



Alergia de la piel y de las mucosas. Urticaria, angioedema, anafilaxia

A. Álvarez-Perea, E. Rodríguez Mazariego, T. Núñez Cabezas y R. Pelta Fernández

Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Urticaria
- Angioedema
- Anafilaxia
- Habón
- Antihistamínicos
- Angioedema bradikinérgico
- Adrenalina

Keywords:

- Urticaria
- Angioedema
- Anaphylaxis
- Hive
- Antihistamines
- Angioedema
- Bradykinin angioedema
- Epinephrine

Resumen

La urticaria se caracteriza por la aparición de habones o ronchas en la piel. Se puede dividir en aguda o crónica, según su curso evolutivo, o etiológicamente en alérgica, espontánea, física y otras. El tratamiento de primera línea son los antihistamínicos no sedantes. El angioedema se manifiesta por episodios de tumefacción cutánea localizada, que suelen afectar a la dermis profunda. Es importante distinguir el angioedema histaminérgico, donde se encuadra el alérgico, del bradikinérgico (hereditario, adquirido y por IECA, principalmente), ya que el segundo no responde a la adrenalina, ni a los antihistamínicos y a los corticoides. La anafilaxia es una reacción alérgica grave de rápida evolución, que puede pasar de un cuadro aparentemente leve al shock de forma impredecible. La adrenalina por vía intramuscular es su tratamiento de elección.

Abstract

Skin and mucosal allergy. Urticaria, angioedema, anaphylaxis

Urticaria is a disease defined by the eruption of hives on the skin. It can be divided into acute or chronic urticaria, depending on its clinical course. It can also be categorized etiologically into allergic, spontaneous, physical or other types of urticaria. First line treatment are non sedative antihistamines. Angioedema is characterized by episodes of localized skin tumefaction, that usually affects deep dermis. It is important to differentiate histamine-mediated, such as allergic angioedema, from bradykinin-mediated angioedema (most importantly hereditary, acquired and angioedema due to ACE inhibitors), since the later does not respond to epinephrine, antihistamines or steroids. Anaphylaxis is a severe allergic reaction that is rapid in the onset, and that can develop a fatal outcome seamlessly. Intramuscular epinephrine is the first option treatment for anaphylaxis.

Urticaria

La urticaria es una enfermedad que consiste en la aparición de habones o ronchas, que son lesiones cutáneas sobreelevadas, de contornos geográficos, eritematosas y pruriginosas

que empeoran con el roce de la piel y que palidecen con la digitopresión (fig. 1). Cada lesión individual desaparece generalmente en las primeras 24 horas sin dejar manifestaciones residuales. Se asocia en un 50% de los casos a angioedema¹. En nuestro medio, un 18,72% de la población



Fig. 1. Los habones son las lesiones elementales de la urticaria.

presentará al menos un episodio de urticaria aguda a lo largo de su vida. En cuanto a la urticaria crónica, se estima una prevalencia en la población general del 0,6%².

Clasificación

Las urticarias pueden clasificarse en función del tiempo de persistencia en: agudas, con una duración inferior a 6 semanas, y crónicas, con una duración mayor de 6 semanas, apareciendo al menos 2 veces a la semana.

Las urticarias podemos clasificarlas, a su vez, en función de su factor desencadenante (tabla 1).

Es necesario tener en cuenta, además, que una causa común de urticaria aguda y con menos frecuencia de urticaria crónica es la urticaria alérgica³. Aunque su mecanismo patogénico es diferente al de las urticarias, hay varias patologías que se relacionan habitualmente con aquéllas: mastocitosis o urticaria pigmentosa, urticaria-vasculitis y urticaria por frío familiar.

Existen, asimismo, varios síndromes poco frecuentes que entre sus manifestaciones clínicas incluyen urticaria, como el síndrome de Muckle-Wells (sordera neurosensorial, artritis, amiloidosis secundaria) o el síndrome de Schnitzler (vasculitis cutánea leucocitoclástica, fiebre intermitente, artritis o artralgias, linfadenopatía y gammapatía monoclonal IgM).

Etiopatogenia

No existe ningún mecanismo que explique completamente todos los tipos de urticaria. La hipótesis más aceptada se basa en que la liberación de histamina por parte de los mastocitos es la responsable de la formación de los habones, lo que se apoya en las respuestas cutáneas a la inyección de histamina, la respuesta clínica a los antihistamínicos, la elevación plasmática o local de histamina encontrada en algunos tipos de urticaria y la degranulación de los mastocitos de la piel.

La activación de los mastocitos puede deberse a diferentes mecanismos:

TABLA 1

Clasificación de las urticarias en función de su factor desencadenante

Espontáneas: son las más frecuentes, con un desencadenante desconocido, por lo que también se han denominado idiopáticas

Físicas

Por frío (a *frigore*)

Retardada por presión

Por calor

Solar (por exposición a rayos UV o luz visible)

Facticia o dermatografismo

Vibratoria

Colinérgica (desencadenada por el aumento de temperatura corporal)

Acuagénica (por contacto con agua)

Otros tipos

Urticaria-vasculitis

Inducida por ejercicio

1. Hipersensibilidad inmediata IgE mediada, que es la propia de la urticaria alérgica.

2. Activación de la vía clásica del complemento.

3. Activación de la vía alternativa del complemento.

4. Activación directa de la membrana de los mastocitos.

5. Sistema de generación de cininas plasmáticas.

En cuanto a la fisiopatología de la urticaria crónica, los últimos estudios apuntan a la implicación de autoanticuerpos, de factores de liberación de histamina y a una alteración de la sensibilidad a la histamina de los mastocitos, y de otras células liberadoras de histamina como los basófilos. Un 14% de los pacientes con urticaria crónica tienen autoanticuerpos antitiroideos y pueden mejorar de la urticaria con tratamiento mediante hormonas tiroideas. Posteriormente, se han encontrado además hasta en el 50% de los pacientes con urticaria crónica autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos frente al receptor de alta afinidad de la IgE y la propia IgE⁴.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Urticaria aguda

Muchas urticarias agudas son de causa idiopática o aparecen en relación con procesos infecciosos. En estos casos, el diagnóstico se basa en una detallada historia clínica, sin necesidad de realizar un estudio alergológico, salvo que la historia sugiera un mecanismo alérgico⁵.

Las principales causas de urticaria aguda alérgica son los alimentos, los fármacos, el látex, las picaduras de himenópteros, etc. En estos casos, es necesario realizar un estudio alergológico dirigido, mediante la práctica de pruebas cutáneas (*prick-test*, *prick-prick* o intradermoreacción), determinación de IgE específica o pruebas de exposición controlada con el alérgeno implicado o alternativas.

Urticaria crónica espontánea

Este tipo de urticaria se conoce también como idiopática. No se relaciona con estímulos externos ni desencadenantes claros. Está asociada con frecuencia a angioedema y a las urticarias físicas. Es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años. Esta patología produce una gran afectación de la calidad de vida.

Además de la autoinmunidad ya comentada, existen diferentes factores que se han relacionado como posibles causantes de urticaria crónica. Entre ellos están las infecciones crónicas por bacterias, virus, parásitos y hongos, destacando en nuestro medio *Anisakis simplex*. Es necesario también tener en cuenta que este tipo de urticaria puede corresponder a un síndrome paraneoplásico, y que a su vez en algunos pacientes el estrés emocional puede ser el desencadenante inicial o favorecer las exacerbaciones.

El diagnóstico se basa, fundamentalmente, en una historia clínica detallada, y en una exploración física exhaustiva, descartando causas de otros tipos de urticaria o la posible presencia de enfermedades relacionadas con la urticaria. En el caso de que este proceso sea grave, se recomienda realizar estudios analíticos, incluyendo hemograma, velocidad de sedimentación globular, estudio del complemento, función tiroidea, hepática y renal, así como descartar la presencia de parasitosis, hepatitis víricas y sífilis. Se recomienda también realizar una biopsia cutánea, cuando se planteen problemas de diagnóstico diferencial.

Urticarias físicas

Se caracterizan por la aparición de lesiones urticariales tras la aplicación de estímulos físicos, reproduciéndose aquéllas sobre la zona de la piel donde se han producido dichos estímulos.

Facticia y dermatografismo. Es la urticaria física más frecuente, y consiste en la aparición de un habón lineal en la zona donde se produce el roce de la piel, con eritema alrededor. El 5% de la población tiene dermatografismo leve, que no se asocia a prurito ni sobrelevación de la piel, esta característica lo diferencia del dermatografismo patológico. La aparición de la clínica se produce a los 5-10 minutos de la aplicación del estímulo, y dura unos 30 minutos; si la lesión aparece más tarde, alrededor de los 30 minutos, se habla de urticaria facticia. Se diagnostica rozando la piel con un objeto romo, como puede ser un depresor de lengua.

De contacto por frío o urticaria a frigore. En las zonas expuestas al frío aparecen edema, prurito y habones, pudiendo producirse edema local en la boca al ingerir bebidas y alimentos fríos, e inclusive en el caso de exposiciones masivas (baños en agua fría) se pueden producir reacciones anafilácticas. Se diagnostica mediante la prueba del cubito de hielo, que consiste en aplicar sobre el antebrazo un cubito de hielo durante 8 minutos, valorando la reacción a los 10 minutos, cuando la piel se ha recalentado (fig. 2). Esta prueba puede ser negativa en algunos tipos de urticaria a frigore como la sistémica, la local refleja, la colinérgica inducida por frío, el dermatografismo dependiente de frío y la urticaria por frío retardada.

Retardada por presión. En la zona donde se ha ejercido una presión sostenida, entre 30 minutos y 6 horas después, aparece eritema, edema, dolor y leve prurito, que suele durar más de 24 horas. Se asocia en un 27% a urticaria crónica. Se diagnostica aplicando sobre la piel una presión de 500 a 1.500 g/cm² o colgando del hombro un peso de 10 kg durante 15 minutos.



Fig. 2. El test del cubito de hielo se utiliza para el diagnóstico de la urticaria a frigore.

Por calor. Es muy infrecuente, sólo se producen lesiones en la zona donde se aplica el calor, apareciendo pápulas y prurito que ceden aproximadamente en 1 hora. Se puede diagnosticar colocando sobre el antebrazo un vaso o un tubo de ensayo con agua entre 44 y 55° C.

Solar (por exposición a rayos UV o luz visible). Es poco frecuente. A los pocos minutos de la exposición solar a la luz UV o visible se produce prurito, eritema, edema y aparición de habones, que persisten entre 15 minutos y 3 horas. La clínica suele durar muchos años, con periodos de remisión. Es importante descartar otras fotodermatosis antes de efectuar el diagnóstico definitivo. Se puede diagnosticar aplicando luz con diferentes longitudes de onda: UVA, UVB o luz visible.

Vibratoria. Es muy poco frecuente, se produce edema y prurito en la zona donde se ha ejercido una vibración. Se puede diagnosticar utilizando un vórtex de laboratorio para reproducir la vibración.

Urticaria colinérgica

Es uno de los tipos más frecuentes de urticaria. Cuando se produce un aumento brusco de la temperatura corporal por múltiples causas (calor ambiental, baño caliente, estrés, ejercicio, ingestión de alimentos picantes, etc.) aparecen lesiones papulares de 1 a 5 milímetros de diámetro, eritematosas y pruriginosas, principalmente en cara, cuello y tórax, que persisten entre 30 minutos y 4 horas, con un posterior periodo refractario de 12 a 24 horas (fig. 3). Es más frecuente en adultos jóvenes. Se puede diagnosticar mediante un baño caliente o una prueba de ejercicio físico.

Urticaria acuagénica

Se produce la aparición de lesiones micropapulares, pruriginosas y eritematosas entre 2 y 20 minutos después de haber tenido contacto con agua y generalmente duran menos de una hora. Estos pacientes toleran beber agua sin problema.



Fig. 3. En la urticaria colinérgica aparecen lesiones papulares de 1 a 5 mm de diámetro, eritematosas y pruriginosas, principalmente en cara, cuello y tórax.

Se diagnostica aplicando compresas húmedas a temperatura corporal sobre el antebrazo durante 20 minutos, habiendo descartado previamente una urticaria colinérgica o por frío.

Urticaria-vasculitis

Hay una inflamación y un daño vascular en los capilares y vénulas postcapilares de la dermis superficial, por lo que sólo la biopsia puede establecer el diagnóstico diferencial con la urticaria crónica idiopática.

Inducida por ejercicio

Es poco frecuente y, en muchos casos, está relacionada con alergias alimentarias, produciéndose la aparición de los síntomas al realizar ejercicio tras ingerir determinados alimentos que se toleran si no se realiza dicho ejercicio.

Tratamiento

Es necesario tener en cuenta diferentes aspectos.

Identificación y eliminación de la causa subyacente o desencadenante

En el caso de los fármacos, no sólo se deben suspender y/o sustituir aquellos que son causantes de la urticaria, sino que en las urticarias crónicas los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los opiáceos pueden empeorar los síntomas. Es necesario además erradicar las posibles enfermedades infecciosas y tratar adecuadamente las enfermedades inflamatorias sistémicas⁴.

Tratamiento farmacológico

Debe comenzarse siempre por un antihistamínico no sedante, en la dosis habitual, pautada de forma diaria. En caso de que persistan los síntomas en el plazo de 2 semanas, se puede aumentar la dosis de aquél, hasta cuatro veces. Si continúan los síntomas tras 4 semanas, se puede asociar un antagonista

de los leucotrienos o cambiar el antihistamínico no sedante por otro diferente. Si a pesar de estos cambios, 1-4 semanas después persisten los síntomas, se puede añadir ciclosporina A, antihistamínicos-H₂, dapsona u omalizumab. Las exacerbaciones pueden tratarse con ciclos cortos de corticoides sistémicos durante 3-7 días.

En niños, se recomienda utilizar el mismo tratamiento que en adultos, ajustando las dosis al peso del paciente.

En cuanto a las embarazadas, no se ha demostrado que los antihistamínicos sean teratogénicos, pero se recomienda emplear durante el primer trimestre la dosis mínima eficaz de dexclorfeniramina, cetirizina o loratadina (clase B de la clasificación de la FDA), valorando la relación riesgo-beneficio⁵.

Aunque no se recomiendan como primera línea de tratamiento por sus efectos secundarios, en determinados pacientes puede resultar útil asociar antihistamínicos de primera generación (hidroxicina y dexclorfeniramina), ya que en algunos casos, en los que el prurito nocturno dificulta la conciliación del sueño, el efecto sedante puede resultar beneficioso.

Angioedema

Es una entidad caracterizada por episodios de tumefacción cutánea localizada, de inicio súbito y de carácter transitorio, que afecta a la dermis profunda, al tejido celular subcutáneo y, a veces, a nivel submucoso, llegando a comprometer en ocasiones la vida del paciente (fig. 4). A diferencia de la urticaria, en el angioedema el síntoma cardinal no es el prurito, sino la presión o sensación de tirantez, el dolor y el hormigueo en la zona afectada. Las áreas más frecuentemente comprometidas son aquellas donde la piel es más laxa, como por ejemplo los párpados, los labios, la lengua y los genitales. La resolución total del episodio suele durar varias horas e incluso hasta dos o tres días.

La asociación de urticaria y angioedema ocurre hasta en un 80-90% de los casos. En ese 10-20% restante, en que el angioedema se manifiesta como un hecho aislado, debemos sospechar las diferentes entidades que describiremos a continuación.



Fig. 4: Paciente con angioedema lingual.

Fisiopatología

Indistintamente de la causa, el angioedema se produce por un aumento de la permeabilidad capilar de las vénulas a nivel subcutáneo y submucoso, ocasionado por la liberación local de péptidos vasoactivos que conlleva una extravasación de plasma sanguíneo en la zona afecta. Existen tres mecanismos.

Mediado por histamina

Es el más frecuente y típicamente relacionado con la urticaria. Se debe a una liberación masiva de histamina de los mastocitos que es desencadenada por:

1. Un mecanismo de hipersensibilidad inmediata IgE mediado provocado por un alérgeno.
2. Autoanticuerpos IgG frente a la IgE o a su receptor de alta afinidad.
3. Degranulación directa, no IgE mediada, generalmente secundaria a fármacos (opiáceos, AINE, contrastes yodados radiológicos, etc.).

Mediado por bradicininas

Existen dos subtipos⁶, uno secundario al déficit de C1-inhibidor (estructural) y otro con niveles normales de C1-inhibidor (funcional) (tabla 2). La característica común es la presencia local, transitoria y episódica de niveles plasmáticos elevados de bradicinina. La bradicinina es un nanopéptido de la familia de las cininas, que a su vez deriva del cininógeno de peso molecular elevado, que se forma por acción de la calicreína, la cual a su vez deriva de la precalicreína que se libera secundaria al estímulo ocasionado por la activación del sistema de complemento.

Clínicamente, se caracteriza por la ausencia de urticaria, por la falta de respuesta a los antihistamínicos, a los corticoides y también a la adrenalina. En el 50% de los casos afecta a las vías aéreas superiores y a nivel gastrointestinal.

Mediado por otros mecanismos

Liberación de leucotrienos como en el caso de la inhibición de la ciclooxigenasa producida por los AINE, concretamente los inhibidores no selectivos de la isoenzima Cox-2. También puede ocurrir el retraso en el procesamiento de los residuos C-terminales de arginina de péptidos vasoactivos, como sucede en el angioedema inducido por IECA.

La afectación del complemento, como ocurre en la urticaria-vasculitis hipocomplementémica, puede acompañarse de angioedema.

Clasificación y manifestaciones clínicas

Angioedema hereditario o familiar

Debido a un déficit congénito cuantitativo (tipo I) que corresponde al 85% de los casos o cualitativo (tipo II) del C1-inhibidor. Es considerada una inmunodeficiencia primaria poco frecuente. Su herencia es autosómica dominante, y los sujetos que la padecerán son heterocigóticos. Está ocasionada por una mutación en el gen (SERPIGEN 1) que codifica este factor en el cromosoma 11, en concreto en la subregión q11-q13. Clínicamente son indistinguibles uno del otro. Los brotes de angioedema afectan en un 70-80% a nivel abdominal, y en un 50% a nivel laríngeo.

Los episodios están desencadenados por traumatismos, estrés e infecciones y a veces se producen por fármacos como los IECA, y en mujeres pueden estar en relación con el embarazo, la menstruación o la toma de anticonceptivos hormonales. Hay situaciones que obligan a extremar las precauciones como son las intervenciones quirúrgicas, las manipulaciones odontológicas y los actos anestésicos, por el riesgo de desencadenar un brote.

En un 15-20% de los casos no hay antecedentes familiares, porque se trata de una mutación que aparece *de novo*.

El grado de gravedad de los brotes no está en relación con los niveles de C1-inhibidor en sangre.

Angioedema adquirido por déficit de C1-inhibidor

La síntesis de C1-inhibidor es normal pero su catabolismo está aumentado por una activación exagerada secundaria a proteínas anómalas que son mayoritariamente inmunoglobulinas o inmunocomplejos. Se ha asociado con neoplasias del tipo linfomas de células B y también con la presencia de anticuerpos de tipo IgG, IgA e IgM dirigidos contra el C1-inhibidor como ocurre en enfermedades autoinmunes del tipo lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemias, y vasculitis o infecciones por virus como los de la hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras. Se diferencia del angioedema hereditario en que el comienzo es más tardío (40-50 años), no hay antecedentes familiares de angioedema y la presencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad de base. Los brotes y la localización del angioedema no varían. Suelen responder peor al tratamiento.

Angioedema hereditario tipo III

Los niveles de C1-inhibidor son normales. Las características de los brotes son similares a los anteriores, aunque algunas series publicadas describen una mayor afectación a nivel facial. La diferencia básica radica en que este tipo de angioedema se presenta en mujeres en estados hiperestrogénicos como el embarazo, por el uso de anticonceptivos orales o tras recibir tratamiento hormonal sustitutivo. Se ha descrito una mutación en el exón 9 del gen *F-12* que codifica el factor XII de la cascada de la coagulación (factor Hageman), pero no está presente en el 100% de los pacientes afectos. No hay que confundir este tipo de angioedema con aquel en el que los altos niveles hormonales también pueden provocar o exacerbar un brote, pero no ocurre de

TABLA 2
Clasificación del angioedema bradicinérgico

Angioedema por déficit de C1-inhibidor		Angioedema con C1-inhibidor normal		
Hereditario	Adquirido	Hereditario	Inducido por IECA	No histaminérgico (idiopático)
Tipo I Por déficit cuantitativo		Tipo III Con mutación del FXII		
Tipo II Por déficit funcional		Sin mutación del FXII		

Adaptada de: Caballero T, et al.

forma exclusiva en esas circunstancias como es en este tipo concreto.

Angioedema por inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Este grupo farmacológico, ampliamente empleado en la actualidad, puede producir un aumento de bradicinina en sangre periférica por enlentecimiento de su metabolismo, como ya se explicó anteriormente. Tiene una incidencia del 0,1-0,2% de los pacientes tratados³. Usualmente se presenta muchos meses e incluso años después del inicio del tratamiento. Afecta de forma predominante a la cara, la lengua y la laringe. No responde a corticosteroides, y puede comprometer la vida del paciente. Es indispensable tener la sospecha diagnóstica, ya que la relación temporal con el inicio de los episodios y con los brotes ayuda al diagnóstico.

Hasta un 50% de los pacientes en tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II) que presentan un episodio de angioedema habían tenido episodios previos de angioedema con IECA⁷. En este caso, la etiología es desconocida, pero dada la fuerte asociación se prefiere evitar el uso de este grupo en pacientes que ya han tenido episodios con los IECA.

Angioedema por antiinflamatorios no esteroideos

Hasta un 30% de los pacientes diagnosticados de urticaria crónica presentan brotes o exacerbaciones de las lesiones al tomar un AINE. A su vez, este grupo de fármacos también puede desencadenar episodios de angioedema, que aparecen de forma súbita, en sujetos que no padecen urticaria, con una localización periorbitaria y bilateral.

Angioedema e infecciones

Es frecuente en la infancia. Generalmente está asociado a urticaria o lesiones cutáneas de tipo exantemático. El parvovirus B19 es una causa frecuente en lactantes. La infección por el virus de Epstein-Barr se asocia con exacerbaciones del angioedema hereditario.

Angioedemas infrecuentes

A continuación enumeramos los tipos de angioedemas infrecuentes³.

Síndrome de Gleich. Episodios recurrentes de angioedema asociados a malestar general, fiebre, elevación de eosinófilos en sangre periférica e incremento de los niveles de IgM. Es de curso benigno, y con buena respuesta al tratamiento con corticoides.

Síndrome de NERDS. Presenta nódulos sinoviales, eosinofilia, reumatismo, dermatitis y edemas. Se acompaña de elevación de IgE sérica total. Responde a corticoides.

Síndrome del capilar frágil idiopático o síndrome de hiperpermeabilidad vascular generalizada (síndrome de Clarkson). Extravasación de plasma a nivel cutáneo, extenso y de inicio rápido, que puede comprometer la vida. Hasta en un 80% de los casos se asocia a una paraproteína IgG monoclonal.

Diagnóstico

Es indudable el valor de la historia clínica en este tipo de patologías. La descripción de los brotes, sus características, los factores desencadenantes y agravantes. Los antecedentes familiares también ayudan al diagnóstico, sin olvidar que aún en el tipo hereditario hay un porcentaje de casos que surgen *de novo*. En el año 2004, el Dr. Agostoni y sus colaboradores publicaron unos criterios diagnósticos del angioedema hereditario, basándose en datos clínicos y de laboratorio⁸. El diagnóstico se establece si se cumple uno de los criterios clínicos principales y uno de los criterios de laboratorio.

Criterios clínicos principales

Son los siguientes:

1. Angioedema subcutáneo no inflamatorio autolimitado, sin urticaria, recurrente, de más de 12 horas de evolución.
2. Dolor abdominal con remisión espontánea sin causa orgánica clara, recurrente y con una duración mínima de 6 horas.
3. Edema laríngeo recurrente.

Criterios clínicos secundarios

Historia familiar de angioedema y/o dolor abdominal y/o edema laríngeo recurrentes.

Criterios de laboratorio

Son los siguientes:

1. Nivel de C1INH antigénico menor del 50% del normal en 2 determinaciones separadas después del primer año de vida y en situaciones basales.
2. Nivel de C1INH funcional menor del 50% de lo normal en 2 determinaciones separadas después del primer año de vida y en situaciones basales.
3. Mutación del gen del C1 INH que altera la síntesis y/o la función de la proteína.

Ante la sospecha clínica de un angioedema hereditario tipo I, II o III debe detectarse mediante la determinación de los niveles séricos de C4 que estará típicamente disminuido, tanto en crisis como de forma basal. En segundo lugar, hay que descartar la deficiencia de C1-INH determinando los niveles tanto cuantitativos como cualitativos. En tercer lugar, hay que descartar la presencia de crioglobulinas y, por último, analizar la existencia de una deficiencia congénita de C4. Otras determinaciones pueden ser complementarias como la determinación de C3 y CH50 (tabla 3).

Diagnóstico diferencial

Debe incluir todos aquellos procesos o entidades que, si bien pueden presentar alguna manifestación clínica similar, presentan una etiología diferente como es el caso del edema laríngeo o de úvula irritativo secundario a reflujo gastroesofágico. También se tendrán en cuenta los episodios de edema local secundario a fármacos (AINE, IECA, ARA II). No hay que olvidar tampoco los procesos infecciosos y todas las variantes de urticarias físicas que pueden acompañarse de angioedema, así como las reacciones por alergia a fármacos, ya sean IgE mediadas o no.

TABLA 3

Diagnóstico diferencial del angioedema bradicinérgico

	C-1 INH Antigénico	C1-INH Funcional	AC. ANTI C1-INH	C1q	C4	C2 ^a	C3	CH50
AEH tipo I	↓	< 50%	–	N	↓	↓	N	↓ N
AEH tipo II	N↑	< 50%	–	N	↓	↓	N	↓ N
AE adquirido	↓	↓	–/+	↓	↓	↓	↓ N	↓
AEH tipo III	N	N		N	N	N	N	N
U-vasculitis (hipocomplementémica)	N↑	N	–	↓	↓	↓	↓	↓ N
AE por IECA	N	N	–	N	N	N	N	N

Tratamiento

Cuando se conoce la causa del angioedema y los desencadenantes de los brotes, evitarlos es lo más recomendable⁶. Ante la sospecha de encontrarnos ante un brote de tipo histamínico, el tratamiento del brote agudo será con antihistamínicos, corticoides y adrenalina, según la gravedad del caso (ver tratamiento de la urticaria).

En los angioedemas bradicinérgicos haremos tres distinciones: el tratamiento del brote agudo, la prevención a largo plazo de los ataques agudos y la profilaxis a corto plazo previa a procedimientos que pueden desencadenar aquéllos.

Brote agudo y prevención de nuevos episodios a corto plazo

En los casos de déficit de C1-inhibidor también se puede utilizar un *concentrado de C1-inhibidor* (Berinert-P[®] que se presenta en viales de 10 ml con 500 unidades de C1INH o Cinryze[®] en viales de polvo con 500 unidades de C1 inhibidor, para ser reconstituidos con 5 ml de disolvente). Hay que tener en cuenta que una unidad corresponde a la actividad de C1INH presente en 1 ml de plasma normal. Se administran 500-1.000 UI por vía intravenosa, según el peso del paciente. El principal riesgo de este tratamiento, como en el caso de todos los hemoderivados, es la transmisión de infecciones, principalmente por virus, pero cada vez este riesgo es menor gracias a los rigurosos controles sanitarios, si bien es cierto que nunca llegan a un 0%. Después de la administración de C1-inhibidor, el brote comienza a ceder en menos de 30 minutos en el 70% de los casos, y en el 95% en menos de 4 horas. Otra alternativa, aunque menos efectiva, es la *transfusión de plasma fresco congelado*, aunque al hacerlo no sólo estamos administrando C1INH sino que estamos reponiendo proteasas plasmáticas y sustratos implicados en la generación de los péptidos que median el angioedema. En el año 2008 y 2009 se autorizó la comercialización en EE. UU. y Europa, respectivamente, de una nueva opción terapéutica, consistente en unos preparados que contienen un antagonista del receptor tipo 2 de la bradisinina conocido como *acetato de icatibant* (Firazyr[®]), que se presenta en una jeringa precargada de 30 mg y de aplicación por vía subcutánea, pudiendo repetir la dosis hasta un máximo de 90 mg cada 24 horas. Se han descrito reacciones locales consistentes en eritema, prurito y dolor, con leve edema local en el sitio de la administración, pero son transitorias. Se ha descrito también un riesgo teórico de disminución del riesgo coronario en pacientes con antecedentes de un evento isquémico agudo o una cardiopa-

tía isquémica severa crónica, pero no hay datos clínicos al respecto por el riesgo que conlleva. Por último, otra alternativa es usar antifibrinolíticos como el *ácido tranexámico* (Amchafibrin[®]), 500-1.000 mg cada 2 horas o el *ácido épsilon-aminocaproico* (Caproamin[®]) 8 gramos intravenosos cada 4 horas y, posteriormente, 16 g/día de la forma más precoz posible pero, sin embargo, no existen suficientes ensayos clínicos publicados que apoyen esta opción.

Prevención de nuevos episodios

La indicación de tratamiento para este fin debe hacerse de forma individualizada, valorando la frecuencia, gravedad, localización e impacto sobre la calidad de vida. Existe indicación si hay más de un ataque mensual, más de un ataque trimestral significativo o un único ataque de localización laríngea. Para este uso están indicados los andrógenos atenuados, *danazol* (Danatrol[®]) 50-600 mg/día, y *estanozolol* (Winstrol[®]) 1-6 mg/día. Los efectos secundarios descritos son los asociados a los niveles hormonales residuales como son la seborrea, la ganancia de peso, el aumento de la gravedad en el tono de la voz, la disminución del tamaño de las mamas, la amenorrea, la disminución de la libido, la retención de agua, el alargamiento del clítoris o el pene y la mayor frecuencia de hipertensión arterial. Existen efectos secundarios dosis-dependientes que hay que tener en cuenta a pesar de que el control sintomático generalmente se logra con dosis menores; es el caso del daño hepatocelular, por lo que se recomienda realizar controles periódicos de la función hepática y pruebas de detección de infecciones hepáticas, incluyendo reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus de la hepatitis C (VHC).

Otra opción es el uso de *antifibrinolíticos* como el ácido tranexámico 500-1.000 mg cada 8 horas por vía oral o ácido épsilon-aminocaproico 1 gramo por vía oral 3-4 veces al día. Se reservan para aquellos pacientes en los que no ha sido posible el tratamiento con andrógenos atenuados por intolerancia a los efectos adversos o por daño hepatocelular. Son menos efectivos, y como efectos adversos se han descrito la elevación transitoria de la enzima CPK, dolor muscular, necrosis muscular extensa y daño retiniano que obliga a controles oftalmológicos periódicos.

En casos graves con brotes frecuentes se puede hacer un tratamiento a largo plazo con C1INH 2-3 veces a la semana, logrando un mejor control de la frecuencia y gravedad de los ataques. Existe en nuestro país un programa que capacita a los pacientes para la autoadministración domiciliaria por vía intravenosa, con muy buenos resultados clínicos.

Profilaxis a corto plazo ante situaciones que pueden desencadenar brotes

Ya se han detallado previamente las situaciones que pueden desencadenar brotes de angioedema (traumatismos, intervenciones quirúrgicas, actos anestésicos, infecciones, etc.). Cuando se puede programar el acto quirúrgico, y de preferencia seleccionar técnicas anestésicas locales para evitar la intubación orotraqueal es importante iniciar el tratamiento profiláctico al menos 3-7 días antes, generalmente con andrógenos atenuados en dosis elevadas por vía oral; danazol 200 mg tres veces al día o estanozolol 3 mg tres veces al día, manteniéndolo hasta 3 días después de los procedimientos odontológicos. En caso de complicaciones postquirúrgicas, se recomienda prolongar el tratamiento 5 días más.

Cuando no hay tiempo suficiente para hacer el pretratamiento se utiliza C1INH intravenoso 500-1.500 UI según el peso del paciente, 30-60 minutos antes. Si no se dispone de C1INH se pueden administrar 2 unidades de plasma fresco congelado 24 horas antes e inmediatamente después del procedimiento.

Otra medida básica y sencilla es evitar todos aquellos fármacos que contribuyen a desencadenar nuevos episodios como son AINE, IECA, anticonceptivos orales y terapia de sustitución hormonal.

Anafilaxia

El término anafilaxia fue utilizado por primera vez en 1902 por Paul Portier y Charles Richet. Los estudios de este último sobre su descubrimiento le valieron el premio Nobel de Medicina de 1913. Sin embargo, en la actualidad sigue sin existir una definición de anafilaxia universalmente aceptada. En el segundo simposio sobre la definición de anafilaxia, celebrado en Estados Unidos en 2005, se acordó llamar anafilaxia a una *reacción alérgica sistémica, grave y potencialmente mortal, que ocurre rápidamente tras el contacto con un alérgeno*⁹. Esta definición es la que goza de mayor aceptación en la actualidad.

Fisiopatología

Los síntomas de la anafilaxia están causados por una liberación sistémica y masiva de mediadores celulares (histamina, leucotrienos, triptasa, factor de activación plaquetar, etc.), principalmente de mastocitos y basófilos, que pueden tener como diana cualquier órgano del sujeto que la padece. El mecanismo por el que se puede llegar a esta circunstancia es variable (fig. 5) y, debido a este hecho, actualmente la anafilaxia se clasifica en inmunológica (que puede estar desencadenada por IgE o por otras circunstancias) y no inmunológica (cuyo ejemplo más reconocido es la causada por algunos contrastes yodados). No obstante, dado que la presentación clínica es similar y que la actitud terapéutica en el episodio agudo debe ser idéntica, se recomienda no realizar esta distinción ante el paciente que sufre una anafilaxia, sino que se pospondrá al diagnóstico etiológico que se llevará a cabo posteriormente por un especialista en alergología¹⁰.

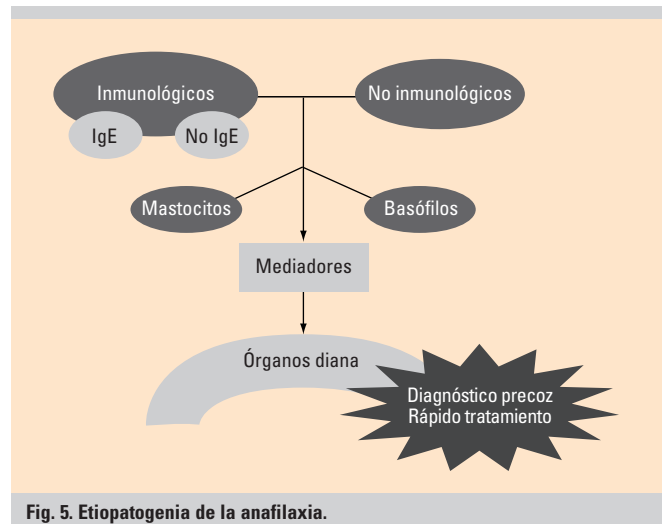


Fig. 5. Etiopatogenia de la anafilaxia.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas de anafilaxia no son específicos, y es difícil tener un diagnóstico de certeza, sobre todo en las fases tempranas. La afectación cutáneo-mucosa (prurito, eritema, urticaria, angioedema) enmarca los signos más frecuentes, si bien puede estar ausente en el 10-20% de los pacientes. Le siguen el tracto respiratorio (disnea, sibilancias, obstrucción de vías altas), el sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y el cardiovascular (hipotensión, pérdida de consciencia e incluso síndromes coronarios agudos). La mayoría de los pacientes con anafilaxia, no obstante, no llegan a presentar shock anafiláctico, y las tasas de mortalidad de las series publicadas varían entre 0 y 0,94%¹¹.

La anafilaxia es un cuadro progresivo y cambiante, en el que una reacción aparentemente leve puede evolucionar rápidamente a manifestaciones graves e incluso fatales de una manera imprevisible. Por este motivo, el tratamiento de urgencia de la anafilaxia se basa en el diagnóstico precoz, que es eminentemente clínico (tabla 4), y en la rápida administración del tratamiento adecuado, como se verá a continuación, para evitar su progresión¹².

TABLA 4

Criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia

Debe cumplirse uno de los 3 criterios siguientes

1. Comienzo agudo (minutos u horas) con afectación de piel, mucosas o ambos. Y, al menos, uno de los siguientes:

Compromiso respiratorio

Hipotensión o síntomas sugerentes de afectación cardiovascular

2. Dos o más de los siguientes, que ocurren rápidamente tras la exposición a un alérgeno probable

Afectación de piel y/o mucosas

Compromiso respiratorio

Hipotensión o síntomas asociados

Síntomas gastrointestinales persistentes

3. Hipotensión tras la exposición a un alérgeno al que el paciente estaba sensibilizado

Tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o con un descenso de más del 30% de sus cifras habituales

Adaptada de Sampson et al¹.

Existen diferentes clasificaciones de la anafilaxia. La más utilizada es la que propuso Brown en el año 2004, en base a la gravedad del cuadro. En ella se distinguen tres estadios para las reacciones de hipersensibilidad (leve, moderada y grave), según la extensión y los sistemas afectados. La anafilaxia estaría encuadrada en los dos últimos grados. La validez de esta clasificación viene avalada por las tasas de mortalidad de los diferentes grados, hallada por el investigador en una importante cohorte retrospectiva¹³.

El diagnóstico diferencial de la anafilaxia debe ser ágil y, en muchos casos, basado únicamente en una buena anamnesis. En éste deben incluirse otras causas de shock (séptico, cardiogénico, hipovolémico), intoxicaciones alimentarias (escombriformes, glutamato monosódico), manifestaciones tumorales (feocromocitoma, síndrome carcinoide), la hipoglucemia, el síncope vasovagal, el síndrome de muerte súbita del lactante, las alteraciones psiquiátricas (crisis de ansiedad, ataque de pánico, anafilaxia idiopática somatomorfa) y las crisis de sofocos propias de la menopausia.

Existen dos formas atípicas de presentación de la anafilaxia. La primera es la llamada *anafilaxia bifásica*, que se caracteriza porque tras la resolución del cuadro, pasado un período de tiempo que puede variar entre minutos y horas, el paciente presenta una recidiva sin que medie una nueva exposición al agente desencadenante de la reacción original.

La segunda de las formas atípicas es la denominada *anafilaxia prolongada*. En estos casos, las manifestaciones clínicas de la anafilaxia, principalmente aquellas que afectan al sistema cardiovascular, se mantienen en el tiempo durante horas o incluso días, a pesar del tratamiento administrado.

Etiopatogenia

Se han descrito múltiples causas de anafilaxia que son variables según la edad de los pacientes, su situación geográfica y sus características socioculturales. En términos generales, se acepta que en la población infantil la alergia a alimentos supone el principal desencadenante. La leche de vaca es el principal causante de anafilaxia en la primera infancia, mientras que en edades posteriores adquieren mayor relevancia el huevo, los cereales y los frutos secos. En los pacientes adultos, los fármacos son los responsables más frecuentes, por encima de los alimentos¹². Los medicamentos que con más frecuencia producen anafilaxia pertenecen al grupo de los antibióticos betalactámicos, seguidos de los AINE. Además de estos agentes, no es infrecuente la anafilaxia producida por veneno de insectos, factores físicos (frío, ejercicio), látex o la idiopática que aparece en hasta un 5% de los casos¹⁰.

Tratamiento

El tratamiento agudo de la anafilaxia es eminentemente sintomático (fig. 6), acompañando a las medidas necesarias de mantenimiento. *La adrenalina debe ser siempre el fármaco de elección en anafilaxia y el primero administrado al paciente*, ya que la respuesta a la adrenalina condicionará el resto de los pasos a seguir. Se debe aplicar por *vía intramuscular*, y no por

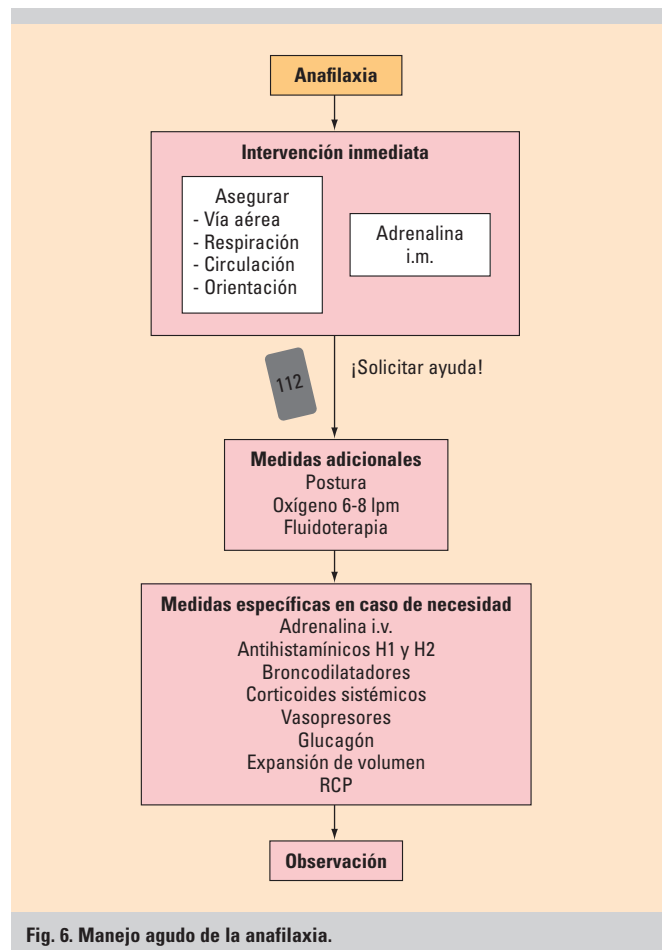


Fig. 6. Manejo agudo de la anafilaxia.

vía subcutánea, en la masa muscular del vasto externo, donde se ha demostrado que su absorción es más predecible. En adultos, la dosis es de entre 0,3 y 0,5 mg, y puede repetirse cada 5-15 minutos en función de su evolución. En niños, se administran 0,1 mg/10 kg (o bien 0,01 mg por kg de peso) hasta un máximo de 0,3 mg. No existe ninguna contraindicación absoluta para la administración de adrenalina en la anafilaxia, si bien debe tenerse especial precaución en pacientes ancianos o con enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, coronariopatías, arritmias), así como en pacientes que se hallan en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (bloquean el metabolismo de la adrenalina), antidepresivos tricíclicos (prolongan la vida media de la adrenalina), bloqueadores beta (condicionan una respuesta parcial de la adrenalina), aminofilina, salbutamol intravenoso u otros fármacos vasoconstrictores o arritmogénicos, o en sujetos que puedan estar intoxicados por cocaína o anfetaminas¹⁴.

En aquellos pacientes en los que no sea posible utilizar adrenalina por estar en tratamiento con fármacos bloqueadores beta, se puede utilizar como alternativa el *glucagón*. Éste se administrará por vía intravenosa o intramuscular en adultos en dosis de 1-2 mg y en niños en dosis de 20-30 mcg/kg, hasta un máximo de 1 mg.

Una vez suministrado el tratamiento con adrenalina, se deberán administrar otros tratamientos sintomáticos, como *antihistamínicos* (dexclorfeniramina), *glucocorticoides* (6-metil-

prednisolona, hidrocortisona), *broncodilatadores* (salbutamol), *medidas de soporte* (sueroterapia, oxigenoterapia)¹⁵. En caso de presentar síntomas refractarios al tratamiento, será necesario contactar con una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se administrará con las precauciones necesaria adrenalina intravenosa, así como otros fármacos vasoactivos (dopamina, noradrenalina) y se procederá a instaurar las medidas necesarias para garantizar la permeabilidad de la vía aérea (intubación orotraqueal, etc.)¹⁰.

En previsión de una posible anafilaxia bifásica, se recomienda que a todo paciente que sufre una anafilaxia se le mantenga en un área de observación durante un período de entre 6 y 24 horas tras el episodio.

En los casos de anafilaxia prolongada, es necesario el ingreso del paciente en una UCI, donde se administrará el tratamiento y las medidas de soporte adecuadas hasta su resolución.

Una vez superado el episodio agudo, es muy importante minimizar el riesgo de recurrencias. Para ello, se debe indicar al paciente que evite los posibles desencadenantes implicados (alimentos, fármacos, etc.), si existiese una sospecha clínica. Asimismo, es conveniente la prescripción de un dispositivo autoinyector de adrenalina, que facilita la administración de este fármaco por parte del propio paciente, sin que sea necesario esperar a la asistencia médica de urgencia. Los autoinyectores se comercializan en dos dosis: 0,3 mg para adultos y niños de más de 12 años y/o más de 30 kg de peso, y 0,15 mg para niños de menos de 12 años y/o 30 kg de peso. Es importante recordar al paciente que tras la aplicación de adrenalina siempre debe acudir a un centro de Urgencias donde podrá ser atendido por personal sanitario¹⁶.

El tratamiento preventivo fundamental de nuevas reacciones anafilácticas es la evitación del agente causal. Para determinar la naturaleza de aquél, es necesario realizar un estudio alergológico completo donde se evalúen las posibles causas inmunológicas y no inmunológicas de anafilaxia. Por este motivo, es primordial que, una vez se haya resuelto el cuadro, el paciente acuda a la consulta de un especialista en alergología, el cual podrá identificar el desencadenante responsable de la anafilaxia y dar las indicaciones precisas para evitar nuevos episodios. Además, será responsabilidad del especialista el proporcionar al paciente un plan de acción por escrito, en caso de que tenga lugar una nueva anafilaxia, en el que debe aparecer consignado cuándo y cómo debe utilizar su autoinyector de adrenalina, qué otra medicación debe utilizar, y los teléfonos con los que se debe contactar en caso de urgencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
✓ Epidemiología

1. Gaig P. Urticaria. En: Gaig P, editor. Manual de alergia cutánea. Barcelona: MRA; 2011. p. 13-53.
2. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investing Allergol Clin Immunol*. 2009;19, Suppl2:21-6.
3. ● Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guidelines: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.
4. Ferrer M, Luquin E, Gaig P. Urticaria. En: Peláez A, Dávila JJ, editores. Tratado de alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1031-47.
5. Saltoun CA. Urticaria, angioedema y angioedema hereditario. En: Grammer LC, Greenberger PA, editores. Patterson: Enfermedades alérgicas. Madrid: Aula Médica; 2009. p. 566-81.
6. ● Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, 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. *J Investing Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333-47.
7. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonist be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Safety*. 2002;25:73-6.
8. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema. Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114: S51-131.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391-7.
10. ● Cardona Dahl V, Cabañas Higuero N, Chivato Pérez T, Guardia Martínez P, Fernández Rivas M, Freijó Martín C, et al. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:349-55.
11. Clark S, Camargo CA, Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:145-63.
12. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:477-80.
13. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:371-6.
14. Simons FER, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) in anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:211-22.
15. Simons FER, Sheikh A. Evidence-based management of anaphylaxis. *Allergy*. 2007;62:827-9.
16. ● Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal*. 2011;4:13-37.