

## El angioedema hereditario, atención diferenciada durante el embarazo

### Hereditary Angioedema, Differentiated Medical Care during Pregnancy

Lay Salazar Torres<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3241-5564>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Policlínico Chiqui Gómez. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [salazarlay1968@gmail.com](mailto:salazarlay1968@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** El angioedema hereditario es una enfermedad rara y poco conocida, que resulta un reto para diagnosticar y tratar en Cuba y en el resto del mundo, ya que aún no tiene cura. Sin embargo, el uso inteligente de los medicamentos disponibles puede ayudar a los pacientes a prevenir la aparición de los síntomas y actuar eficazmente cuando se produzcan los ataques.

**Objetivos:** Reducir la morbilidad y la mortalidad en esta enfermedad, incrementar la calidad de los servicios de salud, lograr la satisfacción de la población y mejorar los estilos de vida, así como los cambios en los comportamientos que puedan suponer un riesgo para la salud.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO, y el motor de búsqueda Google académico sobre el comportamiento del angioedema hereditario durante la gestación, en el período 2016-2024. Se consideró la experiencia acumulada de reportes de la enfermedad en la provincia de Villa Clara, Cuba. Se efectuó el análisis y síntesis de la información y se sistematizaron los principales conceptos y protocolos.

**Resultados:** El conocimiento sobre el angioedema hereditario es limitado. El tratamiento inadecuado o la demora en su aplicación pueden provocar complicaciones o un desenlace desfavorable.

**Conclusiones:** Se recomienda generalizar el conocimiento sobre la enfermedad en la atención primaria para prevenir, reducir y mejorar la calidad de vida de estos enfermos. Se

enfatisa en las gestantes al fundamentar una atención multidisciplinaria de calidad desde la atención primaria de salud.

**Palabras clave:** angioedema hereditario; proteína inhibidora del complemento C1; inmunidad; embarazo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hereditary angioedema is a rare and little known disease, which is a challenge to diagnose and treat in Cuba and the rest of the world, since it still has no cure. However, the intelligent use of available drugs can help patients prevent the onset of symptoms and act effectively when attacks occur.

**Objectives:** To reduce morbidity and mortality in this disease, increase the quality of health services, achieve population satisfaction and improve lifestyles, as well as changes in behaviors that may pose a health risk.

**Methods:** A literature review was conducted in the databases PubMed/MEDLINE, SciELO, and the academic Google search engine on the behavior of hereditary angioedema during gestation, in the period 2016-2024. The accumulated experience of reports of the disease in the province of Villa Clara, Cuba, was considered. The analysis and synthesis of the information was carried out and the main concepts and protocols were systematized.

**Results:** Knowledge about hereditary angioedema is limited. Inadequate treatment or delay in its application may cause complications or an unfavorable outcome.

**Conclusions:** It is recommended to generalize knowledge about the disease in primary care to prevent, reduce and improve the quality of life of these patients. Emphasis is placed on pregnant women as a basis for quality multidisciplinary care in primary health care.

**Keywords:** hereditary angioedema; complement inhibitor protein C1; immunity; pregnancy.

Recibido: 09/01/2025

Aceptado: 11/01/2025

## Introducción

El angioedema hereditario o familiar (AEH) es una enfermedad rara y relativamente desconocida que resulta un desafío diagnóstico y terapéutico en Cuba y el mundo, y puede ser potencialmente mortal. El AEH todavía no tiene cura, pero el uso inteligente de los medicamentos disponibles puede ayudar a los pacientes a prevenir la aparición de los síntomas y actuar eficazmente cuando se produzcan los ataques.<sup>(1)</sup>

Se denominan enfermedades raras aquellas que afectan a un número pequeño de personas, en comparación con la población general. La mayoría de estos trastornos no tiene cura, pero un tratamiento y cuidado médico adecuados pueden mejorar la calidad de vida de los afectados y prolongar su esperanza de vida.

El AEH es una enfermedad genética, transmitida con un patrón autosómico dominante, y es un error innato de la inmunidad por déficit del sistema del complemento, que provoca una deficiencia o un mal funcionamiento de la proteína inhibidora de C1-esterasa (C1INH). Esto que conduce a una activación anormal de la vía clásica y de las lectinas del complemento, con consumo de los factores C4 y C2, y a la liberación de mediadores, vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son los responsables del angioedema. La bradicinina es el mediador de la inflamación más potente.<sup>(1,2,3)</sup>

No identificar las causas más inusuales de angioedema puede poner al paciente en una situación de riesgo para su vida, sobre todo si es una gestante, que requiere una atención diferente para prevenir complicaciones del binomio madre-hijo. Es imprescindible un diagnóstico adecuado y oportuno, pues la enfermedad tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, altera su estilo de vida, al causar ausencias e improductividad escolar y/o laboral, y también puede limitar las actividades sociales. Además, tiene un curso impredecible y estresante, que supone una carga para los pacientes y sus familias.<sup>(1,4)</sup>

A menudo, los pacientes son objeto de consulta por varios médicos diferentes, se someten a intervenciones quirúrgicas erróneas y a tratamientos sin resultados útiles e, incluso, son hospitalizados. En la mayoría de los casos la edad de comienzo suele ser en los primeros seis años de vida, aunque el diagnóstico puede tardar muchos años en realizarse. Es una enfermedad infradiagnosticada en todo el mundo, con un retraso diagnóstico promedio de 13 años, y se estima que su incidencia oscila entre 1/10 000 y 1/50 000 habitantes. Afecta a todas las razas y no tiene predominio por sexo.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Aunque la prevalencia de angioedema hereditario en el mundo es baja, en el Servicio de Inmunología de la región central de Cuba se atiende a siete grandes familias afectadas y a un caso aislado que podría ser una nueva mutación del gen C1-INH. Hay 82 pacientes clínicamente enfermos. Solo dieciséis de ellos (19,5 %) han tenido estudios confirmatorios de cuantificación, de C1INH realizados en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana en 2017, debido a la falta de reactivos.<sup>(5)</sup>

El profesional de la atención primaria debe conocer la enfermedad para poder trabajar sobre el riesgo preconcepcional y saber qué hacer cuando una paciente con este trastorno desea usar contraceptivos o decide quedarse embarazada, ya que el embarazo se considera una situación especial en el AEH. La contraindicación de algunos medicamentos durante la gestación hace que estas pacientes requieran una atención especializada y personalizada desde la atención primaria de salud. Por último, la existencia de discrepancias entre la literatura mundial respecto a este tema hace necesario proporcionar información actualizada y fidedigna sobre la evolución de la enfermedad durante el embarazo, el parto y el bienestar materno fetal.<sup>(6,7)</sup>

Los objetivos fundamentales que se proponen son: reducir la morbilidad y la mortalidad en esta enfermedad, incrementar la calidad de los servicios de salud, lograr la satisfacción de la población y mejorar los estilos de vida y los cambios en los comportamientos que puedan suponer un riesgo para la salud, con el fin de aumentar la supervivencia y la esperanza de vida de las personas afectadas. Es un reto lograr la interdisciplinariedad en el estudio del AEH, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y seguimiento de estos enfermos por parte de inmunólogos, médicos generales integrales, ginecólogos, pediatras, clínicos, alergistas, genetistas e investigadores.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el comportamiento del angioedema hereditario o familiar durante la gestación, en el período 2016-2024, que incluyó artículos en inglés y español de las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y el motor de búsqueda Google Académico, utilizando las palabras clave angioedema hereditario; proteína inhibidora del complemento C1; inmunidad y embarazo.

Además, se tuvo en cuenta la experiencia de 25 años de atención al angioedema hereditario en la provincia de Villa Clara, dado que la bibliografía con datos publicados sobre esta

enfermedad en el embarazo es escasa, y solo incluye algunas presentaciones de casos, pero pocos reportes de series en la literatura médica disponible, y no se han publicado series de casos nacionales.

Finalmente, se analizó y resumió la información; se sistematizaron los principales conceptos y protocolos para brindar una información que contribuya a mejorar la atención de esta enfermedad.

## Desarrollo

Las mujeres con AEH deben dispensarizarse por su médico de familia, quien conocerá las características de esta enfermedad, propondrá el uso del anticonceptivo ideal, contribuirá a planificar la gestación en el momento idóneo, y seguirá el embarazo con las orientaciones del inmunólogo. Este profesional sugerirá por escrito la estrategia terapéutica, y garantizará el abordaje transdisciplinario del problema. Durante el embarazo pueden producirse complicaciones no deseadas, relacionadas con el angioedema hereditario, por lo que es fundamental controlar estrechamente la enfermedad, realizar una profilaxis, y prescribir el tratamiento adecuado.<sup>(4,6,7)</sup>

El trastorno se caracteriza por edemas recurrentes en la piel, las mucosas, los tejidos submucosos y los órganos internos, que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Por lo general, afecta a las extremidades inferiores y superiores, la cara, los genitales, las vías respiratorias y el aparato digestivo. Si el edema es facial, puede desfigurar el rostro y ser incapacitante.<sup>(2,3,4,8)</sup>

Las formas más graves de esta enfermedad son el edema de la glotis, faríngeo y/o laríngeo, que puede ocasionar asfixia (responsable del 40 % de la mortalidad), y las manifestaciones gastrointestinales. Más del 50 % de los pacientes experimentan algún episodio de edema laríngeo a lo largo de su vida.<sup>(1,8)</sup>

El dolor abdominal puede presentar características clínicas idénticas a las de una obstrucción del tracto gastrointestinal.

Se trata de un cólico que puede ser intenso y persistente, acompañado de diarrea, náuseas y vómitos, con peristaltismo aumentado; por lo que puede confundirse con un abdomen agudo y conducir a laparotomías en blanco o incluso apendicectomías.

Más del 90 % de los pacientes ha sufrido al menos un episodio abdominal en alguna ocasión y muchos han sido sometidos a procedimientos exploratorios diagnósticos innecesarios,

como endoscopias y colonoscopias. Además, los síntomas gastrointestinales pueden ocasionar deshidratación intensa e incluso *shock* hipovolémico.<sup>(1,8,9)</sup>

La presencia de un elemento desencadenante no es imprescindible, pero se constata en más del 50 % de los episodios. Los más habituales son las manipulaciones dentales, los procedimientos médico-quirúrgicos invasivos, la anestesia con intubación o la endoscopia superior; también pueden producirlo traumatismos, infecciones, estrés emocional, ansiedad, factores hormonales, la menstruación o el período premenstrual, la pubertad, el empleo de anticonceptivos, el embarazo, el uso de estrógenos y de otros fármacos.<sup>(1,2,3,8)</sup>

El diagnóstico positivo se basa en el correcto interrogatorio que permita reconocer las características clínicas de la enfermedad como:<sup>(1,2,4,8,10)</sup>

- La historia familiar de angioedema en cualquiera de sus expresiones, dado su carácter hereditario, aunque la ausencia de historia familiar no descarta la enfermedad, ya que el 25 % de los casos se deben a nuevas mutaciones del gen.
- La presencia de episodios recurrentes de edema subcutáneo no inflamatorio que dura más de 12 horas. Los pacientes pueden tener pródromos y el edema se caracteriza por ser frío, doloroso por tensión, incómodo, molesto, autolimitado, no pruriginoso, asimétrico y desfigurante. Generalmente dura de 24 a 72 horas, avanza a lo largo de un período de entre 12 y 36 horas y, tras un lapso de tiempo de dos y cinco días, comienza a remitir y puede desaparecer sin tratamiento.
- Otro rasgo de la enfermedad puede ser el dolor abdominal recurrente, sin etiología clara, con remisión espontánea y duración superior a seis horas.

Otras características distintivas presentes pueden ser: el edema laríngeo recurrente, el edema sin urticaria, la ausencia de mejoría de las crisis con el uso de esteroides y antihistamínicos, la asociación de las crisis con la secreción estrogénica, y la relación de las crisis con algún factor desencadenante.

La frecuencia, la intensidad y la localización de los brotes son impredecibles y heterogéneas. Incluso en un mismo individuo el grado de afectación suele variar a lo largo de distintos períodos vitales. Ante la sospecha de la enfermedad, debe remitirse la paciente al inmunólogo para que le realice análisis de laboratorio que permitirán detectar una disminución de las proteínas C2 y C4 del sistema del complemento, así como la ausencia o una gran reducción del nivel o la función del inhibidor de la C1-esterasa (C1INH).<sup>(1,8,10)</sup>

La amplitud del diagnóstico diferencial obliga a realizar una historia clínica y una exploración física detallada, así como a practicar estudios de imagen y de laboratorio a las pacientes. El escrutinio inicial es sencillo, con la medición de C3 y C4 del complemento y, posteriormente, se apoya el diagnóstico con estudios especializados de confirmación. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento debe ser integral e incluir la educación del paciente y sus familiares. Esto incluye el registro en la consulta del inmunólogo, la elaboración de árboles genealógicos y la entrega de protocolos de actuación impresos.<sup>(2,8,10,11,12)</sup>

Un tratamiento inadecuado de la crisis de edema en el AEH, ya sea mediante esteroides o antihistamínicos, puede tener un desenlace fatal, y la demora en el tratamiento médico en los servicios de emergencia logra provocar complicaciones como la traqueostomía y la muerte. Aunque la sintomatología alcanza ser similar a la de cuadros alérgicos y anafilácticos, el manejo es muy diferente. El tratamiento de los pacientes con AEH tiene como objetivo 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 (es una urgencia médica), los tratamientos eficaces deben prevenir y/o revertir los síntomas del angioedema.<sup>(10,13)</sup>

Existen tres tipos de estrategias terapéuticas para esta enfermedad:<sup>(12,13,14,15)</sup>

- Tratamiento del ataque agudo: es el tratamiento realizado por el inmunólogo en los servicios de emergencias. Se utilizan, como primera opción, el concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano (Berinert P®), los antifibrinolíticos en tabletas o infusión endovenosa (ácido tranexámico: AT) y el plasma fresco congelado o plasma tratado con detergente, si no se dispone del Berinert P.
- Profilaxis a corto plazo: se utiliza antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico que pudiera desencadenar los síntomas. La elección es el concentrado de C1-INH y, si no está disponible, se utiliza plasma fresco congelado. También se puede utilizar lo más empleado, el tratamiento con Danazol a altas dosis desde una semana antes del proceder, por indicación del inmunólogo, pero se contraindica durante el embarazo. En las cesáreas se recomienda administrar el tratamiento de elección una hora antes. También se recomienda el uso de analgesia regional, a diferencia de la general, en la que es necesaria la intubación. El parto normal no requiere tratamiento.

- Profilaxis a largo plazo: se utiliza cuando las pacientes tienen crisis muy frecuentes o edemas graves, como los faciales o de la glotis. Normalmente se utiliza el Danazol, que es un andrógeno atenuado, o, en algunos casos, el AT.

La enfermedad se exagera en las mujeres, porque varía mucho con las modificaciones hormonales como la menstruación, el período premenstrual y el embarazo. Esta enfermedad es generalmente más embarazosa en las mujeres, ya que los estrógenos la desmejoran. Además, las mujeres con AEH acuden más a la atención médica que los hombres y, aún más, cuando conocen que tienen un 50 % de posibilidades de transmitir la enfermedad a sus hijos, de ahí la importancia del asesoramiento genético a la pareja.<sup>(6,7,8,11,16,17)</sup>

Las mujeres con AEH pueden tener hijos, ya que su fertilidad no se ve afectada y no se relaciona con otras enfermedades ginecológicas, abortos espontáneos o preclamsia. No se recomienda el uso de contraceptivos orales combinados (estrógenos con progestágenos). Se recomiendan los métodos anticonceptivos que solo contienen progestágenos y el uso de dispositivos intrauterinos es una buena alternativa, ya que generalmente son bien tolerados.<sup>(6,7)</sup>

Durante el embarazo tanto el número como la gravedad del edema pueden aumentar o disminuir. Los andrógenos atenuados están contraindicados y se aconseja suspenderlos un mes o dos antes de la concepción. También se contraindican los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), destinados a bajar la presión arterial, porque pueden desencadenar episodios graves de angioedema, ya que afectan al metabolismo de la bradiquinina. Se pueden usar los antifibrinolíticos, pero solo se recomiendan cuando no se disponga del tratamiento de elección. En caso de crisis, el tratamiento de elección es el concentrado del inhibidor de C1 o el plasma fresco congelado.<sup>(6,7,13,15)</sup>

## Consideraciones finales

Dado el limitado conocimiento sobre el angioedema hereditario, por su baja frecuencia, es recomendable generalizar el conocimiento sobre las particularidades del trastorno entre profesionales y médicos de atención primaria, ya que son un pilar fundamental para su diagnóstico precoz, su tratamiento adecuado, la prevención y reducción de las complicaciones y la mejora de la calidad de vida de estos enfermos. En el caso de las

gestantes, es fundamental garantizar una atención multidisciplinaria de calidad, que debe comenzar en la consulta del médico de atención primaria.

## Referencias bibliográficas

1. Gil-Serrano J, Labrador-Horrillo M, Galvan-Blasco P, Sala-Cunill A, Bigas P, Pereira-González J, *et al.* Systemic inflammation biomarkers during angioedema attacks in hereditary angioedema. *Front Immunol.* 2024 Jun 17 [acceso 04/07/2024];15:1400526. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1400526/full>
2. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther.* 2023 [acceso 11/03/2024];40(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609679/>
3. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 [acceso 08/03/2024];15(1) Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13023-020-01570-x.pdf>
4. Jacobs J, Neeno T. The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgrad Med.* 2021 [acceso 11/03/2024];133(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993830/>
5. Salazar Torres L. El angioedema hereditario en la provincia de Villa Clara desde 1999 a la actualidad, avances y desafíos. *Acta Médica del Centro* 2024 [acceso 11/03/2024];18(2). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/2022/1762>
6. Salazar Torres L, González Gutiérrez S, León De Armas L, Madrigal Mora L, Varela Estrada Y. Angioedema hereditario y embarazo, en Villa Clara: presentación de serie de casos. *Hematología* 2023; 15-9 de mayo de 2023; La Habana: Cuba. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=opera&q=Angioedema+hereditario+y+embarazo%2C+en+Villa+Clara.+Presentaci%C3%B3n+de+serie+de+casos.&sourceid=opera&ie=UTF-8&oe=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem->  
<https://eventoshematologia.sld.cu/index.php/hematologia23/2023/paper/download/234/98>
7. Salazar Torres L. Manejo del embarazo en pacientes con angioedema hereditario. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2019 Mar [acceso 04/07/2024];45(1):147-63. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2019000100147&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000100147&lng=es)

8. Magerl M, Sala-Cunill A, Weber-Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema? Perspectives from different medical specialties. *Clin Transl Allergy*. 2023 Sep [acceso 04/07/2024];13(9):e12297. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctt2.12297>
9. Salazar Torres L. El angioedema hereditario, como causa poco común de dolor abdominal. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2019 [acceso 08/03/2024];35(3). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/917/883>
10. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Giavina-Bianchi M, Ribeiro AJ, Agondi RC, Motta AA, *et al*. Hereditary angioedema classification: Expanding knowledge by genotyping and endotyping. *World Allergy Organ J*. 2024 May [acceso 04/07/2024];17(5):100906. Disponible en: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(24\)00037-1/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(24)00037-1/fulltext)
11. Ávila D, Karchmer S, Salazar L. Epigenética e Inmunología. En: Origen fetal de las enfermedades del adulto. Ecuador: FLAMP; 2019 [acceso 08/03/2024]. 679 p. Disponible en: <https://aogcr.com/wp-content/uploads/2020/02/Libro-Edición-FINAL-Origen-Fetal.pdf>
12. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün, *et al*. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022 [acceso 11/03/2024];77(7):1961-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006617/>
13. Branco Ferreira M, Baeza ML, Spínola Santos A, Prieto-García A, Leal R, Álvarez J, *et al*. Evolution of Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Oct 16 [acceso 04/07/2024];3(5):332-62. Disponible en: <https://www.jiaci.org/summary/vol33-issue5-num2757>
14. Vázquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwiener RD, *et al*. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. *Rev Alerg Mex*. 2021 [acceso 03/03/2024];68(6). Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/914>
15. Calderón Llosa O, Gereda Solari JE, Larco Sousa JI, De Arruda Chaves E, Muñoz Campos DR, Matos Benavides EE, *et al*. Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de los episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario (AEH). *Ciencia*

Latina. 2021 [acceso 11/03/2024];5(3). Disponible en:  
<https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/548/705>

16. Zwiener R, Menéndez A, Berardi A, Fantini C, Josviak D, Marocco M, *et al.* Angioedema hereditario y embarazo. Revisión de la literatura. AUTOINMUNIDAD. 2021 Dic [acceso 08/03/2024];6(20):105-10. Disponible en:  
[https://www.reumatologia.org.ar/recursos/revistas\\_online/autoinmunidad\\_vol6\\_n20\\_2021.pdf](https://www.reumatologia.org.ar/recursos/revistas_online/autoinmunidad_vol6_n20_2021.pdf)

17. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. The New England Journal of Medicine 2020;3820:1136-48. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>

### Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.