uso de estos fármacos ya que se ha visto que previenen exacerbaciones graves, en otros casos se desaconseja el uso de estos antagonistas ya que se han descrito casos de episodios de anafilaxia aguda con urticaria y angioedema cuando se han administrado conjuntamente con AAS ⁽¹⁾.

d) Otras causas de angioedema

- **Angioedema y urticarias físicas** (angioedema pseudoalérgico). Las urticarias físicas que pueden estar asociadas con el angioedema mucocutáneo son: urticaria colinérgica, por frío y por calor, solar, por presión temprana ⁽¹⁾.
- **Infecciones.** La mononucleosis infecciosa y *Helicobacter pylori* producen exacerbaciones de angioedema hereditario ⁽¹⁾.
- **Eosinofilia y angioedema recurrente.** Síndrome de Gleich: presenta una frecuencia muy baja, con pocos casos descritos en la literatura, se caracteriza por una hipereosinofilia e incremento de los niveles séricos de IgM y angioedema recurrente, urticaria y malestar general con buena respuesta a los corticoides y sin afectación de otros órganos ⁽¹⁾.
- **Angioedema idiopático.** Cuando no se pudo realizar un diagnóstico pese a haber buscado todas las causas de angioedema y haber realizado todos los estudios paraclínicos ⁽¹⁾.

DIAGNÓSTICO Y ALGORITMO DE MANEJO

Frente a un paciente con diagnóstico de angioedema el primer paso es realizar un correcto interrogatorio, buscando elementos en la historia clínica que orienten a un angioedema mediado por histamina (alérgico) o mediado por bradicinina (hereditario o adquirido), ya que el tratamiento, la profilaxis y el manejo anestésico son muy diferentes.

Frente a un paciente con angioedema, sin urticaria, en el cual se sospecha etiología no alérgica, con episodios de dolor abdominal o edema laríngeo acompañando las crisis y con antecedentes familiares de angioedema, se debe valorar mediante paraclínica el déficit de C1 INH. En estos casos entonces se cuantificarán en plasma las concentraciones de C4 y de C1 INH en dos períodos separados por un lapso de tiempo ⁽³⁾.

Según los resultados de estas dos pruebas nos podemos enfrentar a tres situaciones:

1) Concentraciones bajas de C4 y C1 INH. confirman el déficit de C1 INH.

En este caso se solicitará la concentración plasmática de C1q ⁽³⁾, ya que es característico que se encuentre disminuida en hasta el 70% de los casos de angioedema adquirido, siendo normal en el angioedema hereditario ⁽⁸⁾.

Una concentración de C1q disminuida, ausencia de historia familiar de angioedema y aparición a edad tardía, orientan a angioedema adquirido.

Por el contrario, concentraciones de C1q en rango de normalidad, antecedentes familiares y edad temprana de aparición, diagnostican un angioedema hereditario tipo I ⁽³⁾.

2) Disminución de la concentración de C4 con valores de C1 INH en rango de normalidad.

En este caso se debe determinar la función de C1 INH.

Si la función está disminuida, estamos frente a un angioedema hereditario tipo II.

Si la función de C1 es normal, se descarta la etiología hereditaria tipo I y II como causa de angioedema, debiendo buscar otras etiologías como causantes de las crisis de angioedema (angioedema hereditario tipo III, angioedema por fármacos: AINES, IECA; angioedema alérgico, angioedema idiopático) y patologías asociadas que puedan estar disminuyendo los valores de C4 ⁽³⁾.

3) Concentraciones de C4 y C1 INH normales en dos determinaciones. En este caso descartamos el déficit de C1 INH, debiendo buscar otras causas de angioedema ⁽³⁾.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

En el caso del angioedema alérgico existe respuesta a la adrenalina en casos de crisis aguda, también se pueden utilizar los antihistamínicos y los corticoides ⁽¹⁾.

En estos pacientes se puede realizar profilaxis en los días previos al acto quirúrgico con corticoides y antihistamínicos, aunque la única medida eficaz para prevenir una reacción anafiláctica es evitar el contacto con el agente responsable.

En cuanto a los corticoides a pesar de que pueden ser utilizados, no hay evidencia en la literatura de que una única dosis en el preoperatorio sea efectiva en la prevención de una reacción de hipersensibilidad inmediata.

La premedicación con antihistamínicos H1 se ha demostrado que reduce la incidencia y la intensidad de las reacciones no mediadas inmunológicamente, pero no son eficaces previniendo las reacciones alérgicas, si bien podría disminuir los efectos de la histamina al estar bloqueando sus receptores ⁽¹⁰⁾.

Deben preferirse fármacos que sean poco histaminoliberadores y deben administrarse lentamente y uno a uno ⁽¹¹⁾.

Los pacientes con estados de ansiedad, tienen mayor liberación de histamina, por lo que deberían ser premedicados con ansiolíticos del tipo de las benzodiazepinas ⁽¹²⁾.

En caso de requerir relajantes musculares, se debe tener presente la alta frecuencia de reacciones cruzadas entre ellos, además de que son el grupo farmacológico utilizado durante una anestesia que con más frecuencia determina reacciones alérgicas, por lo que se deben realizar tests para estos fármacos en el preoperatorio ⁽¹¹⁾.

En el angioedema por déficit de C1 INH es ineficaz el tratamiento con adrenalina, antihistamínicos y corticoides ⁽¹⁾.

En el angioedema hereditario y adquirido el tratamiento y la profilaxis se divide en tres áreas:

1) Tratamiento en los ataques agudos:

Administración intravenosa de 1.000 a 2.000 unidades de concentrado de C1 INH (Berinert P [®]) (muy eficaz pero caro y poco disponible) tiene una duración de acción de cuatro a cinco días. Se observa regresión del episodio agudo en aproximadamente treinta a sesenta segundos, los niveles de C1 INH alcanzan cifras máximas a los quince minutos y los niveles de C4 aumentan a las doce horas ^(1,2).

En el angioedema adquirido tipo II, la respuesta al concentrado es muy variable ⁽²⁾.

En caso de no contar con concentrado de C1 INH se puede utilizar plasma fresco congelado (PFC) tratado con detergente y solvente (SDP), ya que el PFC contiene C1 INH, pero su uso es controvertido ya que también contiene C2 y C4 que al actuar como sustrato podrían empeorar el angioedema. Si tampoco contamos con el SDP la tercer alternativa menos segura sería el PFC convencional ⁽¹⁾.

2) Prevención a largo plazo: se realiza con andrógenos atenuados y con antifibrinolíticos.

Se utilizan andrógenos atenuados como el danazol (5-300 mg/d) y el estanozolol (2-4 mg/d).

El mecanismo de acción de estos fármacos es producir en el hígado una síntesis aumentada de proteína normal, llevando los niveles del complemento a rangos de normalidad (C1 INH y C4), aunque el objetivo del tratamiento no es llegar a rangos de normalidad, sino utilizar la mínima dosis efectiva para evitar los ataques debido a los múltiples efectos adversos que presentan los andrógenos así como el riesgo aumentado de adenoma hepatocelular. Están contraindicados en niños y en el embarazo. Demoran cinco días en empezar a actuar y no detienen una crisis en proceso ^(1,2).

Se ha demostrado mayor eficacia y menor frecuencia de efectos secundarios en el uso de estanozolol sobre danazol ^(1,2).

Los antifibrinolíticos utilizados son el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico, el mecanismo de acción es desconocido, pero parecería ser debido a su actividad antiplasmina que produce una liberación disminuida de mediadores vasoactivos. Presentan riesgo de tromboembolismo ^(1,2).

Los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos (97% versus 28%). Por ello, los antifibrinolíticos se reservan para los niños en quienes están contraindicados los andrógenos atenuados ⁽¹⁾.

3) Prevención a corto plazo, previo a procedimientos que pueden desencadenar ataques (procedimientos quirúrgicos mayores que requieran manejo de la vía aérea, procedimientos odontológicos, endoscopías). Si la profilaxis puede realizarse entre tres y siete días previos al procedimiento utilizamos andrógenos atenuados a altas dosis en este lapso de tiempo. Si no contamos con este tiempo para realizar la profilaxis, se debe administrar concentrado de C1 INH intravenoso treinta a sesenta segundos previos al procedimiento. En caso de no contar con C1 INH se puede administrar PFC 24 horas previas e inmediatamente antes

del procedimiento ⁽¹⁾.

Existe una nueva terapia de tratamiento para estos pacientes, consiste en el uso de un inhibidor del receptor 2 de la bradicinina denominado icatibant, es una nueva alternativa terapéutica evaluada desde el año 2004. La autorización de comercialización se obtuvo en Francia en julio de 2008 para el tratamiento de los ataques de angioedema hereditario ⁽²⁾.

El producto se utiliza a una dosis de 30 mg por vía subcutánea. No tiene efectos secundarios de gravedad. Actualmente el tratamiento no está indicado en niños o mujeres embarazadas ⁽²⁾.

Se debe destacar que en el angioedema adquirido el tratamiento es igual que en el hereditario, pero las dosis farmacológicas necesarias pueden ser mayores y la respuesta clínica menos previsible. Además en cuanto a la profilaxis a largo plazo, se obtienen mejores resultados con ácido tranexámico que con andrógenos atenuados. La administración de concentrado de C1 INH en los ataques agudos da peores resultados que en la forma hereditaria ⁽¹⁾.

No debemos olvidar que en el angioedema adquirido el tratamiento va dirigido al control de la enfermedad asociada si la hay, lo cual reduce los síntomas de edema ⁽¹⁾.

ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO Y CONCLUSIONES

En el caso clínico presentado estamos frente a una paciente con diagnóstico de angioedema, con una valoración paraclínica incompleta para diagnóstico etiológico.

A pesar de presentar un terreno atópico, con prick tests positivos para polvo, ácaros y algunos alimentos, la ausencia de prurito y urticaria planteaban dudas para realizar el diagnóstico de angioedema alérgico, decidiéndose cuantificar en plasma los niveles de C1 INH y de C4 en dos determinaciones. El hallazgo de estos valores en rango de normalidad descarta el diagnóstico de déficit de C1 INH, por lo cual descarta también los diagnósticos de angioedema hereditario y adquirido.

La paciente no consume AINES ni IECAS que puedan explicar angioedema por estas causas.

Niega consumo de medicamentos que contengan estrógenos lo cual aleja el planteo de angioedema hereditario tipo III.

Los valores de inmunoglobulinas y eosinófilos fueron normales.

Luego de haber realizado los diagnósticos diferenciales, por el terreno de atopía (a pesar de no presentar prurito) nos orientamos hacia el diagnóstico de angioedema alérgico.

Por el hecho de presentar ataques agudos recurrentes se decide en conjunto con alergista referente, comenzar profilaxis con antihistamínicos H1 y H2, benzodiacepinas, agregándose corticoides la semana previa al acto anestésico quirúrgico.

Dado que los requerimientos quirúrgicos exigen una anestesia general y el uso de relajantes musculares, se realizarán prick tests para los fármacos que serán utilizados en la anestesia (fentanil, propofol, cis-atracurio).

Es de gran importancia realizar dichos tests para el relajante muscular que se haya decidido utilizar, tomando en cuenta los resultados del último estudio retrospectivo realizado en Francia por el Groupe d'Etudes des Réactions Anafilactoïdes Paraneesthésiques (GERAP) ⁽⁹⁾ que incluyó 1.253 pacientes con reacciones de hipersensibilidad sospechadas como alérgicas durante la anestesia, encontrándose que de las reacciones mediadas por IgE los relajantes musculares fueron los fármacos mayormente involucrados, con un porcentaje de 47%, seguido en segundo lugar en frecuencia por las reacciones al látex con 20% y en tercer lugar por reacciones a antibióticos con 18% ⁽¹³⁾.

Dentro de los relajantes musculares se prefiere utilizar cis-atracurio ya que en dicho estudio la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad fue de 5,9% para este fármaco, de 19,6% para atracurio y de 60,6% para succinilcolina. Además el cis-atracurio no produce liberación de histamina ⁽¹³⁾.

Otra a medida a tener en cuenta es utilizar fármacos poco liberadores de histamina, y en caso de ser requerido su uso, estos deben ser administrados diluidos y de forma lenta ⁽¹⁾.

Aún no ha sido posible la realización de los prick tests, debido a la alta frecuencia de crisis de angioedema que ha presentado la paciente, lo cual ha impedido suspender el tratamiento preventivo con corticoides y antihistamínicos por el lapso de una semana, tiempo necesario para poder realizar las pruebas cutáneas.

En el intraoperatorio será fundamental el manejo rápido y eficaz de la vía aérea, tanto en la intubación como en la extubación, evitando traumatismos ya que una manipulación prolongada podría desencadenar edema y complicaciones posteriores.

Se deberá contar con material de reanimación preparado.

Para el postoperatorio se requiere unidad en CTI debido al riesgo de edema de la vía aérea luego de la extubación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ricardo Cardona R, Tamayo L, Escobar MF.** Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico.
2. **L Pastó Cardona L., Bordas Orpinell J, Mercadal Orfila G, et al.** Profilaxis y tratamiento del angioedema hereditario y adquirido en el HUB; utilización del inhibidor de la C1-esterasa. Servicio de Farmacia. Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Bellvitge. FARM HOSP (Madrid)Vol. 27. N.º 6, pp. 346-352, 2003.
3. **Bernstein JA, Moellman J.** Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med* 2012; 5: 39.
4. **Luxoro C, Bustamante R.** Anafilaxia perioperatoria: cuadro clínico y diagnóstico. Artículo de Revisión. *Rev Chil Anest* 2010; 39: 36-52.
5. **Caballero T, Baeza,ML, Cabañas R, et al.** Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA) (Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicicnina: GEAB). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(5): 333-47.
6. **Spyridonidou A, Latrou C, Alexoudis A, et al.** Case report: Peri-operative management of a patient with hereditary angioedema undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journal of the association of Anaesthetist of Great Britain and Ireland.* *Anaesthesia* 2010; 65: 74–7.
7. **Bouillet L, Boccon-Giboda I, Massota C.** Mise au point. Les angioedèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. Bradykinin mediated angioedema. *La Revue de médecine interne* 2011; 32: 225–31.
8. **Cicardi M, Zanichelli A.** Review: Acquired angioedema. *Cicardi and Zanichelli Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:14. <http://www.aacijournal.com/content/6/1/14>
9. **Rodríguez A, Matilla B, Gozalo F.** Angioedema por irbesartán. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 532.
10. **Mertes PM, Malinovsky JM, et al.** Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(6): 442-53.
11. **Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L.** Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 655–70.
12. **Escolano F, Plaza A, Gomar C.** Reacciones alérgicas en anestesia. En: Torres LM. Tratado de anestesia y reanimación. Madrid: Aran, 2001: 1747-87.
13. **Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky IM.** Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007) (Members of the GERAP). *Minerva Anestesiologica.* Agosto 2007.