

Varón de 70 años con parada respiratoria secundaria a angioedema



A 70-year-old male with respiratory arrest secondary to angioedema

Sr. Director:

Presentamos el caso de un paciente que presenta una parada respiratoria secundaria a angioedema que requirió intubación orotraqueal e ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La baja frecuencia de este tipo de casos así como la sorprendente respuesta a inhibidores de la bradicinina ha motivado la publicación del presente caso clínico, previo consentimiento y autorización del paciente implicado.

Se trata de un varón de 70 años sin reacciones alérgicas conocidas, fumador y con hepatopatía crónica de origen enólico (hipertensión portal y varices esofágicas grado III/IV) en tratamiento con propranolol, hiperplasia benigna de próstata y carcinoma epidermoide infiltrante de pared posterior de orofaringe irreseccable por lo que recibe quimioterapia y radioterapia. Tras finalizar los ciclos de quimioterapia se objetiva persistencia de tejido tumoral a nivel ganglionar y de cavum (T3N3), siendo positiva la biopsia para tejido tumoral en cavum.

Se decide realización de cirugía de rescate, que consiste en vaciamiento ganglionar cervical derecho con ligadura de la vena yugular derecha. Dos semanas después se realiza vaciamiento ganglionar cervical izquierdo sin ligadura de la vena yugular izquierda quedando únicamente pendiente de realizar radioterapia centrada en la región del cavum.

Veinticuatro horas tras el postoperatorio de vaciamiento cervical izquierdo el paciente presenta parada respiratoria en el contexto de broncoaspiración. Se realizan 4 minutos de masaje cardiaco y aspiración de secreciones con recuperación completa. Se reevalúa al paciente a las 4 horas permaneciendo estable hemodinámica y respiratoriamente.

Pasadas 12 horas de dicho episodio se produce nueva parada respiratoria. A la llegada del Servicio de Medicina Intensiva el paciente se encuentra respirando de forma espontánea aunque con aumento del trabajo respiratorio, cianosis facial y 55% de saturación de oxígeno en sangre por lo que se decide aislamiento de vía respiratoria con tubo endotraqueal, objetivándose durante la maniobra un importante edema a nivel orofaríngeo y laríngeo que dejaba un margen suficiente para el paso del tubo endotraqueal, no requiriendo de otras medidas complementarias para la intubación.

El paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos, en ventilación mecánica y con necesidad de aminas vasoactivas. Se inicia antibioterapia con piperacilina y tazobactam. La TAC craneal no presenta hallazgos significativos y la TAC torácica muestra cambios edematosos generalizados en partes blandas con colecciones subcutáneas en espacio cervical anterior bajo. La vena yugular izquierda se encontraba permeable aunque de aspecto filiforme en algunas segmentos. No se observaban alteraciones parenquimatosas a nivel pulmonar de nueva aparición y el paciente no había recibido fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en ningún momento.

De forma progresiva y en las próximas horas a la intubación el paciente comienza con edema en la región facial, abarcando labios, lengua y región cervical anterior (fig. 1). Ante la sospecha de angioedema secundario a reacción mastocitaria se inició el tratamiento con corticoides (a dosis de 1 mg/kg peso) y antihistamínicos (dexclorfeniramina 20 mg/24h).

La analítica muestra hemograma y bioquímica rigurosamente normales salvo creatinina 1,32 mg/dl y urea 50 mg/dl, siendo los niveles de triptasa normales: 3,03mcg/l (<12mcg/l), TSH 2,3mIU/l y T4L 0,76 µg/dl. Se solicitaron asimismo niveles de complemento que no llegaron hasta 24 h más tarde, siendo normales los niveles de C1q: 19,95 mg/dl (12–25 mg/dl), C3: 101 mg/dl (75–135 mg/dl), C4: 31,30 mg/dl (14–60 mg/dl) y elevados los niveles de C1 inhibidor: 36,70 mg/dl (16–33 mg/dl). No se pudo medir la actividad de C1 inhibidor ni los anticuerpos anti-C1 inhibidor dada la falta de medios técnicos disponibles.

Ante la falta de respuesta tras la instauración del tratamiento corticoideo y antihistamínico, se sospecha la posibilidad de angioedema mediado por bradicinina y se inicia tratamiento con icatibant (antagonista del receptor de bradicinina B2), pautándose 30 mg por vía subcutánea en dos dosis separadas entre sí 8 horas. El resultado de dicho tratamiento fue la mejoría notable del edema facial en las siguientes 24 horas (fig. 2). En el momento de instauración de dicho tratamiento no se disponía de los niveles del complemento solicitados, luego dicho tratamiento se instauró fuera de ficha técnica previo consentimiento de los familiares dado que el paciente se encontraba en ventilación mecánica.



Figura 1 Aparición de angioedema en las primeras horas.

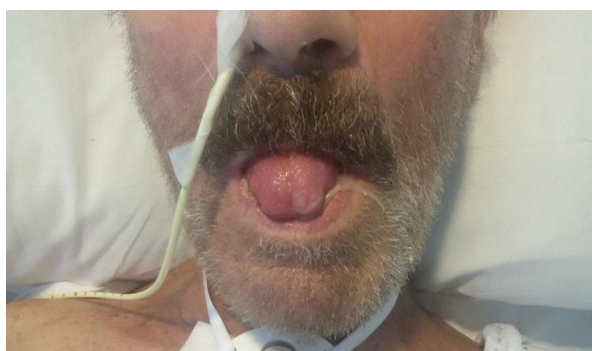


Figura 2 Resolución de angioedema tras icatibant.

Aunque a día de hoy se desconoce a ciencia cierta la etiopatogenia del angioedema, se han descrito dos mecanismos implicados en su producción: por un lado se distingue el angioedema mediado por mastocitos y por otro lado el mediado por bradisinina¹.

Clínicamente se caracterizan por la inflamación subcutánea o submucosa secundaria a extravasación de líquido hacia el intersticio del tejido conectivo, afectando generalmente a la cara, labios, boca, úvula, etc. siendo el compromiso respiratorio una urgencia vital¹.

El angioedema mediado por mastocitos se asocia generalmente a urticaria, flushing, prurito, broncoespasmo y/o hipotensión. Los niveles de triptasa suelen elevarse y el tratamiento de base es la epinefrina¹. Es importante destacar el valor diagnóstico de la triptasa dado que su elevación sugiere degranulación de mastocitos y/o basófilos y por ende apoya el diagnóstico de anafilaxia aunque no se haya determinado la sensibilidad y especificidad de la misma².

El angioedema mediado por bradisinina no suele presentar dicha clínica asociada, desarrollándose en 24-36 horas y resolviéndose en 2-4 días. Implican la participación de la vía del complemento, la vía de las cininas y la vía de la coagulación, resultando por ende de su activación la inflamación, el angioedema y la situación de hipercoagulabilidad respectivamente³⁻⁶.

Existen varios tipos de angioedema mediados por bradisinina que se pueden distinguir entre ellos por los niveles de C1 inhibidor, la actividad de C1 inhibidor, los niveles de C1q, C3 y C4, test genéticos, serología u otras pruebas complementarias^{4,5}.

En el angioedema hereditario (HAE) está implicado directamente el C1 inhibidor ya sea por déficit del mismo (HAE tipo I), disfuncionalidad del mismo (HAE tipo II) o HAE con función de C1 inhibidor normal (previamente denominado HAE tipo III, en la actualidad HAE-nC1INH)⁷. Los dos primeros cursan con un patrón de herencia autosómico dominante. Mientras que HAE I y HAE II cursan con niveles bajos de C1 inhibidor, HAE III cursa con niveles normales del mismo y suele estar asociado a mutaciones en el factor XII de la coagulación, produciendo clínica en la edad adulta⁶⁻⁸.

Por otro lado, se ha descrito angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina³ y angioedema mediado por déficit adquirido de C1 inhibidor. Este último suele ser estimulado por trauma o estrés psicológico y típicamente se autolimita en los 5 primeros días, aunque es obligatorio el despistaje de síndrome linfoproliferativo, neoplasia o enfermedad autoinmune subyacente dada su elevada asociación¹.

Para el tratamiento de estos cuadros los tratamientos más efectivos probados son el C1 inhibidor recombinante, el icatibant y el ecallantide (inhibidor de la calicreína no comercializado en España). En cuanto a los dos primeros, están autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el tratamiento sintomático de crisis agudas en pacientes con HAE con déficit de C1 inhibidor (HAE I y II)¹. En el caso del icatibant, se ha descrito efectividad en su uso fuera de indicación para el tratamiento de ataques agudos de angioedema refractarios a C1 inhibidor recombinante, HAE III y del angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina⁹⁻¹¹.

El patrón analítico del complemento podría ser compatible con un HAE III, en relación con la presencia de anticuerpos anti-C1 inhibidor, un angioedema hereditario, en relación con la presencia de anticuerpos como síndrome paraneoplásico del carcinoma epidermoide del paciente o en caso de no encontrar evidencia de lo previo se calificaría como un angioedema idiopático⁷.

En el diagnóstico diferencial se podría considerar el mixedema (que se descarta dada la ausencia de otras alteraciones analíticas y la velocidad de instauración del cuadro). La mejoría del cuadro al introducir inhibidores de los receptores de bradisinina y las alteraciones del complemento objetivadas suponen un criterio diagnóstico de angioedema mediado por bradisinina de tipo HAE-nC1INH⁷ como manifestación de un síndrome paraneoplásico o secundario a manipulación quirúrgica traumática (realizada 24 horas antes) de la vía aérea superior, ambas causas descritas como posibles etiologías del angioedema mediado por bradisinina¹.

Financiación

Los autores declaran no tener financiación externa para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la ayuda inestimable del Servicio de Urgencias de Adultos y del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Bibliografía

1. Blasco Bravo AJ, Aguilar Conesa MD, Montero Pérez FJ, Labrador Horrillos M, Martínez Virto A, Andrés Gómez M, et al. Guía de práctica clínica abreviada del manejo de los angioedemas mediados por bradisinina en urgencias. *Monografías Emergencias*. 2013;7:1-17.
2. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:451-63.
3. 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 Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333-47.
4. 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 II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:422-41.
5. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansoategui JJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5:125-47.
6. 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.
7. Betschel S, Bardiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clin Immunol.* 2014;10:50.
 8. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:1286-9.
 9. Riedl M. Icatibant a selective bradykinin B2 receptor antagonist, proves effective and safe in treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:S103.
 10. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of Icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015;372:418-25.
 11. Shroba J, Hanson J, Portnoy J. Current treatment options for idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;1: S1081-206.
- K. Nanwani^a, A. Saravia^a, N. Suárez^a, A. Martínez-Virto^b y M. Quintana-Díaz^{a,b,*}
- ^a *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, iDiPAZ, Madrid, España*
^b *Servicio de Urgencias de Adultos, Hospital Universitario La Paz, iDiPAZ, Madrid, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: mquintanadiaz@gmail.com (M. Quintana-Díaz).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.11.001>

Trombosis venosa portal, mesentérica y esplénica aguda idiopática. Tratamiento fibrinolítico local regional



Acute idiopathic portal, mesenteric and splenic vein thrombosis. Locoregional fibrinolytic therapy

Sr. Director:

La trombosis venosa portal (TVPo) presenta una prevalencia en torno al 1% en la población general. En la mayoría de casos aparece en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática maligna, sin embargo, también ocurre como trastorno vascular primario, en ausencia de cualquier enfermedad hepática^{1,2}. En hígado sano, se asocia a estados protrombóticos hereditarios o adquiridos y, en más del 25% de los casos, no se identifica ninguna causa³.

Presentamos un caso clínico de una mujer joven, con dolor abdominal agudo que es diagnosticada de trombosis venosa portal, mesentérica y esplénica. En cuanto al tratamiento, mostramos como la trombólisis local regional, puede mejorar el pronóstico, cuando la anticoagulación no es efectiva.

Mujer de 37 años con antecedente de depresión, acude a urgencias por dolor abdominal intenso, posprandial, acompañado de náuseas de 24 h de evolución. No toma medicación y refiere haber tenido la menstruación 4 días antes.

En urgencias, estable hemodinámicamente, eupneica, consciente y orientada. Abdomen distendido y doloroso, sin signos de irritación peritoneal. En analítica, leucocitos $20 \times 10^3/\mu\text{l}$, con neutrofilia y proteína C reactiva 7 mg/dl. En ecografía abdominal, escasa cantidad de líquido libre en espacio de Morrison y aumento del tamaño de la vascularización de la arteria hepática, sin visualizar la vena porta. La paciente presenta inicialmente discreta mejoría del dolor abdominal con analgesia, pero a las 4 h nuevo episodio de dolor intenso, que focaliza en fosa ilíaca izquierda. Se realiza angio-TC abdominal que informa de extensa TVPo,

mesentérica superior y esplénica. Infarto esplénico, signos de hipoperfusión hepática y sufrimiento de asas de yeyuno por infarto venoso. Moderada ascitis. Sin evidencia de neumoperitoneo (fig. 1). Se comenta con cirugía general, que desestima cirugía y se decide ingreso en la UCI.

Al ingreso en la UCI, hipertensión arterial que se controla con fármacos, eupneica, consciente y orientada. Abdomen distendido, blando y con leve dolor, sin signos de irritación peritoneal. En analítica, PCR 10 mg/dl, PCT 0,15 ng/ml, leucocitos de $43 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos de $35 \times 10^3/\mu\text{l}$ y lactato de 7 mg/l, con el resto de parámetros analíticos normales. Se inicia anticoagulación con enoxaparina sódica, se deja en ayunas y se solicita estudio de trombofilia.



Figura 1 Angio-TC abdominal que muestra trombosis venosa portal e infarto esplénico. Imagen inicial realizada en la puerta de urgencias.