



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANGIOEDEMA Y SU MANEJO ACTUAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

BRENDA MORALES MORALES

TUTOR: Mtro. GABRIEL PIÑERA FLORES

MÉXICO, Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

A mis padres, hermanas, sobrinas y familia. Gracias por su apoyo incondicional, solidaridad y afecto.

A mis padres, Estela y Elías por siempre mostrarme su apoyo, ser un ejemplo de superación, trabajo y esfuerzo constante, mi admiración, respeto y amor por siempre.

A mis hermanas Emma y Monserrat, gracias por sus consejos, enseñanzas y su ejemplo, por ser incondicionales. Las amo demasiado.

A mis sobrinas Constanza y María Fátima por enseñarme el amor más puro que hay, siempre estaré por y para ustedes, las amo.

A mis abuelos, por su ejemplo de vida, por sus sabios consejos, consentirme y cuidarme. En especial a mis abuelitas Pachita y Raquel pues sin su fortaleza y amor por su familia nada sería posible, mi admiración y amor.

A mis amigos, Alma, Sari, Mariela, Diego, Jaqueline e Xchel por su apoyo, consejos sinceros, por las risas y la amistad verdadera.

A mi pareja Hasiel, por su apoyo, comprensión y amor puro, gracias por todo lo que hemos vivido. “Por ti, por mí, porque el mundo es nuestro”.

Gracias a mis profesores por sus enseñanzas y ejemplo, a cada uno de ellos por brindarme el conocimiento necesario para ser quién soy.

En especial, gracias a mi asesor Mtro. Gabriel Piñera Flores por su apoyo en la elaboración de este trabajo, gracias por su guía y tiempo brindado.

Y por supuesto gracias a mi **Universidad UNAM**, por darme tanto, conocimiento, experiencias, amigos, jamás podré devolverle todo lo brindado, pero sin lugar a dudas haré lo posible para demostrar que soy orgullosamente universitaria.

Índice

Introducción

1. Antecedentes históricos
2. Definición del angioedema
3. Fisiopatología
4. Factores etiológicos
5. Clasificación de Angioedema
 - 5.1 Angioedema alérgico
 - 5.2 Angioedema asociado con urticaria crónica espontánea o urticarias inducibles
 - 5.3 Angioedema hereditario
 - 5.3.1 AEH por déficit de proteína C1 inhibidor
 - 5.3.2 AEH por déficit funcional de proteína C1 inhibidores
 - 5.3.3 AEH con C1-INH normal
 - 5.4 Angioedema por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 - 5.5 Angioedema idiopático
6. Manifestaciones clínicas
7. Diagnóstico
8. Pronóstico
9. Tratamiento de urgencias
10. Tratamiento
 - 10.1 Angioedema idiopático
 - 10.2 Angioedema hereditario
 - 10.2.1 Profilaxis a corto plazo
 - 10.2.2 Profilaxis a largo plazo
11. Conclusiones

Bibliografía

Introducción

Durante la consulta odontológica estamos bajo la posibilidad de enfrentarnos con diferentes situaciones en nuestros pacientes, no solo en aquellos que presenten alguna enfermedad crónica o sistémica, debemos ser conscientes que en cualquier circunstancia o tratamiento su cuerpo puede reaccionar de manera desfavorable. Es importante que tengamos conocimientos al manejo de urgencias “constantes” en la consulta dental, el éxito de superar esta etapa, donde el paciente se encuentre estable se basa en nuestro conocimiento, criterio y estado de preparación. Sin embargo, a lo largo de nuestra vida profesional no solo nos vamos a enfrentar a situaciones comunes, debemos estar preparados para cualquier condición que se pueda presentar.

Uno de estos eventos es el angioedema, donde el paciente además de sufrir inflamación mucocutánea en dermis también puede presentar edema laríngeo que a su vez trae consecuencias graves causando disfonía, alteraciones en la deglución y obstrucción de la vía aérea superior, que en el peor de los casos pone en peligro la vida. Los estudios en familias con AEH indican que, sin tratamiento, la muerte por edema laríngeo puede llegar al 30%. Es importante tener en cuenta que el 50% de los pacientes con AEH experimentan al menos un ataque laríngeo en su vida. ¹

Además de presentarse el edema laríngeo, también es común el edema en labios, lengua, úvula o paladar blando, provocando las consecuencias anteriormente mencionadas.

Entre los factores predisponentes que facilitan la aparición de los síntomas se encuentran los traumatismos accidentales o quirúrgicos, principalmente el estrés, alteraciones emocionales, procedimientos como anestesia, extracciones dentales y la manipulación de la cavidad oral.

Es por ello, que para identificar este accidente es fundamental realizar una historia clínica detallada, cuestionar si ya ha sido diagnosticado con AEH o

bien, si a lo largo de toda su vida no ha presentado alguna reacción alérgica a la anestesia, algún tipo de dermatitis y/o urticaria. Recordemos que esta enfermedad se detona principalmente en la niñez por lo que si el paciente no lo recuerda debiéramos investigar en sus antecedentes heredofamiliares. Si es un niño al que vamos a atender, hacer énfasis a los padres si no ha presentado algún caso similar.

Las reacciones alérgicas engloban desde erupciones locales leves hasta procesos graves con afección multisistémica comprometiendo la vida, requiere una atención de diagnóstico y tratamiento de emergencia. Las formas más frecuentes en las que se presentan son en la piel y el sistema respiratorio, también se puede implicar el sistema cardiovascular y gastrointestinal.

El angioedema tiene grandes implicaciones en el área dental ya que determinados procedimientos odontológicos y quirúrgicos pueden desencadenar episodios de angioedema, potencialmente mortales al producirse edema en las vías respiratorias altas.

Como profesionales de la salud, es nuestra obligación saber actuar de manera rápida si en la consulta dental se presenta esta situación, pues a pesar de la baja incidencia de los casos, la mayoría de los pacientes desconocen que padecen esta enfermedad o bien se manifiesta de forma espontánea, por lo que en cualquier situación de estrés puede desencadenar el angioedema y a su vez más complicaciones en el sistema estomatológico. Afecta a una entre cada 10 mil y 50 mil personas a nivel mundial. En México, en particular, se calcula que existen dos mil 300 personas que padecen esta enfermedad. ²

Por lo tanto, el propósito de este trabajo es brindar información sobre el angioedema, enfocada al ámbito odontológico que nos proporcione recomendaciones para el manejo de estos pacientes y así minimizar cualquier complicación en la consulta dental.

1. Antecedentes históricos

En el año 1300 A.C en un papiro egipcio, Celso describe los primeros cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor (enrojecimiento), tumor (edema), calor (aumento de temperatura), y dolor. Rudolf Virchow agrega un quinto signo, la pérdida de la función en el siglo XIX. Al transcurso de los años Sir Thomas Lewis, estudiaba la respuesta inflamatoria de la piel, llegó a establecer que las sustancias químicas como histamina son intermediarias en los cambios vasculares de la inflamación. Este concepto es esencial para la base de descubrimientos de los mediadores químicos y el uso de fármacos. ³

La urticaria tiene una rica historia documentada en la medicina que datan desde el siglo IV antes de Cristo, Hipócrates, quien observó la similitud entre urticaria y las lesiones originadas por el contacto con la ortiga, así también con la picadura de insectos, son a estas manifestaciones que las denomina *cnidosis* y en el siglo X a.C. fue llamado *feng yin zheng* en la China. Otros nombres por los que fue conocido en la antigüedad son *uredo*, *essera*, *urticatio*, *urticaria escarlatina*, *mosbus porcino*, esta última fue una mala interpretación de *morbis porcellaneus* que se refería al color blanco de la zona central de la roncha. Probablemente, fue Cullen el primero en usar el nombre de urticaria en 1769. ⁴

El doctor Robert Willan (1757-1812), que trabajaba en el dispensario público de un barrio londinense atendiendo a enfermos de baja extracción social. Willan se interesó mucho por el mal que afligía a su colega Thomas Masterman Winterbottom (1766-1859), que desarrollaba ronchas e hinchazón en su piel al comer almendras dulces; y por otras afecciones cutáneas. Lamentablemente no logró culminar su enorme labor, pues la muerte le sobrevino de forma inesperada cuando contaba 55 años de edad. Sin embargo, fue Thomas Bateman, uno de sus discípulos, quien se encargó de dar a conocer la obra del maestro en el libro *Sinopsis práctica de las enfermedades cutáneas*, publicado en 1813, describiendo los diferentes

procesos patológicos de la piel, entre ellos varios casos de urticaria y edema angioneurótico (hoy día se conoce como angioedema).⁴

La primera descripción de la enfermedad se ubica en 1586 cuando Donati describió pacientes con angioedema, sin asociación con urticaria. El Angioedema Hereditario fue descrito por primera vez por el médico alemán, Dr. Heinrich Quincke. La descripción se hizo en 1882 a través de una imagen. Así, la enfermedad fue nombrada como edema de Quincke. En 1988, el médico canadiense, William Osler observó que algunos casos presentaban una base hereditaria. Con base a eso, el médico creó el término edema angioneurótico.⁴

Sir Henry Hallett Dale (1875-1968), un farmacólogo inglés interesado en investigar sustancias del cornezuelo (un hongo que parasita el centeno), comprobó, en colaboración con sir Patrick Playfair Laidlaw (1881-1940), que uno de los productos hallados era la histamina, responsable de la mayoría de las reacciones alérgicas y del enrojecimiento e hinchazón de la piel, gracias al estudio de sus efectos en animales de experimentación. Fue hasta el año 1933 para que el químico hispano-francés Ernest Fourneau (1872-1949), trabajando en el Instituto Pasteur en colaboración con Anne Marie Staub, descubriera la existencia de sustancias capaces de antagonizar los efectos nocivos de la histamina en los tejidos del paciente alérgico: eran los primeros antihistamínicos. En el año 1944, Daniel Bovet (1907-1992) obtuvo el Neoantergan (maleato de pirlamina), que fue el primer antihistamínico empleado en humanos.

En 1967 se descubrió una proteína, la IgE, causante de los procesos alérgicos. El hallazgo se debió al matrimonio Ishizaka y a los científicos Wide, Bennich y Johansson de la Universidad de Uppsala.⁴

2. Definición

El angioedema se define como el edema de piel o mucosas, incluidas las de los tractos respiratorio y gastrointestinal, de carácter autolimitado, con resolución completa en la mayoría de los casos, el cual ocurre por aumento de la permeabilidad de los capilares mucosos, submucosos y vénulas capilares, con la consiguiente extravasación del plasma. Los sitios más comúnmente afectados son cara, manos, pies y genitales. Su duración por lo general es menor de 72 horas. El aumento de volumen es asimétrico, duro y no pruriginoso, pero sí incómodo.^{5,6,7}

El angioedema es una reacción en la dermis y el tejido subcutáneo que puede estar mediada por bradicinina, histamina, leucotrienos, IgE y/o por la cascada del complemento. Es causado por un edema en la dermis, a menudo en cara, cuello, genitales o extremidades. Este puede acompañar a las reacciones alérgicas y puede ser desencadenado por inhibidores de la enzima angiotensina (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*).^{5,7}

Sus bordes son mal definidos y puede presentarse no sólo en la piel sino en los espacios submucosos de labios, nasofaringe, laringe, tráquea, esófago y en resto del tracto gastrointestinal, así como el urológico y genital.

Clínicamente se caracteriza por edema de la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, especialmente del tejido conjuntivo laxo (párpados, labios, región perioral y periorbitaria).

Pacientes refieren una sensación de quemazón, dolor y distensión de la piel. El angioedema cursa con urticaria en el 80% de los pacientes, principalmente el histaminérgico y el pseudoalérgico.⁷

Se han encontrado asociaciones del angioedema y enfermedades autoinmunes como: tiroiditis, lupus, Síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal o algunos tipos de glomerulonefritis. Esta asociación

supone se debe a niveles bajos del C4 que presentan estos pacientes, pues el C4 es importante para el aclaramiento de inmunocomplejos.

El angioedema puede presentarse en situaciones de estrés, procedimientos dentales o en intubación. Menos frecuente es en la presencia de piercing lingual, edema genital en mujeres posterior a mantener relaciones sexuales, montar en bicicleta o caballo, exposición al frío, ciertos alimentos, fármacos anticonceptivos orales, IECAS, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, tamoxifeno y materiales como el látex.

Se clasifica dentro de las enfermedades extrañas que se presentan en los Servicios de Urgencia de Atención Primaria, el angioedema se caracteriza por presentarse en episodios recurrentes, sin urticaria ni prurito. Frecuentemente se cursa con dolor e impotencia funcional de las zonas afectadas. Es una enfermedad relevante ya que sin tratamiento puede alcanzar una mortalidad del 30%, en la mayoría de los casos por obstrucción de la vía aérea.

El angioedema es un problema dermatológico común con una prevalencia aproximada del 20%. Dentro de la literatura médica varía entre 1% a 30% en la población general, sin embargo, no hay datos estimados sobre la presencia en grupos raciales determinados.

A pesar de que no hay cifras exactas sobre la incidencia se calcula que hay una persona afectada entre 10,000 a 50,000 individuos en todo el mundo, sin embargo, hay muchos casos que son desconocidos o no registrados.⁴⁻⁷

En la gran mayoría de los casos el angioedema hereditario se presenta en la niñez en los primeros seis años de vida, aunque el diagnóstico tarda en realizarse. El primer manifiesto se da en la infancia y después consecutivamente en la adultez.

El AEH en el 40% de los pacientes experimentan el primer episodio antes de los 5 años y un 75% antes de los 15 años.

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la urticaria se desconoce, pero se cree que tiene un origen autoinmune ya que se han encontrado anticuerpos contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad para la IgE ($Fc\epsilon R1\alpha$) y contra la IgE propiamente con la activación de mastocitos y basófilos. A su vez, los complejos de IgG- $Fc\epsilon R1\alpha$ pueden activar el complemento por la vía clásica y generar C5a, una anafilotoxina cuyo receptor consiguiente se encuentra también en la membrana de los mastocitos, en los cuales genera más activación.⁵

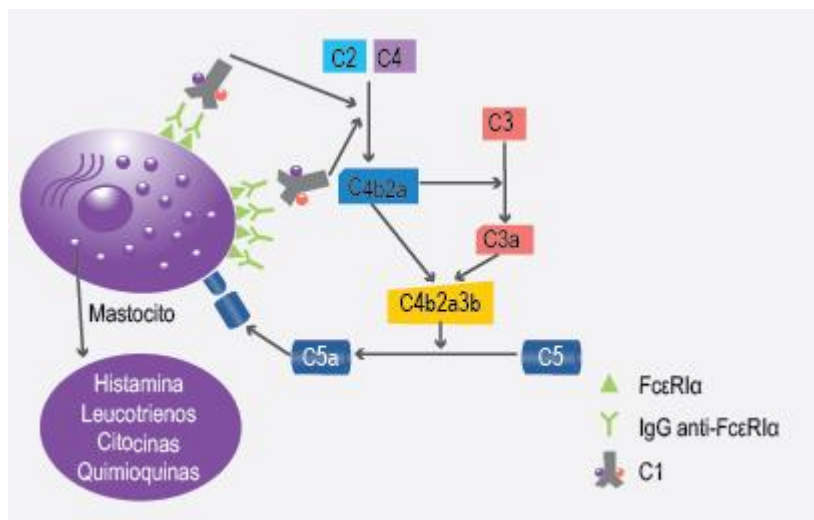


Figura 1. Fisiopatología de la urticaria crónica.

El angioedema y la urticaria se generan por la estimulación y degranulación de mastocitos, a través de procesos inmunológicos y no inmunológicos, en el cual se liberan mediadores específicos para mastocitos y basófilos, iniciando así la respuesta inflamatoria. Entre los principales mediadores se encuentra la histamina, prostaglandina, leucotrienos C y D y el factor activador de plaquetas (PAF).³

La liberación de los mediadores conduce un incremento de la vascularidad produciendo la inflamación y a su vez a una estimulación del tejido neuronal,

que origina tanto el prurito como una dilatación vascular y la consecuente respuesta eritematosa.

Los mecanismos activadores de los mastocitos pueden ser la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, la activación del complemento, la liberación directa de histamina o la activación del sistema plasmático formador de cininas. Las reacciones de urticaria y/o angioedema mediadas por IgE se producen en pacientes previamente sensibilizados al alérgeno mediante su unión a la IgE específica de la superficie de basófilos y mastocitos, induciendo la liberación de sus mediadores.^{3,5}

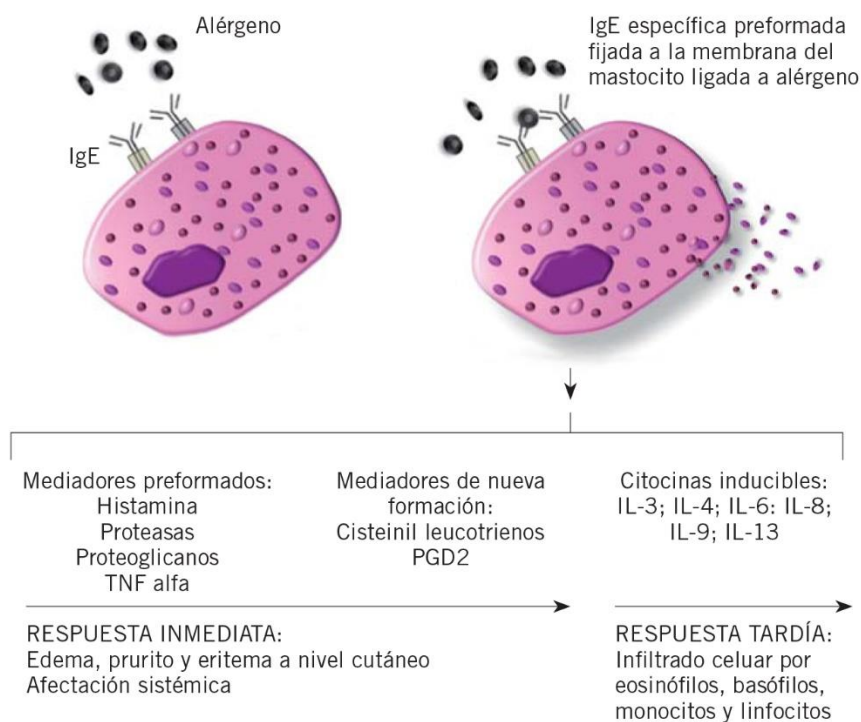


Figura 2. Mecanismo del edema mediado por hipersensibilidad tipo I o inmediata

Los mastocitos son los responsables, en una fase inicial, de la liberación de histamina, PAF, leucotrienos y otros mediadores. Estas células producen, además, citocinas y quimocinas, que son responsables, a su vez, del reclutamiento de las células que podemos encontraren el infiltrado y que condicionan la cronicidad del proceso. ⁶

El angioedema hereditario se presenta debido a la deficiencia del inhibidor del primer componente del sistema de complemento C1 o concentraciones altas de esterasa C1 y concentraciones bajas de C4.

La producción insuficiente de C1 impide la función reguladora lo que provoca un desequilibrio bioquímico que fomenta la producción innecesaria de péptidos, estos inducen a los capilares a liberar líquidos en los tejidos y causan el edema.

El déficit cualitativo o cuantitativo de C1 conduce una activación anormal de la vía clásica del complemento de los factores de C4 y C2, durante esta activación se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son los responsables del angioedema. ⁷

El sistema del complemento es un mecanismo de defensa cuya misión principal es eliminar patógenos de la circulación. Se compone de 20 proteínas, algunas de ellas reciben el nombre de C1 a C9 de manera consecutiva. La función principal de este sistema es actuar en la inmunidad innata y adaptativa para la defensa frente a patógenos bacterianos. Para la activación del sistema del complemento es necesaria la degradación de dichas proteínas, que aumentan la permeabilidad vascular e inducen quimiotaxis y opsonización. ³

Existen tres vías de activación: clásica, alternativa y de las lectinas. La importancia de este sistema se manifiesta porque la ausencia o anomalías en algún componente pueden causar enfermedades graves e incluso letales. La vía clásica se activa fundamentalmente por complejos antígeno-anticuerpo. Es un proceso espontáneo, que ocurre continuamente en la circulación y es

controlado por el principal regulador de esta vía, el inhibidor de C1, una proteína altamente glicosilada que actúa como un inhibidor de distintas proteasas que pertenecen a los diferentes sistemas de activación.

La vía clásica puede ser activada por complejos antígeno-anticuerpo, o inmunoglobulinas agregadas. La fragmentación de varias de las proteínas del complemento lleva a la formación de péptidos que desencadenan incremento en la permeabilidad capilar, vasodilatación y acúmulo de células en el foco inflamatorio. Para evitar la fragmentación de dichas proteínas existen moléculas reguladoras como el C1-inh, que inactiva a los componentes C1r y C1s del complemento y a otros factores proinflamatorios; al no existir la acción del C1-inh se produce una activación incontrolada del resto del sistema complemento con la producción de angioedema. Su principal función en el humano incluye la prevención de la autoactivación del complejo C1 del complemento, la inactivación de los factores de la coagulación XIIa, XIIf y XIa, y directamente inhibe la calicreína.

La vía alternativa, que se puede estimular por las moléculas de la superficie microbiana, polisacáridos complejos y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos. Y la vía de las lectinas, donde la lectina plasmática ligadora de manosa se une a hidratos de carbono de microorganismos y activa de forma directa a C1. ³

Sin importar cual sea la vía de activación el objetivo es ir degradando las proteínas: formación de *C3 convertasa* que se rompe en dos fragmentos, C3a y C3b. C3a se libera y C3b se liga de forma covalente a la célula o molécula en la cual se está activando el sistema del complemento. Después se une más C3b a los fragmentos ya generados para dar lugar al *C5 convertasa* que degrada al C5 y libera C5a y C5b ligado a la superficie celular. C5b se une a los componentes C6-C9 lo que provoca el ataque de la membrana. ³

Entre las funciones principales del sistema del complemento se encuentran:

Inflamación: C3a, C5a y C4a son productos que se derivan de la degradación de los componentes del sistema del complemento correspondientes que estimulan la liberación de la histamina en los mastocitos, aumentando la permeabilidad vascular y provocando la vasodilatación.

Fagocitosis: C3b y su producto de degradación iC3b, cuando se fijan a la pared de la célula microbiana se comportan como opsoninas e inducen la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, que expresan receptores de superficie para los fragmentos del complemento.

Lisis celular: El depósito de CAM sobre células hacen que estas se vuelvan permeables al agua y a los iones produciendo la muerte de las mismas. ³

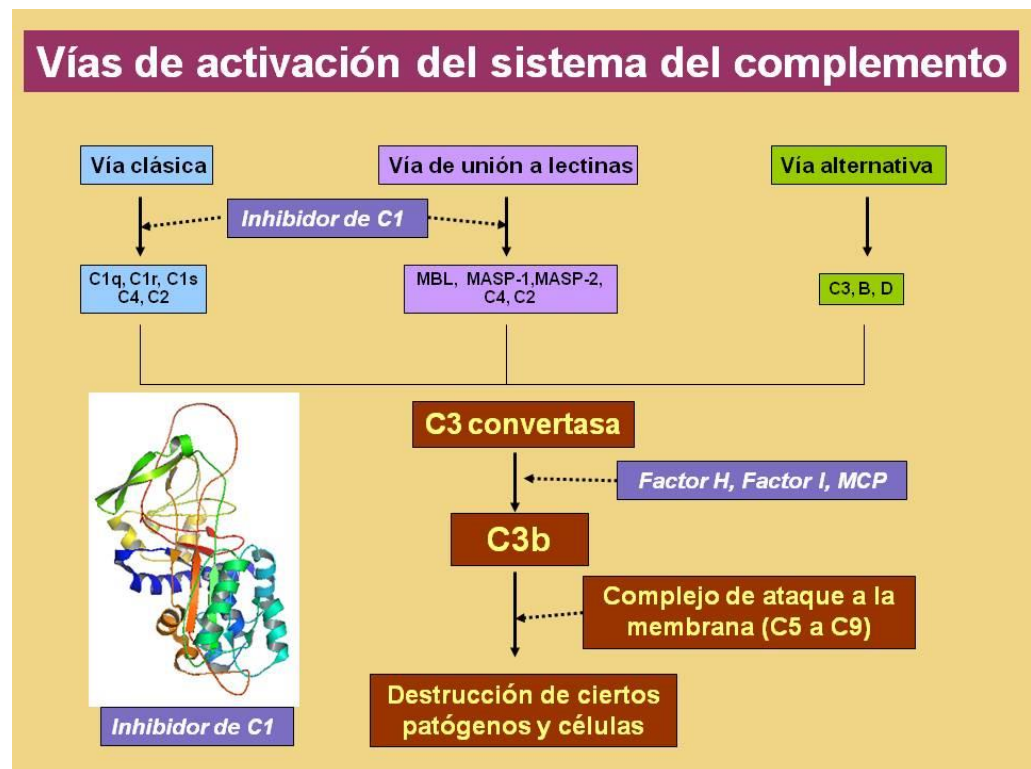


Figura 3. Esquema de activación de las tres vías del complemento.

4. Factores etiológicos

Debido a que estas reacciones en la piel son similares clínicamente, es fundamental identificar el agente etiológico para evitar futuras reacciones de hipersensibilidad. Además, es importante conocer si han existido eventos previos en el paciente, para así proporcionar el tratamiento adecuado. Entre los factores más comunes se encuentran:

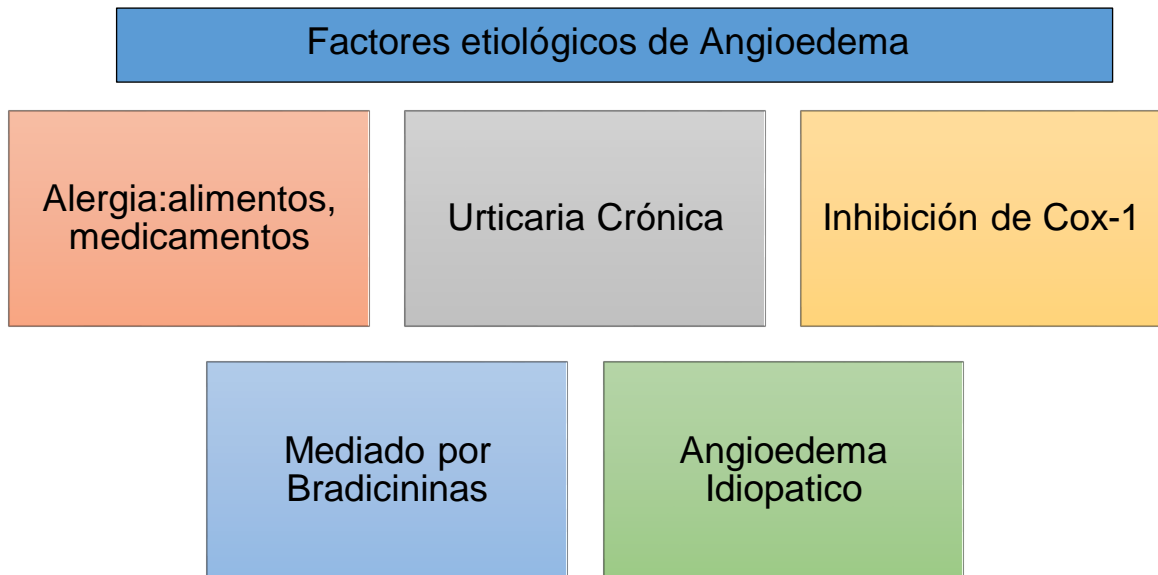


Figura 4. Factores etiológicos del angioedema

Alérgico

La detección de urticaria o angioedema causada por alimentos es provocada por hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE, lleva consigo implicaciones terapéuticas y preventivas. Sucede por inhalación e ingestión, puede ser generalizada o localizada; en ciertas ocasiones puede ser la primera manifestación de un cuadro anafiláctico.

En cuestión a medicamentos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y betalactámicos son los que se encuentran asociados a este evento, por lo que se recomienda realizar un estudio alergológico para demostrar IgE específica

al medicamento y su implicación en la reacción. La administración de AINE, preferentemente el ibuprofeno, puede producir de manera aguda un angioedema palpebral característico. Por lo tanto, se requiere retirar estos fármacos de los pacientes, enseguida y evaluar la respuesta.

El látex a su vez también es inducido por una reacción mediada por IgE, los pacientes se sensibilizan por contacto cutáneo o mucoso con el látex, pero también puede ser por vía inhalatoria, es frecuente en pacientes que han estado en contacto constante con el material, en múltiples intervenciones quirúrgicas u hospitalización. Los síntomas que presentan dependen de la vía de exposición, en el caso por contacto, es a través de la piel; rinoconjuntivitis si es por inhalación y si un contacto más intenso por las mucosas en una intervención quirúrgica puede inducir síntomas sistémicos o anafilaxia. En muchas ocasiones, la alergia al látex se asocia a alergia a frutas (plátano, kiwi, aguacate) y/o frutos secos.

Asociado con urticaria crónica

Aparecen ronchas prácticamente diario por un periodo mínimo de seis semanas y hasta menos de un año. Suele ser una manifestación de alguna enfermedad: sistémica, hepática, autoinmune. La urticaria autoinmune se define por la presencia de anticuerpos del tipo IgG funcionantes, con capacidad de liberación de histamina, contra el fragmento Fc del receptor de membrana para la IgE (FcεRI) de mastocitos y basófilos y, con menor frecuencia, también contra la IgE. Clínicamente, no se diferencia del resto de los tipos de urticaria crónica, aunque parece que en estos pacientes la intensidad del cuadro es mayor.

Vasculítico

Las lesiones se producen por alteración en la permeabilidad y daño de los capilares y vénulas de la dermis, induciendo lesiones que persisten durante más de 24 horas y, al curar, dejan una lesión pigmentada residual. Nunca

presenta prurito, lo que nos ayudará a diferenciarlo de la auténtica urticaria. Se puede asociar a fiebre, artralgiyas y síntomas renales, gastrointestinales, pulmonares, neurológicos y oculares. Puede acompañarse de angioedema, pero nunca presenta prurito, lo que nos ayudará a diferenciarlo de la auténtica urticaria. Existen dos tipos, la hipocomplementémica y la normocomplementémica.

Por inhibición de COX-1: antiinflamatorios no esteroideos

La ciclooxigenasa 1 se expresa en la mayoría de los tejidos y células, la inhibición de la COX-1 Y COX-2 por los antiinflamatorios no esteroideos en conjunto con un defecto regulatorio intrínseco, probablemente deficiencia de prostaglandina E, la cual se encarga de la estabilización de las células inflamatorias (principalmente eosinófilos y mastocitos) y la 5-lipoxigenasa, por medio del receptor EP-2— dispara una cascada bioquímica que involucra la generación de leucotrienos, incremento de la expresión del receptor cysleucotrieno 1 y la liberación de mediadores inflamatorios derivados de eosinófilos y mastocitos.⁵

Existen 10 a 30% de pacientes con urticaria crónica espontánea cuya enfermedad se exacerba con el consumo de AINE, en quienes se propone dicho mecanismo fisiopatológico. Así mismo, existe 10% de pacientes con la tríada de Samter (asma grave, rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal e intolerancia a AINE), actualmente catalogada como una enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA).⁵

Mediado por bradiquininas: deficiencia de C1-INH (hereditaria o adquirida) y angioedema por IECA

Diversos estudios 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.

Los fármacos que inducen angioedema con más frecuencia son los pertenecientes al grupo conocido como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que se emplean para tratar la tensión arterial. Tienen la particularidad de que, a diferencia de las reacciones habituales alérgicas a fármacos, puede aparecer al cabo de un tiempo de estar tomando el medicamento. También pueden producirlo los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son fármacos del grupo de la aspirina. En este caso, aparecen a los minutos u horas de tomarlo.

El angioedema hereditario es una enfermedad congénita en la cual debido a una deficiencia del C1-Inh provoca una liberación de líquidos en los tejidos provocando así el edema, cursa con episodios graves de hinchazón de garganta, lengua, glotis, produciendo cuadros de dificultad respiratoria e incapacidad para tragar que si no se tratan pueden provocar la muerte por asfixia. Además, este se clasifica en tres tipos: el AEH tipo I y el tipo II, comparten niveles disminuidos de C4 y se diferencian en que, en el tipo I, el C1 inhibidor está también disminuido; mientras que, en el tipo II, los niveles de C1 inhibidor son normales o elevados, pero presentando una funcionalidad alterada. El AEH tipo III se debe una falla en el factor XII, principalmente se presenta en mujeres debido a los estrógenos, se manifiesta generalmente después de la pubertad, su distribución es más común en cara y lengua. ^{5,6}

5. Clasificación de angioedema

El angioedema también se clasifica según las manifestaciones cutáneas, sin embargo, en su mayoría clínicamente se observan similares, se presentan en un periodo menos a 36 horas, comienzan con ronchas o habones y en algunos casos hay presencia de prurito. Su duración y tratamiento depende de su etiología por ello es importante identificar qué tipo de angioedema es.



Figura 5. Clasificación Angioedema

Angioedema con habones

Se presenta con ronchas de aparición regular durante un tiempo no mayor a 24 horas, es más frecuente en pacientes pediátricos debido a atopia, normalmente es aguda, puede deberse a infecciones del tracto respiratorio, medicamentos o alimentos. Así como picaduras de insectos, parásitos.

Inducible: urticaria alérgica y urticaria física

La urticaria alérgica ocurre por contacto a medicamentos como AINES junto con los alimentos (especialmente cacahuetes, nueces, mariscos, leche, huevos de gallina, kiwi, plátanos), aparece por ingestión, contacto o inhalación del alimento y puede ser localizada o generalizada y, en ocasiones, puede formar parte o ser la primera manifestación de un cuadro anafiláctico. Generalmente son episodios agudos.

En cuanto a la urticaria física se debe a estímulos físicos, mecánicos o térmicos donde la zona solamente se localiza en donde hubo exposición al estímulo, ocurre minutos posteriores a la exposición y se resuelve dos horas posteriores al evento.

En el caso del angioedema vibratorio induce la aparición de ronchas localizadas y eritema en minutos las cuales desvanecen en 30 minutos aproximadamente, en Odontología puede ocurrir debido al uso de la pieza de alta que causa vibraciones.

Espontáneo: Urticaria crónica

Es definida como el desarrollo de ronchas con presencia diaria por más de seis semanas, cuyas lesiones individuales tienen una duración entre 4 y 36 horas, afectando la calidad de vida del paciente. Las ronchas pueden tener múltiples formas y variar en tamaño desde unos 2 a 3 mm hasta 10 centímetros o más (habones). No todas las ronchas son urticaria, ni todas las lesiones de angioedema son urticaria, sino sólo las relacionadas con sobreproducción de

histamina. En ocasiones, son la manifestación de otra enfermedad: sistémica, hepática, autoinmune o parasitosis.

Angioedema sin ronchas

Por lo general, es idiopático, pero es necesario excluir una reacción medicamentosa y la posibilidad de una deficiencia del inhibidor de la C1q esterasa. Muchos medicamentos lo pueden causar, entre ellos los AINE y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. El cuadro puede presentarse incluso a un año de estar tomando el medicamento. La probabilidad de deficiencia de C1q esterasa como origen de angioedema aumenta si se comprueba historia familiar o edema laríngeo previo o dolor cólico abdominal. Los traumas también pueden desencadenar este angioedema. Su duración usual es de 48 a 72 horas. Se han reportado asociaciones con lupus eritematoso sistémico, paraproteinemia y enfermedad linfoproliferativa.

Histaminérgico: alérgico o por liberación inespecífica de histamina (pseud-alérgico) y crónico recurrente.

Responde al tratamiento antihistamínico; IH-AAE: liberación de histamina desde los mastocitos y/o basófilos en la piel. El no histaminérgico: adquirido o hereditario.

Con participación de bradicinina; mecanismo no determinado. No responde al tratamiento antihistamínico.

También se puede clasificar según su etiología:

Clasificación según etiología
1. Alérgico: por alimentos, medicamentos, venenos de himenópteros, etcétera.
2. Asociado con urticarias crónicas: espontáneo, inducible o vasculítico.
3. Asociado con enfermedades del tejido conectivo.
4. Asociado con sustancias con efecto liberador inespecífico de histamina: vancomicina, medios de contraste, etcétera.
5. Por inhibición de la COX-1: antiinflamatorios no esteroideos.
6. Mediado por bradiquininas: deficiencia de C1-INH (hereditaria o adquirida) y angioedema por IECA
7. Angioedema idiopático.

Cuadro 1. Clasificación etiológica de Angioedema

5.1 Angioedema alérgico

La exposición a un alérgeno produce una reacción de hipersensibilidad tipo I por la activación y proliferación de linfocitos Th2, los cuales migran a los nódulos linfáticos y estimulan el cambio de clase de la IgE en los linfocitos B. Dicha IgE se une a su receptor de alta afinidad en la membrana de los mastocitos y tras una nueva exposición al alérgeno se genera la activación de los mastocitos, con la posterior liberación de mediadores inflamatorios, responsables del angioedema y de otras manifestaciones clínicas. Los síntomas ocurren de minutos a 1 hora después de la exposición y los disparadores más comunes son alimentos, medicamentos o venenos de himenópteros. Por lo general, estas reacciones se relacionan con urticaria.⁶

Los episodios intermitentes no ocurren con medicamentos que se toman diariamente y los síntomas pueden ser intermitentes o diarios dependiendo del alimento causal. Se sabe que los AINE generan la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad en Latinoamérica y el mundo, sin embargo, la mediación IgE es poco frecuente y se ha demostrado que la inhibición de la COX-1 por los AINE junto con la presencia de un defecto regulatorio intrínseco (probablemente deficiencia de prostaglandina E2 y lipoxinas protectoras) desencadenan toda la cascada bioquímica que genera leucotrienos y la liberación de mediadores derivados de los eosinófilos y de los mastocitos.

Respecto al angioedema inducido por alimentos, es un efecto adverso a la salud provocado por una respuesta inmunológica que ocurre por la exposición a un alimento determinado. En México se reporta una prevalencia de 1 % en los niños.³ Los alimentos más frecuentemente identificados mediante las pruebas cutáneas fueron queso, cacahuete, atún, frijol, chile y camarón; los resultados variaron según los diferentes grupos de edad.¹¹

Conforme a su inmunopatología, la alergia alimentaria se divide en 3 categorías: reacciones mediadas por IgE, reacciones mediadas por células y reacciones mixtas, mediadas por IgE y células. Las reacciones no mediadas por IgE incluyen los tipos II, III y IV según Gell y Coombs; respecto a las 2 primeras aún existe poca evidencia que desempeñen un papel significativo en los trastornos alérgicos a alimentos. La hipersensibilidad tipo IV, o mediada por células, ha sido implicada en los trastornos en los que la aparición de síntomas se produce varias horas después de la ingestión del alérgeno alimentario responsable.³

Las manifestaciones cutáneas incluyen principalmente urticaria, angioedema y dermatitis atópica; las gastrointestinales, prurito de boca y labios, dolor abdominal, vómito, diarrea y estreñimiento; las respiratorias, rinorrea, prurito y constipación nasal, tos, sibilancias y disnea. Pueden aparecer entidades clínicas como reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica alérgica,

gastroenteritis eosinofílica alérgica, asma y rinitis crónica. La anafilaxia es la manifestación generalizada más severa.

Para el diagnóstico de alergia por alimentos se basa en una historia clínica completa donde se incluyan los alimentos consumidos diarios, además de pruebas cutáneas por punción, determinación de IgE sérica específica para el alimento. Existe la prueba “doble ciego” controlado por un placebo sin embargo esto en la mayoría de los pacientes causa riesgo de anafilaxia por lo que se prefiere realizar otras pruebas más seguras.

5.2 Angioedema asociado con urticaria crónica espontánea o urticarias inducibles

La urticaria crónica espontánea se define como la presencia de habones o angioedema diario o casi diario durante ≥ 6 semanas, sin causa conocida. Afecta a 1% de la población general y es más frecuente en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida. Aproximadamente 40% de los pacientes con urticaria crónica presenta angioedema y en 10% el angioedema es la manifestación principal.¹⁰

La urticaria y el angioedema son provocados por la estimulación y la degranulación de mastocitos que a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos liberan diferentes mediadores químicos que inician la respuesta inflamatoria. La liberación de estos mediadores conduce a un incremento de la vascularidad produciendo el habón y una estimulación del tejido neuronal que origina tanto el prurito como una dilatación vascular y la consecuente respuesta eritematosa.

Las reacciones de urticaria y/o angioedema mediadas por IgE se producen en pacientes previamente sensibilizados al alérgeno mediante su unión a la IgE específica de la superficie de basófilos y mastocitos, induciendo la liberación de sus mediadores.

Las urticarias inducibles representan 15 a 25% de las urticarias crónicas y siempre requieren un disparador específico. En el grupo de las urticarias inducibles se incluyen las urticarias físicas: la urticaria por frío o calor, la urticaria por presión tardía, la urticaria solar y el angioedema vibratorio; y las no físicas como la urticaria colinérgica, de contacto y la acuagénica.¹⁰

Urticarias físicas: Son aquellas urticarias que se producen tras la aplicación de distintos estímulos físicos (habitualmente, la reacción se limita a la zona expuesta al estímulo) y suelen desaparecer espontáneamente en menos de 2 horas tras cesar el estímulo. Pueden representar desde el 15% al 30% de las urticarias crónicas.^{6,10}

Urticaria por frío: Se desencadena por contacto con frío: agua, aire, bebidas, alimentos y objetos fríos. Aparecen habones en las zonas expuestas 2-5 minutos después del inicio del estímulo, sabiendo que cuanto más pequeño es el periodo entre éste y la aparición de la lesión, mayor es el riesgo de síntomas sistémicos graves.⁶

Urticaria por vibración y por calor: Desencadenadas por estímulo vibratorio o por calor, son las urticarias físicas más infrecuentes y es excepcional que no estén asociadas a otros tipos de urticaria.¹⁰

5.3 Angioedema hereditario

Es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento, de origen genético causado por la alteración del gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa activada. Se presenta en la piel, las mucosas y tejidos típicamente en cara, vía respiratoria y aparato digestivo. El edema laríngeo puede presentar un riesgo en la vía aérea y ocasionar muerte por asfixia.

La producción insuficiente o el mal funcionamiento del C1 inhibidor (C1-INH) impiden que se realice una adecuada función reguladora, provoca un

desequilibrio bioquímico que favorece la producción innecesaria de péptidos. Estos péptidos inducen a los capilares a liberar líquidos en los tejidos adyacentes lo que causa el edema. ^{5,7}

5.3.1 AEH por déficit de proteína C1 inhibidor

Es el más frecuente (85%) y se debe a un déficit de proteína C1 inhibidor (prot-C1-inh). Una disminución de la concentración de C1-INH por mutación de herencia autosómica dominante o por mutación de *novo*. ⁵

5.3.2 AEH por déficit funcional de proteína C1 inhibidor

Debido a un déficit funcional de proteína C1-inh con niveles normales o incluso elevados. La alteración en la prot-C1-inh modifica la regulación de la cascada en la vía clásica de sistema del complemento en la coagulación y liberación de bradicinina. Representa el 15% de los casos. ⁵

Los AH tipo I y II son de transmisión autosómica dominante y están caracterizados por diferentes mutaciones en el gen SERPING1 (*serin protease inhibitor family member 1*). De estos casos, 20 a 25% ocurre por una mutación *de novo*, con historia familiar negativa.

En el AH, el angioedema es un edema asimétrico de piel y mucosas, sin prurito ni habones, que dura varios días (72 a 96 horas) y no mejora con antihistamínicos ni corticosteroides. Los principales desencadenantes son el trauma y el estrés emocional.

Generalmente los síntomas inician en la niñez, con edema de extremidades y abdomen, dolor abdominal severo, vómito y en ocasiones el depósito de líquido a un tercer espacio puede inducir hipotensión. Con frecuencia estos pacientes son sometidos a procedimientos invasivos innecesarios y la mortalidad puede llegar a 30% por compromiso laríngeo.

5.3.3 AEH con C1-INH normal

En los cuales se han postulado diferentes mecanismos fisiopatológicos, entre ellos mutaciones en el gen del factor XII de la coagulación y en los genes que codifican para enzimas que degradan las bradiquininas, como la aminopeptidasa P y la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

5.4 Angioedema por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Se conoce que como parte del sistema calicreína-quinina, el quininógeno es convertido a bradiquinina mediante la calicreína y de esta forma la bradiquinina ejerce su acción en los receptores B1 y B2 localizados en el músculo liso y las células epiteliales vasculares. Así, el exceso en la producción de bradiquinina o de la actividad de sus receptores puede precipitar el aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y acumulación de líquido intersticial. Cuando se inhibe la degradación de la bradiquinina ocurre el angioedema por IECA, ya que la enzima convertidora de la angiotensina cumple esta función junto con la aminopeptidasa P, la dipeptidil-peptidasa IV y la endopeptidasa neutra.

5.5 Angioedema idiopático

En forma característica, el angioedema idiopático se presenta episódicamente y ocurre pocas veces al año, es poco más frecuente en hombres y responde a antihistamínicos y esteroides. Es un diagnóstico de exclusión cuando no se identifican precipitantes exógenos, enfermedades del tejido conectivo ni anomalías en el complemento.

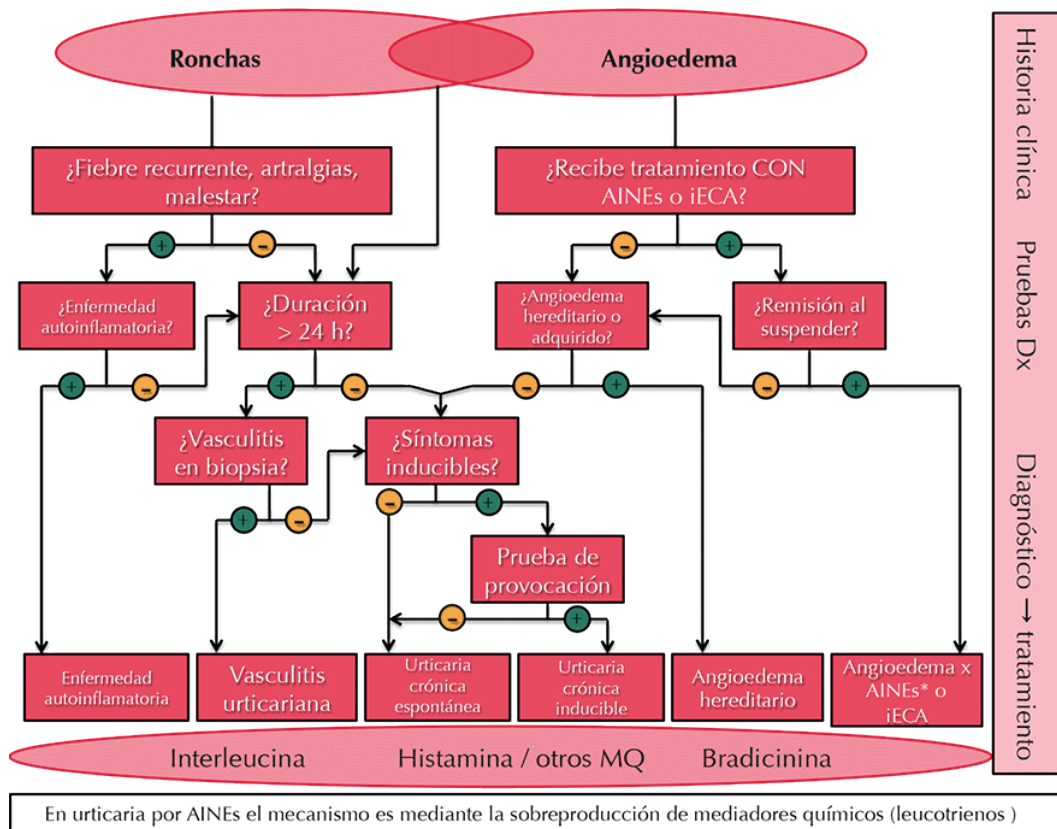


Figura 6. Diagnóstico diferencial

6. Manifestaciones clínicas

La reacción cutánea produce un edema circunscrito y deformante (desfigurar al paciente) es doloroso, sin aumento de temperatura y causa prurito, las lesiones dérmicas son eritematosas y no palidecen a la presión. En la cara las zonas afectadas son los labios, los párpados y la lengua. En los genitales puede existir traumatismo mínimo, con relación en las mujeres en caso de menstruación.



Figura 7. Edema en párpados y mejillas

Más del 90% de los pacientes presentan un dolor abdominal y lo describen como un cólico de intensidad moderado o severo en el 87% de los casos, acompañado además de diarrea (41%), náusea y vómito (71%). Esto ocurre por el edema en la pared intestinal, durante estos existe el paso de líquido intersticial hacia la cavidad peritoneal puede ocasionar hipotensión.

La afección de la mucosa laríngea puede ocasionar edema de glotis, manifestado por estridor, disnea, disfagia y sialorrea. El edema laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución y obstrucción de la vía aérea superior que puede poner en riesgo la vida del paciente debido a la presencia de asfixia.

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. ¹⁵



Figura 8. Edema labial

Aproximadamente el 22% de los pacientes refieren una frecuencia de más de un ataque al mes, el 40% sufren como promedio entre seis y once ataques al año.

Los síntomas de AEH son transitorios en la mayoría de los casos, aumentan a lo largo de 12 a 36 horas y posteriormente se atenúan gradualmente de los dos a los cinco días, sin embargo, hay algunos pacientes que sus ataques pueden prolongarse por más de una semana.

No se han descrito diferencias en la literatura respecto al género, sin embargo, en la mayoría de casos clínicos encontrados se destaca mayor frecuencia del género femenino, exceptuando el estudio realizado por Farkas y cols. donde no existen diferencias entre ambos. Por otro lado, el AEH tipo III es más frecuente en el género femenino, ya que los estrógenos aumentan la

transcripción del factor XII. La activación de este fracciona la precalicreína transformándola en calicreína, la cual genera bradiquinina.¹⁵

En la infancia el trauma mecánico y las infecciones son las principales desencadenantes, el edema laríngeo se presenta con menor frecuencia. De presentarse significa un riesgo importante por el calibre menor de la vía aérea en los pacientes pediátricos el riesgo de asfixia es mayor.^{6,12}



Figura 9. Edema parpebral

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. Como síntomas prodrómicos se encuentran: fatiga, irritabilidad, sensibilidad al ruido, apetito o eritema marginado.⁶

En las mujeres la menstruación y embarazo parecen una fuerte incidencia de la enfermedad. En la adolescencia la enfermedad empeora aproximadamente un 62%. Los ataques en el periodo menstrual se relacionan en el 35%. El uso de anticonceptivos orales debido a que contienen estrógenos como progesterona empeora la severidad de la enfermedad en 80%. Las pacientes deben consultar con su médico tratante de AEH con respecto a opciones alternativas de control de natalidad que no sean estrógenos. ¹

Además de los factores ya mencionados como el estrés, procedimientos quirúrgicos o dentales, ansiedad, gripe o resfriados, algunos pacientes refieren haber presentado edema en las extremidades en situaciones comunes como: escritura prolongada, empujando una cortadora de césped, martilleo, realizando actividades físicas que requieran fuerza. ¹

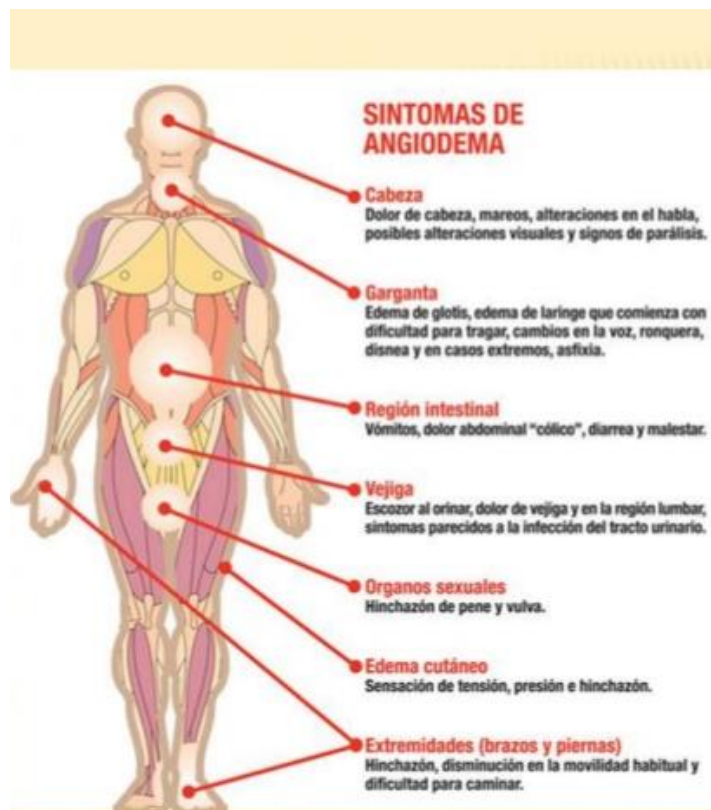


Figura 10. Síntomas de Angioedema

7. Diagnóstico

Datos de la Asociación Mexicana de Angioedema Hereditario A.C., afirman que en México hay más de dos mil 246 personas con este mal, pero sólo se han diagnosticado a 173 pacientes, lo que representa el 7.7 por ciento del total. Además, añade que, esta enfermedad tiene síntomas que llevan a confundirla con otras enfermedades, y que en México los diagnósticos llegan a tardar hasta 22 años y en promedio un paciente es atendido por 12 o 13 médicos antes de recibir su diagnóstico, además a pesar de que hay tratamientos adecuados para Angioedema hereditario, más de 90 por ciento de los pacientes no tiene acceso a los mismos. ²

Asimismo, el AEH al ser una enfermedad genética de carácter autosómico dominante, los hijos de estos pacientes tienen 50% de probabilidad de presentarla. Por ello un diagnóstico oportuno es primordial para brindar atención adecuada a los pacientes.

Criterios clínicos mayores

1. Angioedema subcutáneo no inflamatorio autolimitado, sin urticaria, recurrente y por más de 12 horas de duración.
2. Dolor abdominal con remisión espontánea, sin etiología clara, recurrente, duración superior de seis horas.
3. Edema laríngeo recurrente.

Criterios clínicos menores

1. Historia familiar de angioedema, dolor abdominal y edema laríngeo recurrente.

Angioedema asociado con urticaria crónica espontánea o urticarias inducibles

El diagnóstico de la urticaria crónica es clínico y solo se recomienda ordenar exámenes de marcadores de inflamación como hemoleucograma con velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva. El resto de los exámenes paraclínicos se solicitan según los hallazgos de la historia clínica (por ejemplo, TSH, *Helicobacter pylori*, biopsia, entre otros).

Los hallazgos en el estudio histopatológico de la urticaria crónica se asemejan a los de una fase tardía de una inflamación alérgica, con infiltrado perivascular profundo y superficial, prominencia de linfocitos TCD4+, monocitos, neutrófilos y eosinófilos y ausencia de linfocitos B.

Angioedema hereditario

El diagnóstico se confirma con niveles cuantitativos y funcionales del C1-INH inferiores a 50% del valor de referencia o mediante la medición de la actividad de la proteína. El diagnóstico debe basarse en dos mediciones separadas por 1 a 3 meses. El uso de los niveles del C4 más los niveles cuantitativos y funcionales del C1-INH para el diagnóstico del AH tiene una especificidad que oscila entre 98 y 100% y un valor predictivo negativo de 96%.

Los estudios de laboratorio muestran concentraciones normales de C3 y bajas de C4, las concentraciones del inhibidor de C1 están bajas en el tipo I y normales en el tipo II y la actividad del inhibidor de C1 está disminuida en ambos tipos. A pesar de que el angioedema es similar clínicamente al angioedema hereditario se requieren análisis de laboratorio en muestras de sangre, o muestras genéticas, para establecer un diagnóstico de AEH.

Se utilizan tres análisis de sangre específicos para confirmar el angioedema hereditario tipo I o II.

1. Inhibidor C1 cuantitativo (antigénico)

2. Inhibidor C1 funcional

3. C4

Diagnóstico diferencial

Diagnóstico	Afectación	Alteraciones
Reacciones alérgicas y anafilácticas	<ul style="list-style-type: none">• Rápida progresión• afectación de múltiples órganos• agente etiológico identificable.	Puede incluir urticaria y sibilancias.
Angioedema idiopático	Diagnóstico de exclusión	Estudio del complemento normal.
Angioedema inducido por drogas	IECAS en particular	Estudio del complemento normal.
Enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none">• Lupus eritematoso, dermatomiositis, síndrome de Sjögren.• Edema facial, periorbitario y en manos.• Inflamación persistente.	Depende de la enfermedad.
Síndrome de la vena cava superior	<ul style="list-style-type: none">• Edema facial, cuello y extremidades superiores.• Rápida evolución.	No hay alteraciones en prot-C1-inh.
Tumores de cabeza	<ul style="list-style-type: none">• Edemas localizados.• Evolución con empeoramiento de inflamación.	No hay alteraciones en prot-C1-inh.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial

8. Pronóstico

A pesar de ser una enfermedad poco común se presenta en su mayoría en población pediátrica y esto genera una gran preocupación en los padres, originando varias consultas a urgencias.

En una revisión retrospectiva del Hospital General de México se encontró que 187 de 1,913 (9.7%) pacientes de la consulta externa de alergia en 2012 acudieron por urticaria, 75% del sexo femenino con edad promedio de 37 años. De ellos, 83% manifestó sólo ronchas, 6% ronchas y angioedema y 11% sólo angioedema. ²

Se ha sugerido que además de conocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad se identifiquen los diversos factores que la rodean, como lo es el estrés, la depresión que esta pueda generar y la calidad de vida del paciente. A lo largo de los últimos años se han realizado estudios respecto a esto, dando a conocer que en la mayoría de los pacientes sobrellevan cambios en su vida diaria debido a las ausencias en escuela o trabajo debido a los malestares que puedan presentar. Además de obviamente tener consultas regulares al médico, seguir una dieta e inclusive cambiar sus actividades físicas. ⁸

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 puede ser reducida 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 %.

9. Tratamiento de urgencia

En el momento en el que nuestro paciente llega a consulta debemos realizar la historia clínica minuciosamente, recabando todos los datos que pueda brindarnos y así obtener algún tipo de información que nos pueda indicar si ha presentado un tipo de alergia o angioedema.

Para la mayoría de las personas la consulta dental genera estrés y ansiedad, en el caso de los que presentan Angioedema hereditario se agudiza, no por el tratamiento que van a recibir sino por los factores que desencadena su enfermedad. Por ello es fundamental cuidar la atención general que se brinda y el manejo de ansiedad, ya que esto nos puede ayudar a evitar complicaciones.

El manejo de la ansiedad en la consulta dental y la sedación consciente son el complemento ideal junto con la profilaxis para la atención de pacientes con AEH. Si el tratamiento lo permite es recomendable el uso de anestesia local o loco-regional antes que una anestesia general, ya que esta requiere intubación oro-faríngea que es un factor asociado al aumento de riesgo de AEH. Sin embargo, es preferible minimizar la manipulación de la vía aérea tanto en intubación como en la colocación de mascarillas para evitar su traumatismo.

Entre las reacciones adversas de la mepivacaína se encuentra la posibilidad de desencadenar AEH, aunque en contadas ocasiones. Sanuki y cols. establecen en su trabajo que, aunque la epinefrina es considerada el vasoconstrictor más habitual de la anestesia local, es la posible causante de un ataque.⁸

Los síntomas desencadenantes no ocurren inmediatamente después a la consulta odontológica, se pueden presentar después de varias horas o incluso días. Por este motivo, es muy complicado que el odontólogo se encuentre en

el momento crítico, aun así, tiene que estar preparado para ello, puesto que en alguna ocasión el debut puede producirse en pocos minutos.

Si llegara a presentarse este accidente primero que nada hay que verificar si el paciente se encuentra consciente, sin afectación de las vías aéreas superiores y evitar que existan más factores agravantes a la situación del paciente.

En el momento en que identifiquemos que el paciente está cursando por angioedema es preciso administrar un fármaco indicado para el tratamiento del ataque agudo.

Sin embargo, el angioedema hereditario se caracteriza por no responder a glucocorticoides o antihistamínicos y presentan un beneficio modesto transitorio ante el uso de adrenalina, por tanto, se tratarán con medicación específica.⁵

Debido a la baja frecuencia del angioedema es probable que en nuestro consultorio no tengamos disponibilidad de los fármacos requeridos para evitar el avance del edema, así que nuestro objetivo será asegurarnos que no exista afección de la vía aérea superior, si se llegara a presentar será necesario intubar al paciente o bien realizar una traqueotomía de emergencia. Esto obviamente solo si tenemos conocimiento preciso de ello.

La traqueotomía ha sido considerada como la primera técnica para permeabilizar la obstrucción de la vía aérea, sin embargo, es una técnica especializada que solo personal capacitado debe realizarla con equipo adecuado de lo contrario en lugar de beneficiar al paciente podemos afectarlo más. Si creemos que en vez de beneficiar al paciente lo afectamos, es recomendable permeabilizar la vía aérea con la maniobra de Frente-mentón donde se coloca al paciente en el piso y nuestra mano sobre su frente, los dedos de la otra mano en el mentón, desplazando la frente hacia atrás y se tracciona la mandíbula hacia arriba y hacia adelante.

Se debe verificar el estado de consciencia del paciente, éste debe estar en posición supina al mismo tiempo monitorear los signos vitales: FC, FR, TA y oximetría de pulso (donde la saturación de O₂ no debe ser menor a 95%).

Mientras realizamos esto, nuestro asistente debe estar llamando al sistema de emergencias para que en menos de 30 minutos el paciente esté siendo atendido en urgencias.

Para permeabilizar la vía aérea sino estamos seguros de realizar la traqueotomía, podemos utilizar la maniobra frente-mentón, donde colocamos una mano sobre la frente del paciente y los dedos de la otra mano debajo de la mandíbula, y desplazamos la frente hacia atrás mientras traccionamos de la mandíbula hacia arriba y adelante. Esto para facilitar el paso del aire.

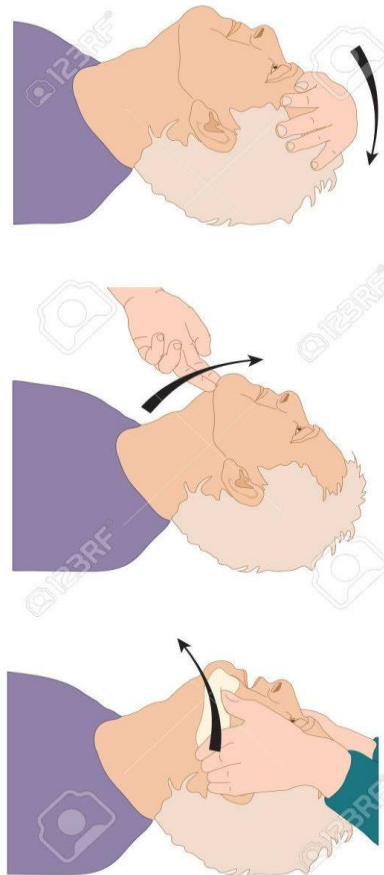


Figura 11. Maniobra frente-mentón.

En todos los casos de AE, con afección de la vía aérea superior debe administrarse oxígeno. Esto debe ser de manera inmediata, se requiere de una mascarilla con reservorio donde las velocidades de flujo son de 10-15 Litros por minuto y la concentración de oxígeno es de 95-100%.



Figura 12. Administración de oxígeno

Además, administraremos adrenalina pues es capaz de prevenir o revertir el broncoespasmo, presenta un inicio de acción rápida y una vida media con un margen estrecho terapéutico- tóxico.

Agonista sobre receptores $\alpha 1$ adrenérgicos	Aumenta vasoconstricción y resistencia vascular periférica. Disminuye edema mucoso.
Agonista sobre receptores $\beta 2$ adrenérgicos	Incrementa la broncodilatación. Disminuye la liberación de mediadores inflamatorios como mastocitos y basófilos.

Cuadro 3. Efectos terapéuticos de adrenalina

La vía de administración por elección es la vía IM (intramuscular) pues, obtiene unas concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la subcutánea, presenta un mayor margen de seguridad que la administración intravenosa IV, se debe monitorear al paciente y el mejor sitio de administración es la cara anterolateral del fémur. La dosis indicada es 1mg que equivalen a 1ml de solución al 1:1000. Para hacer la dilución 1:10.000 cogemos 1mg de ampolla al 1:1000 y le añadimos 9ml de suero fisiológico, así $1\text{ml}=0,1\text{ mg}$ de adrenalina al 1:10.000.

La canalización vía venosa es una técnica invasiva que nos permite tener una vía permanente al sistema vascular del paciente. Lo primero que haremos es informar al paciente de lo que vamos hacer, colocamos el compresor en el brazo del paciente. Se recomienda empezar a valorar las venas más distales como las del dorso de la mano o el antebrazo, para la elección del catéter se recomienda usar un calibre del 16-18.

Antes de pinchar, tendremos en cuenta que el bisel de la aguja esté hacia arriba, en el momento que pichemos y veamos que ya refluye sangre de la vena, aguantaremos la aguja con una mano y con la otra iremos empujando el catéter de plástico hasta su total introducción. Retiraremos el compresor del brazo del paciente, pegaremos una tira de esparadrapo para sujetar la vía, retiraremos la aguja y conectaremos la llave de tres pasos previamente salinizada. Fijaremos el apósito transparente sobre la vía y pondremos las tiras de esparadrapo que creamos conveniente, para asegurar la sujeción. Finalmente, inyectaremos suero fisiológico de la jeringa previamente cargada, para salinizar la vía y mantenerla permeable. Una vez que la vía está canalizada y permanece salinizada, a la hora de administrar medicación IV, si nos muestra obstrucción, le realizaremos un lavado con suero fisiológico, introduciendo lentamente de 2 a 4 cc de suero mediante una jeringa.

10. Tratamiento

10.1 Tratamiento angioedema idiopático

El tratamiento del angioedema también incluye eliminar o evitar el alérgeno y el uso de medicamentos que alivian los síntomas. Si la causa no es obvia, deben suspenderse todos los fármacos que no sean esenciales.

Para el *angioedema mediado por mastocitos*, los medicamentos que pueden aliviar los síntomas incluyen los antihistamínicos H₁. En las reacciones más graves se usa prednisona, 30 a 40 mg VO 1 vez por día. Los corticoides tópicos no son útiles. Si los síntomas son graves, se puede administrar un corticosteroide y antihistamínicos por vía intravenosa (p. ej., metilprednisolona 125 mg y 50 mg de difenhidramina). El tratamiento prolongado se realiza con antihistamínicos H₁ y H₂ y, en ocasiones, corticoides.

Para el *angioedema mediado por bradicinina*, no se demostró que la adrenalina, los corticosteroides y los antihistamínicos sean eficaces. El angioedema debido al uso de un inhibidor de la ECA suele desaparecer alrededor de 24 a 48 horas después de suspender el medicamento. Si los síntomas son graves, progresan, o son refractarios, se pueden probar los tratamientos utilizados para el angioedema hereditario o adquirido. Incluyen plasma fresco congelado, concentrado de inhibidor de C1, y posiblemente Ecalantide (que inhibe la caliceína plasmática, necesaria para la generación de bradicinina) e icatibant (que no bloquea la bradicinina). En el angioedema idiopático, se puede probar una dosis alta de un antihistamínico no sedante por vía oral.

El plasma fresco congelado aporta la proteína faltante inhibidora y mejora los síntomas durante una crisis, sin embargo, en algunos casos se agrava el edema después de recibir el plasma, por lo que no se recomienda si el edema es mortal.¹⁴

En caso de manifestaciones graves, se administrará una solución de epinefrina al 1:1000 por vía SC en una dosis de 0.01 mg/kg de peso, que no exceda de 0.3 mg, es posible también administrar una inyección de Epi-pen. Es posible repetir la dosis cada 15 a 20 min según sea necesario. En pacientes con hipertensión u otro tipo de cardiopatía se deben vigilar con gran cuidado pues las concentraciones altas de epinefrina traerían consecuencias graves. ¹⁴

Se debe recomendar a los pacientes que tienen reacciones graves mediadas por mastocitos que lleven siempre una jeringa precargada, autoinyectable de epinefrina y antihistamínicos orales y, si se produce una reacción grave, utilizar estos tratamientos lo más rápido posible y luego ir a la sala de urgencias. Allí, pueden ser monitorizados en forma estricta y el tratamiento puede repetirse o ajustarse según sea necesario.

10.2.1 Profilaxis 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. rehabilitaciones dentales) o procedimientos mayores (ej. cirugía, extracciones). Un enfoque simplificado es administrar andrógenos para profilaxis en todos los procedimientos triviales y tener el C1-INHRP (proteína de reemplazo purificada y concentrada de plasma humano) disponible inmediatamente (pero sin ser administrados salvo que haya edema u otros síntomas).⁸

En procedimientos menores como profilaxis dental, obturaciones de caries, colocación de coronas, se debe valorar la respuesta que el paciente presentó en procedimientos previos. Aquellos pacientes que toleraron procedimientos pasados es probable que de nuevo no presenten ningún evento adverso y aquellos pacientes que hayan presentado reacción será necesario que reciban profilaxis. Se debe advertir al paciente que el edema puede ocurrir un día o

varios después del procedimiento, por lo que se debe realizar un plan de tratamiento posterior si los síntomas llegaran a ocurrir. ⁵⁻⁸

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 tratamiento puede precipitar un ataque, los andrógenos pueden ser administrados previamente, comenzando cinco días antes y extendiéndose de 2 a 5 días después del procedimiento. ⁸

10.2.2 Profilaxis a largo plazo

La prevención a largo plazo se brinda para disminuir el número total de ataques. Debería considerarse en pacientes con más de un evento severo por mes, aquellos que resultan incapacitados más de cinco días por mes y los 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.

Comúnmente se prescribe el Danazol o Estanozolol debido a que actúan como estimulante de la síntesis proteica aumentando la producción del C1-INH a nivel hepático, la dosis es óptima variable en cada paciente y mínima para controlar los ataques.

El danazol se presenta en tabletas de 50, 100 y 200mg. Se administran 400 mg diarios (cada 12 hrs) por 14 días y cinco de descanso.

El estanozolol se utiliza en dosis de 0.5-1g al día. Se administran 400 mg diarios (cada 12 hrs) por 14 días y cinco de descanso.

En el caso de niños y durante el embarazo está contraindicado, por lo que el tratamiento de elección son los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o el ácido aminocaproico.

11. Conclusiones

El angioedema es una respuesta tisular, una reacción alérgica y aguda, que en las personas se manifiesta de manera espontánea, al ser difícil de diagnosticar y por la falta de conocimiento de este es fundamental identificarlo y actuar inmediatamente, pues si se llega a presentar en las vías aéreas superiores puede poner en riesgo la vida del paciente. El AEH se manifiesta clínicamente con edemas recurrentes, dolorosos y frecuentemente impredecibles que afectan a las mucosas o al tejido subcutáneo del abdomen, extremidades, rostro, estómago e intestino (cólico abdominal), las vías aéreas superiores y la región urogenital. El edema laríngeo es de extrema gravedad, causando la muerte por asfixia; una de las dificultades en su diagnóstico es su rareza y la falta de disponibilidad a estudios de laboratorio inmediatos. Sin dejar de mencionar que, lamentablemente en nuestro país el acceso a una calidad en el servicio de salud pública y la falta de medicamentos especializados, nos lleva a actuar solo con los recursos y conocimiento que tenemos. Estos problemas, en conjunto, no aminoran la frecuencia y morbilidad de los ataques, y hacen que el riesgo de mortalidad por edema laríngeo continúe siendo una amenaza.

Al tener una baja incidencia a nivel mundial con una persona afectada entre 10,000-50,000 personas, la información y conocimiento sobre el angioedema es limitado, sin embargo, es imprescindible que como profesionales de la salud conozcamos de ella y sepamos cómo actuar en una situación de riesgo.

La Gaceta Oficial en 2016 presentó que en nuestro país existen dos mil 300 personas que padecen esta enfermedad, es decir es una enfermedad poco conocida lo que conlleva un retraso en la comprensión y manejo de cualquier evento que se pueda presentar.

Los síntomas y signos generalmente no se producen inmediatamente después del tratamiento odontológico, sino pueden tardar horas e incluso días, por lo

tanto, el odontólogo puede no estar presente en el momento crítico de la crisis, aun así, tiene que estar preparado por si llegase a ocurrir.

El conocimiento del odontólogo ante un paciente con angioedema es escaso, de ahí la importancia de una interconsulta previa a cualquier intervención y asegurarnos que se encuentra controlado. En la mayoría de los casos, se recomienda realizar una profilaxis previa con el fin de disminuir los ataques o reacciones. Se aconseja realizar procedimientos odontológicos en un ambiente intrahospitalario, pues como ya se ha mencionado la falta de medicamentos de primera elección para el angioedema en nuestro país no está disponible. Por lo tanto, asegurar un ambiente de pronta atención al paciente nos brindará tranquilidad y eficacia en el tratamiento dental.

La variabilidad en la frecuencia y gravedad del ataque, la respuesta a los agentes terapéuticos individuales y los factores de género, edad, embarazo, afecciones médicas coexistentes o acceso a la atención médica resaltan la necesidad de individualización en el enfoque del tratamiento del AEH.

A lo largo de los años se han investigado todos los posibles tratamientos frente al angioedema. Entre los más efectivos son concentrados de C1-INH que se obtienen del plasma de la sangre y se administran de forma parenteral y lenta, pudiendo repetirse la dosis una hora más tarde si los síntomas continúan. El fármaco tarda en ser efectivo entre 30 y 60 minutos y va desapareciendo de forma paulatina durante los 3 días consecutivos. Actualmente en Europa, EUA se administra el *Ecallantide* e *Icatibant* que actúan como inhibidores de la calicreína plasmática y receptores de bradicinina respectivamente; sin embargo, estos medicamentos, no se encuentran en nuestro país.

Aunado a los síntomas y afectaciones físicas del angioedema, la calidad de vida de los pacientes se ve afectada debido a la presencia innumerable de eventos, se encuentran inclusive con depresión por la falta de estabilidad en su trabajo y vida cotidiana, además del gran gasto económico que conlleva,

pues las fallas de diagnóstico y el costo de los tratamientos es elevado, es por ello que existen diversas asociaciones que los apoyan e inclusive existe un día mundial para pacientes con esta enfermedad. Todas estas fundaciones brindan información, sostén.

Pero esto no es suficiente, nuestra obligación como profesionales de la salud, el sistema de salud, investigadores y farmacéuticas, es proporcionar y contribuir en el bienestar de todas las personas; difundir información y realizar más investigaciones para el control y manejo no solo del angioedema hereditario sino de todos los tipos de angioedema, sin disminuir su importancia por la baja incidencia que presenta para mejorar el conocimiento de esta patología y por ende la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Us Hereditary Angioedema Association (Consultado el 3 febrero 2020)
Disponible en: <https://www.haea.org/pages/p/symptoms>
2. Página Oficial del Senado, Gaceta Oficial: LXIII/1SPR-3; 2016.
(Consultado el 10 febrero 2020) Disponible en:
https://www.senado.gob.mx/64/gaceta_del_senado/documento/62838
3. Kumar, Vinay, Robbins Patología Cap. 2. Inflamación aguda y crónica;
p 44-73.
4. Peralta Fernández Roberto, Zubeldía José Manuel, Baeza Ma. Luisa,
Jáuregui Ignacio, Senet Juan, Enfermedades Alérgicas Fundación
BBVA, Cap. 2 Historia del desarrollo de los conocimientos en
Alergología. Alérgicos ilustres. Recuperado de:
<https://www.fbbva.es/microsite/alergiasfbbva/>
5. Holguín-Gómez, Luisa, Vásquez-Ochoa, Luz Adriana, Cardona,
Ricardo, Angioedema. Revista Alergia México [Internet].
2016;63(4):373-384. Recuperado de:
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755026007>
6. P. Rodríguez del Río, M.D. Ibáñez Sandín. Urticaria y angioedema.
Revista Pediatría Integral 2013; XVII (9): 616-627
7. Salazar Torres Lay, López Ocampo Lázara Gladys, Angioedema
Hereditario y su manejo actual. Revista Acta médica del centro Vol. 10
No. 4, 2016; 91-103
8. Marro Amador, P. Martínez Rodríguez, N. Barona Dorado, C.Fernández
Cáliz, F. Leco Berrocal, MI. Protocolo de actuación en el tratamiento
odontológico-quirúrgico en pacientes con angioedema hereditario.
Revisión de la literatura. Cient. Dent. 2019; 16; 2; 99-104

9. Vives Toledo, Ramón, Sorlí Guerola, José Vicente, Sierra Santos, Lucía, García Ribes, Miguel, Angioedema hereditario. Revista Clínica de Medicina de Familia [Internet]. 2015;8(1):62-65. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169639635008>
10. Tincopa-Wong OW. Urticaria y angioedema: una visión general. Acta Médica Perú, 2014; 31(2): 111-124.
11. Camero-Martínez Heriberto, López-García Aída Inés, Rivero-Yeverino Daniela, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, Vázquez-Rojas E. Frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios en pacientes alérgicos. Revista Alergia México. 2017;64(3):291-297
12. Velasco-Medina Andrea A., Cortés-Morales Guillermina, Barreto-Sosa Adriana, Velázquez-Sámamo Guillermo. Fisiopatología y avances en el tratamiento del Angioedema Hereditario. Revista Alergia México 2011; 58 (2): 112-119.
13. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, Solorio-Gómez H, Alonzo-Romero Pareyón ML, Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. Revista Alergia Mex. 2014;61 Suplemento 2: S117-93.
14. David M. Cline M.D., O. John Ma M.D. Rita K. Cydulka Associate Professor and Vice-Chair MD, Garth D. Meckler, Stephen H. Thomas MD MPH, Dan Handel MD, Tintinallis Medicina de urgencias, cap. 241: Infecciones y trastornos del cuello y vías respiratorias altas, Mc Graw Hill Education 1589-1591. 7ma ed
15. Di Marco P. Angioedema hereditario (Monografía doctoral). Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, 2012.