

## Angioedema hereditario como urgencia dermatológica

---

### *Hereditary angioedema as dermatological emergency*

Diana Montemayor-Sarmiento<sup>1</sup>  
Jorge Moreno-González<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, UMAE 25, IMSS.

<sup>2</sup> Médico y Cirujano Dermatólogo, Clínica Dermavanz Salud.

Escribimos en relación al artículo de revisión titulado Urgencias en Dermatología,<sup>1</sup> publicado en la edición de enero-febrero 2015, con el fin de realizar algunas aclaraciones importantes en el tema de angioedema hereditario o adquirido.

En primer lugar, se menciona que el angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad autoinmunitaria; sin embargo, esta entidad es producto de mutaciones que afectan el gen del inhibidor de C1 (C1-INH), con un patrón autosómico dominante, aunque se ha documentado hasta 25% de casos correspondientes a mutaciones de *novo*.<sup>2,3</sup>

Asimismo, el AEH puede clasificarse de acuerdo con la alteración encontrada en el C1-INH, el tipo I (AEH-I), en donde hay concentraciones bajas y función disminuida del C1-INH, y el tipo II (AEH-II) que se presenta con concentraciones normales o elevadas, pero actividad funcional disminuida de C1-INH.<sup>2,4</sup> Existe una tercera forma de AEH (AEH-III) con concentraciones normales y función preservada de C1-INH que se ha asociado con mutaciones en el gen del factor XII o con mutaciones probablemente desconocidas.<sup>2,4</sup>

En cuanto a la fisiopatogenia de la enfermedad, se indica en el artículo<sup>1</sup> que es causada por la activación del complemento con liberación de factores inflamatorios, si bien las anafilotoxinas pudieran contribuir en el proceso, éste no es el mecanismo primario del AEH. El C1-INH regula distintas proteasas, por lo que los pacientes afectados manifiestan evidencia de activación continua de los sistemas de complemento, fibrinolítico y contacto. La alteración en el sistema de contacto genera, en

**Correspondencia:** Dra. Diana Montemayor Sarmiento  
dra.diana.ms@gmail.com



ausencia de C1-INH, formación desmedida de calicreína, con una transformación excesiva de cininógenos en cininas, ocurriendo así una liberación descontrolada de bradicinina que es el principal mediador y provoca un aumento de la permeabilidad vascular, lo que produce clínicamente angioedema.<sup>4,5</sup> Por otra parte, la desregulación en el sistema del complemento induce una acción sin control de C1s y consumo secundario del complemento que puede predisponer a los pacientes a la autoinmunidad por alteración en el aclaramiento de complejos inmunes, eliminación de material apoptótico y una respuesta humoral deficiente.<sup>6</sup>

Finalmente, deseamos señalar que, a diferencia del angioedema, como la vía de generación del AEH no es mediada por la histamina, los tratamientos citados en el artículo, como antihistamínicos y esteroides, no son de utilidad para el manejo de esta enfermedad.<sup>7</sup> Siendo así que de primera línea para ataques agudos se pueden emplear concentrados de C1-INH humano derivado de plasma, concentrados de C1-INH humano recombinante, inhibidores de calicreína y antagonistas del receptor de bradicinina,<sup>3,8,9</sup> observando respuesta después de 10 minutos de la administración; el plasma fresco congelado es otro compuesto de fácil acceso y costo para tratamiento abortivo de los ataques agudos; sin embargo, se han reportado casos en los que puede exacerbar los síntomas, esto debido a la adición de sustrato fresco para la vía de calicreína, es por esto que se prefiere como agente de segunda línea<sup>3</sup> y profiláctico en intervenciones dentales. Los derivados androgénicos, como danazol, estanozolol, metiltestosterona y oxandrolona, y antifibrinolíticos como el ácido tranexámico son usados para profilaxis a largo plazo<sup>3</sup> y más recientemente se ha demostrado que la nadroparina puede funcionar como profilaxis a corto plazo y para atenuación de los ataques.<sup>7</sup>

En otros tipos de angioedema no histamínicos,<sup>10</sup> como el adquirido, el idiopático, el pseudoalérgico

y el inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), tampoco existe respuesta de forma oportuna a antihistamínicos, y también presentan concentraciones elevadas de bradicinina, por lo que responden más pronto a bloqueadores selectivos de los receptores B2 de bradicinina, como icatibant, en comparación con la combinación de prednisona con clemastina.<sup>11,12</sup>

## REFERENCIAS

1. Barbosa-Moreno L, Salas-Alanís J, Ocampo-Garza J, Ocampo-Candiani J. Urgencias dermatológicas. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:26-38.
2. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanism of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:413-418.
3. Zuraw BL, Berstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1491-1493.
4. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.
5. Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J* 2008;1:103-113.
6. Triggianese P, Chimenti MS, Toubi E, Ballanti E, et al. The autoimmune side of hereditary angioedema: Insights on the pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2015;28. pii: S1568-9972(15)00068-3.
7. Majluf-Cruz A, Nieto-Martínez S. Long-term follow-up analysis of nadroparin for hereditary angioedema. A preliminary report. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1127-1132.
8. Wahn V. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents- a consensus n therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012;171:1339-1348.
9. Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs* 2008;68:2561-2573.
10. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-856.
11. Strassen U, Bas M, Hoffmann TK, Knopf A, Greve J. Treatment of angiotensin receptor blocker-induced Angioedema: A case series. *Laryngoscope* 2015. doi: 10.1002/lary.25163.
12. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372:418-425.

# TriAcnéal Cleanance

## Carta al editor:

El artículo de los doctores Jiménez-Hernández F, Pérez-Martínez R, Morales-Sánchez MA y Peralta Pedrero ML (Tratamiento de úlceras venosas en las extremidades inferiores con autoinjertos en sacabocado más compresión contra compresión elástica. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:501-507) me pareció muy interesante, pero a la vez me despertó muchas dudas e inquietudes que comento a continuación:

Se menciona que existen muchas opciones terapéuticas, tanto tópicos como sistémicas y quirúrgicas, para el tratamiento de úlceras venosas, pocas de ellas probadas estadísticamente. Yo creo que muchas de las opciones terapéuticas que existen se han ganado la aceptación de la comunidad médica ya sea que lo hayan demostrado estadísticamente o no, sino que el paso del tiempo ha mostrado su utilidad y eficacia. Así tenemos a la simple compresión, control de enfermedades concurrentes como diabetes, hipertensión y los tratamientos intervencionistas, como colocación de injertos en estampilla, injertos mallados, *pinch grafts* o injertos en pellizco, aloinjertos, etc.

Por otro lado, el presente estudio no logró probar estadísticamente que la aplicación de injertos es mejor que la simple compresión. Puedo pensar que la muestra fue muy pequeña para demostrar una ventaja del tratamiento quirúrgico. Se trataron 2 grupos de 12 pacientes y el tiempo de observación fue de 11 meses en el grupo control y 12 en el grupo experimental. En este último grupo se colocaron injertos obtenidos con sacabocados, de la región supraclavicular. El número de injertos fue variable, dependiendo del tamaño de la úlcera (un injerto por cada cm<sup>2</sup> de úlcera). Aquí quiero hacer varios cuestionamientos:

1. No se especifica en el artículo el tamaño de los injertos, ni si todos los pacientes re-

cibieron el mismo tamaño de injertos. No es lo mismo colocar un injerto de 4 mm por cada cm<sup>2</sup> de úlcera, que un injerto de 1 mm por la misma extensión de herida. O quizá compararlos con injertos mallados, o con injertos libres en estampilla o con aloinjertos.

2. El procesamiento de los injertos: no se detalla si los injertos fueron procesados de algún modo (eliminación de la capa de grasa o de parte de la dermis) o si fueron colocados tal como fueron obtenidos.
3. Tampoco se menciona cuánto tiempo se dejó el vendaje oclusivo sobre los injertos antes de ser retirado; ni se menciona cuál fue el porcentaje de sobrevivencia de los mismos injertos.
4. Tomando en cuenta que el universo de estudio fue realmente pequeño (26 pacientes en total), hubiera sido muy interesante que se presentara en forma de tabla los datos de cada paciente, como edad, sexo, ocupación, presencia de várices, localización de la úlcera, tamaño inicial de la misma, tiempo de evolución, datos de dermatitis por contacto de tratamientos previos, tratamiento instituido (compresión o injertos más compresión) y medidas de las úlceras a las semanas 4, 8, 12 y 16.
5. Ya se sabe que la simple compresión mediante vendaje de las úlceras de piernas es benéfica. Hubiera sido muy interesante comparar la aplicación de injertos por sacabocados con la aplicación de injertos en pellizco (*pinch grafts*) o quizá contra la aplicación de injertos libres en estampilla, o injertos mallados o aun con aloinjertos.
6. En cuanto al tiempo de curación, se encontró que el grupo de pacientes tratados con injertos curó 19 días antes que el grupo control. Este dato que a primera vista parece ser relevante, habría que analizarlo caso por caso, ya que en general



Pierre Fabre

una diferencia de 19 días en un problema que lleva 365 días no parece ser muy significativo.

- Finalmente quiero comentar acerca de la clasificación del artículo que nos concierne. Fue incluido en la sección de "Artículos originales"; según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, la palabra *Original*, cuando se habla de una obra científica, se refiere a que el trabajo es de la inventiva de su autor. Por ello considero que el artículo en cuestión hubiera quedado mejor en la sección de Casos clínicos.

**Dr. León Neumann**

Expresidente de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica, AC.

Dr. León Neumann:

Agradezco la carta al artículo publicado bajo el título de Tratamiento de úlceras venosas en las extremidades inferiores con autoinjertos en sacabocado más compresión contra compresión elástica. A continuación enumero la respuesta a sus comentarios:

- El tamaño de los injertos fue igual para todos los pacientes (4 mm).
- Un injerto **siempre** debe ser colocado sin tejido celular subcutáneo, razón por la que no se comentó, ya que en la definición de injerto queda implícito y no se realizó ningún tratamiento especial en el injerto.
- El tiempo que requiere un injerto para integrarse es, como mínimo, cuatro días, se dejó un día más 5 días, no considerábamos si sobrevivían o no, solamente si disminuyó el tiempo de cicatrización; la sobrevivencia de los injertos es una variable diferente a lo que se estudió en este trabajo.

- Contamos con la tabla, pero se comentó sólo el porcentaje de los datos.
- En cuanto a la compresión, ésta no se aplica **simple**, se requiere utilizar un vendaje multicapa, con vendas elásticas que van colocadas de la base de los dedos hasta por debajo de la rodilla, cuyo estudio exhaustivo fue realizado por el Dr. Hughes para determinar que ésta debe alcanzar por lo menos 40 mmHg, y que se obtiene con vendaje multicapa, el cual no se usa cuando el paciente está en reposo, razón por la cual **sí** era necesario comparar nuestra propuesta con la colocación de un vendaje **multicapa** no **simple**, bien colocado. Además, en la biblioteca Cochrane el consenso indica compresión elástica también.
- En cuanto a los 19 días, tiempo promedio que se ganó el uso de los injertos, para un paciente es **mucho**, aunque hubiese tenido 10 años la úlcera, además, el uso de injertos reduce el riesgo de úlcera de Marjolin porque el tejido cicatricial es de mucho mejor calidad que el grupo control donde cicatrizó por cierre de segunda intención o no cicatrizó.

El grupo de estudio aleatoriamente tuvo las úlceras de mayor tamaño, por lo que sugerimos el uso de medida llamada **unidad de tiempo de curación**, que es el número obtenido de dividir el número de días que tardó en cicatrizar entre el área inicial publicada por Gregory y Shultz que nos eliminaría este inconveniente de los tamaños.

**Dra. Fabiola Jiménez Hernández**

Estimado Dr. León Neumann:

En atención a su pregunta en relación con la inclusión de este trabajo como artículo original, le comentaré que difícilmente podemos

# TriAcnéal Cleanance

apegarnos a la definición de la Real Academia de la Lengua en lo que se refiere a las publicaciones médicas, en donde la mayor parte de los artículos originales tienen su antecedente en un trabajo previo realizado en otro entorno y, de hecho, se considera que los conocimientos que emergen de estos trabajos deberán ser verificados en estudios posteriores, que serán publicados como originales, aun cuando la idea no haya emergido “de novo”. Si tomamos el caso de nuestra revista, ante la exigencia de material nunca imaginado con anterioridad, nos veríamos en la necesidad de excluir la mayor parte de los artículos publicados en los últimos 10 años o aún más.

Si somos rígidos con la definición de la Real Academia de la Lengua, en las revistas médicas prácticamente no habría artículos originales, pues la frecuencia con que se comunican ideas nuevas, producto de la inventiva del autor, es muy reducida. Según la UNESCO, la finalidad esencial de un artículo científico es comunicar los resultados de investigaciones, ideas y debates de una manera clara, concisa y fidedigna; la publicación es uno de los métodos inherentes al trabajo científico. Menciona también la UNESCO que este tipo de artículos deberá incluir: Título, autoría, resumen analítico, palabras clave, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas; apartados todos que están presentes en el artículo que usted comenta.

Atendiendo a esto, se cataloga como artículo original aquel que cumple, por consenso de la comunidad científica, características de difusión

de información, de la actividad del trabajo realizado en un tiempo y sitio determinados. El solo hecho de animarse a redactar y enviar un trabajo para publicación me parece muy meritorio y es de todos sabido que el número de aportaciones de este tipo es sumamente pequeño; si nos mostramos tan exigentes con los autores que sí nos envían este tipo de material, acabaremos manejando una revista de casos clínicos y revisiones, lo que finalmente es una opción, pero desanima a los interesados en publicar. Personalmente, por diversas razones, mi volumen de publicaciones se ha reducido en los últimos años, por lo que mi respeto hacia la gente que publica ha crecido considerablemente.

Como dato de utilidad para potenciales colaboradores de la revista, cito la definición técnica que corresponde al tipo de artículos que *Dermatología Revista Mexicana* publica:

## Artículo original

Estas contribuciones, llamadas también de investigación original, son el resultado de la ejecución de un método, que pone a prueba una hipótesis, de lo que se obtienen resultados, mismos que luego se contrastan con la hipótesis para obtener conclusiones.

También se define como aquel trabajo donde el investigador obtiene sus propios datos, aplicables a una población específica, para cotejarlos con investigaciones previas. Estos artículos utilizan una metodología científica propia.

**Editores de *Dermatología Revista Mexicana***