

Manejo del angioedema hereditario (AEH)

Adames-Mitre MM

Caja de Seguro Social, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá.

Email: adames.manuel0@gmail.com

RESUMEN

El angioedema hereditario (AEH) es una afección caracterizada por episodios recurrentes de angioedema, sin urticaria o prurito, que afecta con mayor frecuencia a la piel y los tejidos mucosos de los tractos respiratorios superiores y gastrointestinales. Está predominantemente mediada por la bradiquinina, un potente péptido vasodilatador. Hay cuatro tipos de AEH: Los tipos I y II resultan de una deficiencia o disfunción del inhibidor C1 (C1INH), respectivamente, y se denominan colectivamente HAE con deficiencia del inhibidor C1 (C1INH-HAE). C1INH juega un papel en la regulación de la producción de bradiquinina. Los estudios de complemento son anormales en C1INH-HAE. En al menos el 90 por ciento de los pacientes con C1INH-HAE, las concentraciones plasmáticas del componente 4 del complemento (C4) son siempre bajos, incluso durante los períodos asintomáticos, y, por lo tanto, C4 es una buena prueba de detección. El patrón de herencia de C1INH-HAE es autosómico dominante, aunque el 25 por ciento de los casos resultan de mutaciones de novo, y los individuos afectados ocasionales pueden ser asintomáticos. Los otros dos tipos de AEH se caracterizan por estudios complementarios normales. Se han definido dos trastornos: HAE asociado con mutaciones en el gen del factor XII (FXII-HAE) y HAE de etiología desconocida (U-HAE). Las indicaciones para la detección de AEH incluyen angioedema recurrente sin urticaria, dolor abdominal recurrente episódico inexplicable, antecedentes familiares de angioedema, cualquier episodio de edema laríngeo inexplicable y una baja concentración de C4. Los pacientes con AEH no responden a la terapia antihistamínica. La mayoría de los pacientes con AEH han recibido antihistamínicos y

glucocorticoides en múltiples ocasiones en el pasado sin ningún beneficio. Sin embargo, si no se ha administrado un ensayo terapéutico de altas dosis de antihistamínicos, esto debe hacerse en los casos en que no hay evidencia de deficiencia o defecto en C1INH y no hay antecedentes familiares sugerentes.

Palabras clave: angioedema hereditario, AEH, C4

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una afección caracterizada por episodios recurrentes de angioedema, sin urticaria o prurito, que afecta con mayor frecuencia a la piel y los tejidos mucosos de los tractos respiratorios superiores y gastrointestinales. Está predominantemente mediada por la bradiquinina, un potente péptido vasodilatador.

El AEH es una enfermedad autosómica dominante causada por bajas concentraciones del inhibidor C1 de la proteína plasmática (C1INH). Las deficiencias en C1INH permiten la activación sin control de la vía clásica del complemento y otros sistemas bioquímicos incluyendo el sistema de bradiquinina. Los pacientes pueden presentar combinación de angioedema indoloro, no prurítico, dolor abdominal intenso u obstrucción aguda de las vías respiratorias.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la urticaria y el angioedema son problemas comunes que afectan a casi el 20 % de la población, el AEH es un trastorno poco frecuente. Representa aproximadamente el 2 % de los casos clínicos de angioedema y ocurre en 1 por cada 50 000-150 000 habitantes. AEH conduce a 15 000 - 30 000 visitas al departamento de emergencia por año en los Estados Unidos.

TIPOS DE AEH

Hay cuatro tipos de AEH: Los tipos I y II resultan de una deficiencia o disfunción del inhibidor C1 (C1INH), respectivamente, y se denominan colectivamente HAE con deficiencia del inhibidor C1 (C1INH-HAE). C1INH juega un papel en la regulación de la producción de bradiquinina. Los estudios de complemento son anormales en C1INH-HAE. En al menos el 90 por ciento de los pacientes con C1INH-HAE, las concentraciones plasmáticas del componente 4 del complemento (C4) son siempre bajos, incluso durante los períodos asintomáticos, y, por lo tanto, C4 es una buena prueba de detección. El patrón de herencia de C1INH-HAE es autosómico dominante, aunque el 25 por ciento de los casos resultan de mutaciones de novo, y los individuos afectados ocasionales pueden ser asintomáticos. Los otros dos tipos de AEH se caracterizan por estudios complementarios normales. Se han definido dos trastornos: HAE asociado con mutaciones en el gen del factor XII (FXII-HAE) y HAE de etiología desconocida (U-HAE). El AEH con inhibidor C1 normal se identificó como una forma hereditaria de angioedema hereditaria dependiente de estrógenos que se presenta principalmente en mujeres con niveles funcionales y cuantitativos normales de C1INH. Aún no hay una comprensión clara de su mecanismo fisiopatológico. Antes del desarrollo de una terapia eficaz, la tasa de mortalidad por AEH fue del 20-30 %. Aunque prevenibles y tratables, las complicaciones de esta enfermedad no responden bien a las terapias habituales para el angioedema, por lo tanto, el establecimiento del diagnóstico correcto es fundamental. La prueba de detección más confiable y rentable para HAE es una concentración sérica de C4.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los signos físicos del AEH incluyen edema no inflamatorio de piel y mucosas. Los tejidos subcutáneos más afectados son la cara, manos, brazos, piernas, genitales y glúteos. Los órganos más afectados son el estómago, los intestinos, la vejiga y la uretra. Puede manifestarse como vómitos, diarrea o dolor de cólico paroxístico y pueden imitar una emergencia quirúrgica. Puede provocar edema laríngeo y obstrucción de las vías respiratorias superiores. En aproximadamente el 25 % de los pacientes, el eritema marginado puede preceder a la aparición de edema.

Las indicaciones para la detección de AEH incluyen angioedema recurrente sin urticaria, dolor abdominal recurrente episódico inexplicable, antecedentes familiares de angioedema, cualquier episodio de edema laríngeo inexplicado y una baja concentración de C4.

Los pacientes con AEH no responden a la terapia antihistamínica. La mayoría de los pacientes con AEH han recibido antihistamínicos y glucocorticoides en múltiples ocasiones en el pasado sin ningún beneficio. Sin embargo, si no se ha administrado un ensayo terapéutico de altas dosis de antihistamínicos, esto debe hacerse en los casos en que no hay evidencia de deficiencia o defecto en C1INH y no hay antecedentes familiares sugerentes.

MANEJO DE AEH

El tratamiento del AEH consiste en profilaxis, manejo de ataques agudos y terapia profiláctica en situaciones donde pueden ocurrir ataques. En los tipos I y II de HAE, el tratamiento de elección en los ataques agudos consiste en el reemplazo con inhibidores del C1 (C1INH) comercialmente disponibles, un inhibidor de la Calicreína o un antagonista del receptor tipo 2 de la bradiquinina. Si no hay tratamiento específico disponible, se ha utilizado plasma recién congelado, pero el médico debe entender que, debido a que el plasma puede suministrar el sustrato para la generación de bradiquinina, los ataques a veces pueden empeorar antes de mejorar.

Profilaxis: El tratamiento profiláctico incluye andrógenos atenuados y el producto de la proteína inhibidora C1, Cinryze. Si se usa la terapia con andrógenos, la dosis debe minimizarse, equilibrando la gravedad de la enfermedad y minimizando los efectos adversos. El fármaco más utilizado es el danazol, pero todos los andrógenos atenuados son útiles en el tratamiento. La recomendación habitual es tratar de usar tan poco como 200mg / día o menos. El nanofiltrado C1INH concentrado Cinryze fue aprobado por la FDA en 2008 para la profilaxis AEH. Se informa que es eficaz en ataques agudos también.

PREVENCIÓN DE ATAQUES AGUDOS

Los agentes utilizados en el tratamiento de los ataques agudos de AEH incluyen los siguientes:

1. Concentrado de C1INH (Berinert) fue aprobado en septiembre de 2009 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de ataques agudos de angioedema abdominal y facial en adolescentes y adultos con AEH, en enero de 2012, la FDA aprobó una indicación adicional para Berinert, para angioedema laríngeo.
2. El recombinante humano C1INH (rhC1INH = Ruconest) fue aprobado por FDA en julio de 2014, para tratar ataques agudos de AEH en adolescentes y adultos, aunque su eficacia no se estableció en pacientes con AEH que implican ataques laríngeos.
3. Inhibidor de calicreína (ecallantide = Kalbitor) es un agente recombinante que es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la Calicreína, durante los ataques de AEH, la actividad de la calicreína plasmática no regulada da como resultado una generación excesiva de bradiquinina, lo que da como resultado una hinchazón. La FDA aprobó ecallantide en diciembre de 2009 para el tratamiento de los ataques agudos de AEH en pacientes mayores de 16 años.
4. El antagonista selectivo de los receptores B2 de la bradicinina (Icatibant =Firazyr) fue aprobado por la FDA en 2011 para el tratamiento de los ataques agudos de AEH en adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, et al. Hereditary Angioedema WAO Guideline. World Allergy Organ J. 2012 Dec;5(12):182-99.
2. Bankhead C. Another Drug for HAE Wins FDA Approval. Med Page Today. Jul 17 2014.
3. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1- esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3,

randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb. 112(2):163-169.e1.

4. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–13.
5. Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul - Aug;5(4):1091-1097. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.005.

