

Manejo del embarazo en pacientes con angioedema hereditario

Management of Pregnancy in Patients with Hereditary Angioedema

Lay Salazar Torres^{1*}

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Policlínico Universitario Chiqui Gómez. Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: layst@infomed.sld.cu

RESUMEN

El angioedema hereditario es una rara enfermedad genética autosómica dominante que constituye una Inmunodeficiencia primaria por déficit del sistema del complemento. Se caracteriza por edemas recurrentes de la piel, mucosas y tejidos submucosos, que puede afectar cualquier parte del cuerpo; vía respiratoria y aparato digestivo. La complicación más temida es el edema de las vías respiratorias altas, que puede provocar la muerte por asfixia. El dolor abdominal puede simular un abdomen agudo. Los ataques pueden ser desencadenados por traumatismos, estrés, fármacos o infecciones. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de las características clínicas y las alteraciones de laboratorio: presencia de C4 disminuido en suero y la ausencia o gran reducción del nivel o la función de C1 inhibidor. La enfermedad es más dura en las mujeres debido a que varía mucho con las hormonas, la menstruación y el embarazo; y es importante que los profesionales médicos sepan qué hacer cuando una paciente con esta enfermedad desea usar contraceptivos o está embarazada. El embarazo es una situación especial donde es vital el conocimiento del ginecobstetra sobre la enfermedad, su manejo profiláctico y terapéutico, pues no responde al tratamiento habitual del edema alérgico. Existen drogas contraindicadas durante la gestación. Su tratamiento de elección es la infusión de factor inhibidor de C1 del complemento. El plasma fresco congelado es una opción a considerar en caso de profilaxis a corto plazo o ataque agudo.

Palabras clave: angioedema hereditario; sistema del complemento; abdomen agudo; edema laríngeo; embarazo.

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant genetic disease that constitutes a primary immunodeficiency due to deficiency of the complement system. It is characterized by recurrent edema of the skin, mucous membranes and submucosal tissues, which can affect any part of the body, respiratory tract and digestive system. The most feared complication is edema of the upper respiratory tract, which can cause death by asphyxia. Abdominal pain can simulate acute abdomen. Trauma, stress, drugs or infections can trigger seizures. The diagnosis is based on the recognition of the clinical characteristics and the laboratory alterations as the presence of decreased C4 in serum and the absence or great reduction of the level or inhibitor function of C1. This disease is more severe in women because it varies with hormones, menstruation and pregnancy; and it is important for medical professionals to know what to do when a patient with this disease wishes to use contraceptives or is pregnant. Pregnancy is a special moment when the obstetrician's knowledge of this disease, its prophylactic and therapeutic management are vital because this entity does not respond to the usual treatment of allergic edema, considering there are contraindicated drugs during pregnancy. Its treatment of choice is the infusion of complement C1 Inhibitor factor. Fresh frozen plasma is an option to consider in case of short-term prophylaxis or acute attack.

Keywords: hereditary angioedema; complement system; acute abdomen; laryngeal edema; pregnancy.

Recibido: 30/05/2018

Aprobado: 2/07/2018

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades caracterizadas por trastornos del sistema inmunológico como resultado de un defecto intrínseco o genético y se han considerado "raras" o poco frecuentes a nivel mundial. Sin embargo, del 70 al 90 % permanecen sin diagnóstico, lo que constituye un subregistro en la mayoría de los países del mundo.⁽¹⁾ Un diagnóstico precoz es esencial para un buen pronóstico y calidad de vida de estos enfermos, el cual se realiza con gran frecuencia tardíamente o no son diagnosticados.

El angioedema hereditario o familiar (AEH) es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento, transmitida con un patrón autosómico dominante. Este provoca una deficiencia o un mal funcionamiento en la proteína inhibidora del C1-esterasa (C1INH) que controla la síntesis y liberación de la bradiquinina, potente mediador de la inflamación.⁽²⁾

El angioedema es conocido también por su epónimo edema de *Quincke* y por el término antiguo edema angioneurótico debido a que una de las manifestaciones de

la enfermedad, el dolor abdominal inexplicado, llevaba a suponer como causa un presunto desorden nervioso. Fue descrito por primera vez en 1843 por Robert Graves en sus lecturas clínicas. Luego fue descrito por Milton (1876) y Quincke lo dio a conocer en 1882; donde comunicó que existían tumefacciones circunscriptas. Osler describió su asociación familiar y hereditaria en 1888, y Donaldson y Evans identificaron en 1963 la alteración bioquímica responsable.⁽³⁾

El C1-inhibidor (C1INH) es una glicoproteína de una única cadena polipeptídica, que modula la activación de varias vías, incluidas las del complemento, coagulación, fibrinólisis y cininas, pertenece a la superfamilia de inhibidores de proteasas denominadas serpinas. El déficit de esta proteína permite la activación del componente C1 del complemento por enzimas proteolíticas como plasmina y trombina y la generación de bradicinina por acción de la calicreína sobre el cininógeno. Parece ser que mediante un estímulo externo se activaría el factor *Hageman*, que en ausencia de este inhibidor provocaría una activación excesiva del sistema de coagulación (vía intrínseca), el sistema de las cininas (bradicinina), el sistema fibrinolítico y el sistema del complemento, ocasionando con ello el desarrollo del edema. El déficit cualitativo o cuantitativo de C1 inhibidor, conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento con consumo de los factores C4 y C2. Durante esta activación, se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del angioedema.^(3,4)

La incidencia se estima entre 1/10 000 y 1/50 000 habitantes, sin diferencias de raza y no tiene predominio por el sexo. El AEH es todavía una enfermedad poco diagnosticada, en la que se estima que existe un retraso diagnóstico medio de 13 años.

La enfermedad se caracteriza por tumefacciones recurrentes (edemas) de la piel, las mucosas, los tejidos submucosos y los órganos internos, no pruriginoso, que puede afectar cualquier parte del cuerpo. Típicamente involucra las extremidades inferiores y superiores, la cara, genitales, la vía respiratoria y el aparato digestivo (en el que se manifiesta con dolor abdominal) que pueden resultar letales sin el tratamiento correcto. Pueden presentarse pródromos, como prurito leve, engrosamiento cutáneo o exantema.

El compromiso cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, doloroso y con afectación considerable del movimiento. Aunque la hinchazón de la piel no suele picar casi nunca, provoca una sensación de tensión cuya severidad puede variar entre desagradable y dolorosa. La hinchazón facial puede desfigurar el rostro.^(4,5)

Los ataques abdominales en el AEH comienzan generalmente con dolor cólico que puede ser muy intenso y persistente, acompañado de diarreas (41 %), náuseas y vómitos (71%). Los ruidos peristálticos pueden estar disminuidos o ausentes y tener datos de irritación peritoneal; e incluso llegan a confundirse con una apendicitis u otro proceso de abdomen agudo.

En las radiografías con contraste, pueden observarse signos de edema de mucosa en la fase aguda y en la ecografía abdominal pueden detectarse la ascitis y edema de la pared intestinal. Puede cursar con características clínicas idénticas a una obstrucción del tracto gastrointestinal; por tanto, si afecta el aparato digestivo representa un reto diagnóstico, ya que un tercio de los pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos innecesarios o procedimientos diagnósticos exploratorios como endoscopias, colonoscopia, y otros; sobre todo en quienes no se ha realizado el diagnóstico de la enfermedad. Además, los síntomas gastrointestinales pueden llegar a ocasionar

síntomas como deshidratación intensa y choque hipovolémico por diarreas y vómitos.^(4,6)

El compromiso faríngeo y/o laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución y obstrucción de la vía aérea superior que puede poner en peligro la vida que causa la muerte por edema laríngeo y asfixia en 40 % de los pacientes; por tanto, cuando las mucosas de la laringe empiezan a hincharse, es preciso administrar un tratamiento médico de inmediato. Los episodios que afectan a la laringe o a la lengua son la manifestación más peligrosa de la enfermedad.^(4,7)

Los factores desencadenantes que con mayor frecuencia precipitan la aparición de los síntomas son: traumatismos accidentales o quirúrgicos, factores hormonales, menstruación, anticonceptivos, embarazo, ansiedad o situaciones de estrés, alteraciones emocionales, infecciones, procedimientos como la anestesia con intubación o la endoscopia superior. También pueden causarlo las extracciones dentarias, manipulación cavidad oral, el uso de estrógenos y otros fármacos; especialmente aquellos que contienen estrógenos, ya se trate de anticonceptivos o de terapia sustitutiva, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). Encontramos también el consumo de ibuprofeno, aspirina; factores físicos como el calor, frío; alimentos; vasodilatadores: consumo alcohol o canela; o pueden ocurrir sin ninguna causa aparente.^(2,3,4)

El diagnóstico de AEH se confunde comúnmente con alergias, apendicitis, desordenes por estrés, reacción a la picada de insectos, gastroenteritis y ulcera gástrica. El diagnóstico positivo se establece por las características del cuadro clínico tras un adecuado interrogatorio y antecedentes familiares, que no responde al tratamiento con esteroides y antihistamínicos. Los exámenes de laboratorio como los componentes del sistema complemento C2 y C4 se encuentran disminuidos en la mayoría de los enfermos. El análisis complementario específico del diagnóstico es la cuantificación del C1 inhibidor.^(8,9,10,11,12)

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad poco tratada en las publicaciones obstétricas. La enfermedad es más severa en las mujeres debido a que varía mucho con las hormonas.

En Villa Clara, Cuba se trabaja en la confección del registro inmunológico-genético-epidemiológico de angioedema hereditario que formará parte del registro nacional. En el centro de Cuba se atienden en la consulta provincial de Inmunología en el Policlínico Universitario Chiqui Gómez Lubián de Santa Clara a seis familias con sospecha de esta enfermedad, por lo que al basarnos en los criterios clínicos (mayores y menores) y de laboratorio (determinación de C3 y C4 del complemento), se considera que Villa Clara es la provincia de Cuba con mayor incidencia de esta inmunodeficiencia primaria.

En el 2017 se atendieron dos pacientes embarazadas y ambas terminaron sus embarazos por cesárea en el Hospital Provincial "Mariana Grajales" de Santa Clara. Cuba. Actualmente una paciente del poblado de Jibacoa está embarazada.

Embarazo en pacientes con angioedema hereditario

El angioedema hereditario es una entidad poco frecuente y potencialmente grave, lo que dificulta su diagnóstico y manejo adecuado. Aunque la sintomatología puede ser

similar a cuadros alérgicos y anafilácticos, el manejo es muy diferente. Es una enfermedad de gran impacto sobre la calidad de vida del paciente, tanto por la recurrencia de los síntomas, como por el riesgo para la vida en ciertas circunstancias. La importancia de un diagnóstico correcto nunca puede ser minimizada y es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias o cirugías abdominales innecesarias; deshidratación intensa y shock hipovolémico.

Las formas clásicas de AEH son del tipo I y II [OMIM #106100], conocidos como AEH por déficit de C1 INH. Se origina por una mutación en el gen *Serping 1/C1-INH*, que codifica para una proteína de 478 aminoácidos con locus en el brazo largo del cromosoma 11 (11q12-q13.1). Sin embargo, debemos conocer que según el origen del angioedema, puede ser hereditario o adquirido y de acuerdo a la nueva clasificación, existen 3 tipos de Angioedema hereditario:

- Tipo I: Con deficiencia genética cuantitativa de C1 IHN. Es el más frecuente (85 %). La cantidad de C1 inhibidor que se produce es menor que la necesaria.
- Tipo II: Con deficiencia genética cualitativa de C1 IHN: los niveles son normales o elevados, pero el C1 inhibidor no funciona. Afecta al 15 % de pacientes con AEH.
- Tipo III: Con C1 IHN normal. Preferentemente en mujeres y diferente alteración genética; incluye mutaciones conocidas en el gen del factor XII de la coagulación y otras causas genéticas desconocidas. Herencia dominante ligada al cromosoma X, presenta la sintomatología de AEH con niveles normales de C4 y una concentración y función normal del C1-INH. Se sabe que la expresión de este gen y las concentraciones plasmáticas del factor XII de la coagulación o factor de Hageman están relacionadas con los niveles de estrógenos y esto podría explicar la correlación positiva existente entre los episodios de angioedema y los periodos de elevados niveles de estrógenos, como, por ejemplo, durante el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y la terapia estrogénica sustitutiva.⁽¹³⁾

Aunque la mayor parte de la bibliografía se refiere a los tipos I y II, *Bork* y otros describieron en el año 2000 el AEH tipo III (OMIM # 300268) en el que el defecto se localiza a nivel del gen del Factor XII de la coagulación (factor de Hageman), y se manifiesta con características clínicas idénticas a los dos tipos descritos previamente.⁽¹³⁾

El déficit de C1 Inhibidor también puede ser adquirido, y se asocia con enfermedades autoinmunes y/o linfoproliferativos. Esta variante se ha descrito en la última década y lo distinguen de la forma clásica de angioedema hereditario: niveles normales de C1 Inhibidor y sin alteraciones en su función, por el inicio tardío de los síntomas, que predominantemente afectan cara, pies y genitales. No existe historia familiar y habitualmente el antígeno C1q es bajo. En estos casos, la enfermedad se manifiesta en la etapa adulta y sigue un curso benigno.

Las mujeres en edad fértil constituyen un grupo de especial atención ante los cuadros dolorosos abdominales. En las mujeres jóvenes hay que tener en cuenta la patología ginecológica aguda, como el embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica, rotura o torsión de masas uterinas y ováricas. Durante el embarazo, el útero se

convierte en un órgano intrabdominal que modifica los puntos de referencia de localización del dolor.⁽¹⁴⁾

La atención especial en el manejo del AEH por déficit de C1 inhibidor en pacientes femeninas, incluye el embarazo, que tiene establecido un documento de consenso internacional pero los datos están más limitados para el AEH con C1 INH normal. No hay diferencia en la distribución por sexos, aunque se observa un predominio de mujeres en la mayoría de las series clínicas. Una de las explicaciones del predominio femenino en el AEH-C1-INH podría ser que las mujeres padecen una expresión más severa de la enfermedad, debido a la significativa asociación entre estrógenos y la severidad de la enfermedad, con mayor índice de atención en servicios de emergencia y mayor posibilidad de pensar en la enfermedad, lo que facilita el diagnóstico.⁽¹⁵⁾

Además, el sexo prevalente en el AEH con C1-INH normal, muestra una clara prevalencia del sexo femenino comparado con el AEH con déficit de C1-INH, debido a la presencia mucho más baja de la enfermedad en los hombres (90 % de los hombres son portadores asintomáticos frente al 40 % en mujeres con AEH Tipo III).

El curso clínico del AEH durante el embarazo podría empeorar debido al incremento fisiológico de estrógenos. Este factor, unido a las limitaciones en el uso de ciertas drogas durante la gestación, hace que el manejo de este tipo de pacientes sea diferenciado por el médico.^(13,14)

Los niveles hormonales tienen efecto sobre el curso de la enfermedad, y se observan exacerbaciones durante la pubertad, menstruación, embarazo y uso de agentes hormonales. Se presentan exacerbaciones en la pubertad en 62 %, 35 % en la menstruación y en embarazo 38 %.^(13,14,15,16)

Embarazo y parto

El tratamiento de elección en el embarazo es el concentrado de C1 INH (*Beriner P®*). Los antifibrinolíticos solo se emplean si fuera necesario, pues se conoce que atraviesan la placenta y no se ha demostrado algún efecto teratogénico; pero no están exentos de riesgos.

Durante el embarazo están contraindicados los andrógenos atenuados por la potencial virilización de un feto femenino. Es aconsejable suspenderlos un mes antes de la concepción. El uso de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina está contraindicado, ya que estos aumentan la frecuencia y la gravedad de los episodios.^(14,15)

En las embarazadas normales existe una disminución fisiológica de los niveles de C1-inh sérico; no obstante, las mujeres embarazadas con angioedema hereditario no parecen tener agudizaciones durante ese periodo. Se ha observado que la frecuencia de las crisis disminuye, hallazgo contradictorio, pero se ha demostrado que la cantidad total de C1-inh aumenta debido a que en el embarazo se produce un incremento del volumen plasmático total propio del embarazo y no al decremento verdadero de las concentraciones totales.⁽¹²⁾

Los altos niveles de estrógeno durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales están asociados con la reducción del C1INH.

Hay estudios que advierten un incremento en la frecuencia de los ataques durante el embarazo, pero la mayoría de los autores señalan una disminución. El embarazo puede cursar sin alteraciones, y generalmente mejoran, especialmente en el 2do y 3er trimestres. De manera que durante el embarazo pueden aumentar o disminuir tanto el número de episodios de AEH como la gravedad del edema. Su médico controlará estrechamente el embarazo y le indicará el tratamiento adecuado.

Las mujeres, la cuales tienen ataques en asociación con la menstruación, tienden con más probabilidad a empeorar la enfermedad durante el embarazo; indicando que existe un subgrupo de mujeres particularmente sensibles a las alteraciones hormonales (gatillos hormonales) como factores desencadenantes. Muchas mujeres informan que el efecto que el primer embarazo tuvo sobre su enfermedad se repitió en el mismo modo en los embarazos subsiguientes.⁽¹⁶⁾

El estrés del parto generalmente no precipita la crisis, pero si es posible después de la primera semana del puerperio. En las cesáreas debe utilizarse profilaxis con C1-INH. En el caso de un parto no complicado no se requiere, pero ha de tenerse en cuenta que el puerperio es el período de mayor riesgo, pues las hormonas de la lactancia le provocaban los brotes.

La mayoría de las mujeres con AEH no requieren tratamiento profiláctico como preparación para el parto; pero se recomienda (por precaución) tener en la sala de parto el tratamiento de elección por si se precisara.⁽¹⁷⁾

También se recomienda el uso de analgesia regional, a diferencia de la general en la que se requiere de intubación. Se ha utilizado el concentrado del inhibidor C1 derivado del plasma humano *Beriner P* sin relacionarse con efectos adversos. Existen reportes de mujeres con angioedema hereditario y parto pretérmino en casi 60 % de los casos; sin embargo, la relación causal no está bien establecida. El riesgo de preeclampsia y eclampsia va en aumento, pero no se conoce el papel que desempeña el inhibidor de C1 como factor de riesgo para esta enfermedad.^(14,15,16,17)

Otros cambios hormonales

La pubertad empeora la enfermedad aproximadamente en 62 % de las féminas reporta en su monografía *Pamela Di Marco*.⁽¹⁶⁾ Los ataques se asociaron con el período peri menstrual y menstrual en un 35 % de los casos.

El uso de contraceptivos orales conteniendo tanto estrógenos como progesterona empeoró la severidad de la enfermedad en 80 % de las pacientes. Los contraceptivos con solo progestágenos mejoraron la enfermedad en 64 %. Los dispositivos intrauterinos fueron bien tolerados en 83 %.

Con respecto al uso de anticonceptivos, se prefieren los que contienen únicamente progestágenos ya que los que contienen estrógenos aumentan la frecuencia de los episodios agudos y su severidad de los ataques, por tanto, están contraindicados los contraceptivos estrogénicos, o combinados y el tratamiento hormonal sustitutivo en estas pacientes porque afectan negativamente a la enfermedad. Con respecto al uso de dispositivos intrauterinos (DIU), se considera una buena alternativa generalmente bien tolerado.⁽¹⁶⁾

El AEH no afecta a la fertilidad, y por tanto las mujeres pueden tener hijos. No hay diferencias, al comparar con la población general, en cuanto a enfermedades ginecológicas, infertilidad o abortos espontáneos. No obstante, las mujeres que están en tratamiento con andrógenos deberán dejarlos, ya que estas hormonas pueden reducir la fertilidad femenina.

El AEH es una enfermedad de especial importancia en el embarazo por el riesgo que representa para la vida del paciente y su producto; y es importante que los profesionales médicos sepan qué hacer cuando una paciente está embarazada.⁽¹⁷⁾

El diagnóstico de angioedema hereditario debe buscarse en todos los casos de angioedema y el diagnóstico diferencial es amplio, lo que obliga a realizar historia clínica detallada y antecedentes familiares, exploración física correcta, estudios de imagen y de laboratorio. La determinación de las concentraciones de complemento (C3 y C4) es suficiente para realizar el tamizaje de la enfermedad, aunque de ser posible deben determinarse alteraciones en las concentraciones o actividad del inhibidor de C1.^(8,9,10)

Las crisis de edema en el AEH, tratada inadecuadamente mediante esteroides o antihistamínicos, pueden tener un desenlace fatal. El manejo de esta enfermedad en sus diferentes fases, es distinto del Angioedema alérgico. El tratamiento de los pacientes con AEH tiene por objeto evitar la mortalidad y reducir la morbilidad. Como la morbilidad es función de la frecuencia y severidad de los ataques y la mortalidad de la progresión del edema laríngeo, tratamientos eficaces deben prevenir y/o revertir los síntomas de angioedema. Existen 3 tipos de estrategias terapéuticas.^(18,19,20,21,22)

Tratamiento del ataque agudo: Se pueden emplear Concentrados de C1 inhibidor derivados del plasma humano (*Berinert P®*); antifibrinolíticos (ácido tranexámico); Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente.

Profilaxis a corto plazo: antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico, que pudiera desencadenar los síntomas: Concentrado de C1-INH es la elección o podemos usar Danazol a altas dosis desde una semana antes del proceder. El plasma fresco congelado es una opción a considerar en caso de profilaxis a corto plazo cuando no se dispone del tratamiento de elección.

Profilaxis a largo plazo de los ataques cuando los pacientes son muy sintomáticos, que tienen más de un ataque por mes, estos son frecuentes, severos o para aquellos que creen que la enfermedad interfiere significativamente con su estilo de vida afectando la calidad de vida del paciente; con el objetivo de alejar las crisis: se utilizan los andrógenos atenuados: Danazol.

Tratamiento del episodio agudo en la embarazada^(14,17)

Lo usamos en la embarazada si presenta una crisis importante de dolor abdominal o edema laríngeo o de la glotis, o si es necesario realizar una cesárea. El parto pudiera ser un factor desencadenante y es posible que sea necesario usar tratamiento para evitar que se produzcan complicaciones o que se le atribuyan complicaciones a su enfermedad de base.

El objetivo del tratamiento agudo es detener lo más rápidamente posible el avance del edema, lo cual puede salvarle la vida al paciente en el caso de afectación de las vías respiratorias superiores (cuando las mucosas de la laringe empiezan a hincharse, es preciso administrar un tratamiento médico de inmediato (de elección es la infusión de factor inhibidor de C1); a veces es necesario intubar al paciente o realizar traqueotomía si no se dispone del tratamiento adecuado); evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y duración de los síntomas y evitar su impacto emocional negativo.

1) Concentrados de C1 inhibidor derivados del plasma humano (*Beriner P®*, Lab. Behring, Alemania). Este es un concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano purificado de dadores seleccionados. Es un producto liofilizado pasteurizado. Se presenta en bulbos de 500 U. Se administra por vía endovenosa, a pasar entre 3 y 5 minutos, que actúa en menos de una hora. La infusión lleva a un aumento en los niveles plasmáticos del mismo en 30 a 60 minutos y un aumento tardío en los niveles de C4. La dosis terapéutica es de 20 u/kg de peso, de 500-1500 U en emergencias. Su vida media es de 32 a 46 h, no se informan recurrencias del angioedema debido a su vida media prolongada. Se ha descrito su uso durante el embarazo, la lactancia y en niños pequeños, documentando la eficacia y seguridad en estos grupos. Los datos disponibles no sugieren problemas de seguridad, aunque se han descrito reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en unos pocos pacientes. Si es necesario realizar una cesárea se administra una hora antes, una infusión EV de dos bulbos (1000 U) del *Beriner P*; a las 72 h del parto o cirugía se administra 1 bulbo (500 U) y otro 72 h después.

2) También pueden usarse los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico o el ácido aminocaproico; dado que no se ha demostrado algún efecto teratogénico; pero se recomienda solo utilizarlo en caso de necesidad. Actúan inhibiendo la plasmina, consecuentemente generan menor consumo de C1INH y alivia las crisis. El ácido tranexámico se presenta en ampollitas bebibles o tabletas de 500 mg. Se empleó a dosis, en adulto, de 1-1,5 por vía oral dos o tres veces al día (2 tabletas o 2 ampollitas cada 8h y después cada 12 h).

3) Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente: El plasma fresco congelado (FFP), que contiene igualmente C1-inh. Sin embargo, se han descrito empeoramientos del cuadro con este tratamiento, porque aporta también C2 y C4, que son el sustrato para la activación del edema. La dosis recomendada es de dos unidades, 10-20 mL por kg por dosis. El plasma fresco solo debería utilizarse en emergencias y en la ausencia de otras drogas. No se considera un sustituto terapéutico del C1 Inhibidor.

Múltiples estudios han convertido al concentrado del inhibidor en el tratamiento de elección para los episodios agudos en los países en los que se encuentra disponible. La eficacia del uso de concentrado de inhibidor derivado del plasma se ha confirmado desde hace más de 25 años y a pesar de utilizarse durante más de 20 años en Europa, se aprobó por la FDA en el 2009.

En la mayoría de los países europeos es de uso hospitalario. La efectividad del concentrado se ha demostrado para cualquier localización del angioedema incluyendo el edema laríngeo en cuyo caso puede salvar la vida del paciente. Además de su utilidad en los episodios agudos, el concentrado del inhibidor se ha utilizado en la profilaxis a corto y largo plazos en aquellos pacientes con falla en la respuesta a los andrógenos atenuados (Danazol) o a los antifibrinolíticos.^(18,19,20,21,22)

Otro abordaje en el tratamiento del AEH está enfocado a inhibir la capacidad de la bradisinina para unirse con su receptor B2. El *Icatibant* (*Firazyr*) es un antagonista competitivo del receptor B2 de la bradisinina de utilidad en los episodios agudos. Se administra subcutáneo como una dosis única de 30 mg, en la que se obtuvo una concentración máxima a los 30 minutos con una vida media de una a dos horas. Los efectos adversos son principalmente locales, en el sitio de aplicación del medicamento.^(23,24)

En países como Argentina, existe disponibilidad del concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma: *Beriner P* y del inhibidor del receptor B2 de la bradiquinina: *Icatibant*(*Firazyr*); lo cual constituye el tratamiento establecido y aprobado para todos los pacientes.

Profilaxis a corto plazo

Se emplea cuando se va a realizar una manipulación dental; cirugía oral; Intubación u otras manipulaciones, principalmente de zonas donde habitualmente se manifiesta clínicamente el angioedema.

En la embarazada, se emplea el concentrado de C1-INH, en toda cirugía general con intubación cuenta con procedimientos ginecológicos-obstétricos como por ejemplo:

- - Aborto provocado quirúrgico
- Amniocentesis
- Cesárea
- Fertilización in vitro -aspiración de ovocitos
- Parto de pacientes con frecuentes ataques (3er trimestre)
- Parto vaginal con fórceps u otra instrumentación
- Salpingografía
- Tratamientos de hiperestimulación ovárica.

En caso de procedimientos mayores o intubación se debe hacer profilaxis desde el inicio con concentrado de C1-inh (si está disponible), o con agentes antifibrinolíticos (si hay tiempo suficiente; y siempre y cuando no existan contraindicaciones, como las enfermedades tromboticas); o bien si no se dan ninguna de estas dos circunstancias se debería hacer profilaxis con plasma fresco congelado.

Embarazo y durante la lactancia materna

Suspender tratamiento con andrógenos atenuados (Danazol) desde 8 semanas antes del embarazo y tratamiento agudo a demanda con concentrado de C1-INH.

El AEH se reporta como una enfermedad rara, como toda las Inmunodeficiencias primarias, pero realmente sucede que están subregistradas y en la provincia central de Cuba, tenemos una alta incidencia pues hay varias familias con el padecimiento.^(25,26) El embarazo es una situación especial donde es importante el conocimiento del ginecobstetra sobre la enfermedad y su manejo, por el riesgo que representa para la vida de la paciente y su bebé, puesto que a pesar de ser el embarazo un estado fisiológico, durante este pueden aumentar o disminuir tanto el número de episodios de AEH como la gravedad del edema.

Es muy importante contar con un registro de pacientes de AEH y programas para gestionar y mejorar la asistencia sanitaria a los afectados, además de la necesidad de seguir investigando y ampliando la evidencia científica en torno a la patología. Se trabaja en la confección del árbol genealógico de cada familia, la asesoría genética y se continúa trabajando en la pesquisa de los pacientes.

Conclusiones

El AEH es una enfermedad poco frecuente, a menudo desconocida, no diagnosticada o diagnosticada erróneamente, con una presentación variable y un curso impredecible. Las pacientes con AEH necesitan una atención especial durante el embarazo, pues a pesar de que la enfermedad tiene un curso relativamente benigno durante la gestación, se ha reportado mortalidad materna. La menstruación o en periodo perimenstrual y el consumo de anticonceptivos orales combinados pueden desencadenar los ataques, incrementan la frecuencia y severidad de agudizaciones de los cuadros. En contraste, los contraceptivos solo de progestágeno mejoran la enfermedad. El embarazo pudiera afectar el número de los ataques. En embarazo o lactancia, se recomienda (solo si es necesario) tratar el episodio agudo a demanda con concentrado C1-INH o la profilaxis a largo plazo con C1-INH en caso de angioedemas recurrentes. Disminuir el retraso diagnóstico y ofrecer una terapéutica adecuada son desafíos a afrontar en el AEH, pues puede ser especialmente mortal si la hinchazón se produce en las vías respiratorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol*. 2013;33(6):1078-87.
2. Machado AF, Thomaz JE, Neto HJC, Riedi CA, Rosário NA. Agiodema Hereditário: Uma Atualização. *Revista Médica da UFPR*. 2015;2(1):33-8.

3. Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. *Am J Managed Care*. 2013;19:S103-10.
4. Vives Toledo R, Sorlí Guerola JV, Sierra Santosa L, García Ribesa M. Angioedema hereditario. *REV CLÍN MED FAM*. 2015;8(1):62-5.
5. Salas Alanís J, Ocampo Garza J, Ocampo Candiani J. Urgencias dermatológicas. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59:26-38.
6. Salas-Lozano NG, Meza-Cardona J, González-Fernández C, Pineda-Figueroa L, de Ariño-Suárez M. Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. *Cir*. 2014[citado 24 de abril de 2018];82(5):563-6. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=dc9298da-ccfd-4d6a-8>
7. Krizova A, Gardner T, Little D'A L, Fatal laryngeal angioedema: a case report and a workup of angioedema in a forensic setting. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015;11:558-63.
8. Navarro Ruiz A, Crespo Diz C, Poveda Andrés JL, Cebollero de Torre A. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm Hosp*. 2013[citado 24 de abril de 2018];37(6):521-9. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n6/12articuloespecial02.pdf>
9. Álvarez Paneque O, Portelles Ferrero MM, Martínez Ramírez R, Pérez González A. Angioedema hereditario, una enfermedad de fácil confusión en su diagnóstico. *Rev Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2016[citado 24 de abril de 2018];32(1). Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/367/227>
10. Salazar Torres L, Díaz Marín C, Quintana Gómez F. El Angioedema hereditario, una batalla por un diagnóstico certero. *Revista Acta Medica del Centro*. 2015[citado 24 de abril de 2018];9(4). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/297>
11. Mac Ginnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:420-7.
12. Ustariz García C R. Angioedema hereditario. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemote*. 2016[citado 24 de abril de 2018];32(2):176-89. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v32n2/hih03216.pdf>
13. Miranda AR, Ue APF, Sabbag DV, Furlani WJ, Souza PK, Rotta O. Hereditary angioedema type III (estrogen-dependent): report of three cases and literature review. *An Bras Dermatol*. 2013[citado 24 de abril de 2018];88(4):578-84. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131818>
14. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review; *International Journal of Women's Health*. 2014[citado 24 de abril de 2018];6:839-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S46460>

15. Zuraw BL, Christiansen SC. How we manage persons with hereditary angioedema. *British Journal of Hematology*. 2016;173:831-43. DOI: 10.1111/bjh.1405
16. Di Marco P, Monografía: Angioedema hereditario, 2012. Argentina.[citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.aaiba.org.ar/links/Monografias_Angioedema_DiMarco.pdf
17. Salazar Torres L, Díaz Marín C, Quintana Gómez F. Angioedema Hereditario y embarazo, en Villa Clara, Cuba. *Revista Latinoamericana de Perinatología*. 2016;19(1).
18. Zuraw BL, Banerji A, Bemstein JA. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013. Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol in Practice*. 2013;1: 458-67.
19. Riedl MA. Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2013[citado 24 de abril de 2018];33:471-85. PMID: 24176212 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176212
20. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
21. Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández Romero DS. Angioedema Hereditario. Tratamiento del ataque agudo en la Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2014[citado 24 de abril de 2018];74:198-200. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=dc9298da->
22. Salazar Torres L, Batista Hernández NE, López Ocampo LG, García Fernández C. Angioedema Hereditario y su manejo actual en nuestro medio. *Revista Acta Médica del Centro*. 2016;10(4).
23. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS ONE*. 2013;8:e53773.
24. Clavero FI, Uriarte AG, Medel GT, Setién PG. Uso profiláctico de icatibant en un caso de angioedema hereditario tipo III. *Rev Española de Anestesiología Reanimación*. 2014;61(7):375-81.
25. Salazar Torres L, Díaz Marín C, Quintana Gómez F. El Angioedema Hereditario en Villa Clara. *Revista Medi Centro*. 2016;20(4).
26. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz- Marín C. Dolor abdominal por angioedema hereditario. Presentación de casos. *Rev Cubana Hemato Inmunol Hemoter*. 2018[citado 24 de abril de 2018];33(Suplemento especial 36):Congreso Hematología 2017). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/issue/view/28>

Conflictos de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.