

## CARTA AL DIRECTOR

# El angioedema hereditario en la Provincia de Villa Clara desde 1999 a la actualidad, avances y desafíos

## Hereditary angioedema in the Province of Villa Clara from 1999 to the present, advances and challenges

Lay Salazar Torres<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Policlínico Universitario “Chiqui Gómez Lubián”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

\*Lay Salazar Torres. [layst@infomed.sld.cu](mailto:layst@infomed.sld.cu)

Recibido: 06/05/2024 - Aprobado: 21/05/2024

### Señor Director:

El angioedema hereditario o familiar (AEH) es una enfermedad rara, de baja prevalencia, pero con gran heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, lo que dificulta su diagnóstico y establece la necesidad de iniciar un tratamiento precoz y específico con el fin de evitar complicaciones. Es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento, también conocido por su epónimo edema de Quinke y por el término antiguo de 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.<sup>(1)</sup>

Es una enfermedad incapacitante, potencialmente mortal e infradiagnosticada, que exige plantearse cuestiones específicas, en la que un tratamiento y un cuidado médico adecuados pueden mejorar la calidad de vida de los afectados y ampliar su esperanza de vivir muchos años. La incidencia se estima entre 1/10 000 y 1/50 000 individuos, sin diferencias de razas y sexo.<sup>(1,2,3)</sup>

Se transmite con herencia autosómica dominante, resultado de las mutaciones que afectan el gen SERPING1 del inhibidor de C1, que provocan la pérdida total de la proteína (AEH tipo I) o de su función (AEH tipo II). Las dos variantes clásicamente descritas (AEH por déficit de C1 INH: Tipo I y Tipo II) tienen manifestaciones clínicas idénticas. Las bajas concentraciones, cuantitativas o cualitativas, del inhibidor de C1 producen la activación descontrolada del complemento y del sistema de calicreína con generación de péptidos vasoactivos, aumento de la permeabilidad vascular debido a la pérdida súbita de la función de barrera del endotelio en la vénula poscapilar (disfunción endotelial) y edema. La bradiquinina es el mediador químico más importante en los ataques de angioedema. El AEH-1/2 tiene, por tanto, una base bradikinérgica, por lo que no responde a esteroides ni antihistamínicos, como ocurre con los edemas de base alérgica.<sup>(1,2,3,4)</sup>

El AEH tiene una presentación clínica muy variable y se caracteriza por edemas recurrentes, no pruriginosos, sin dolor ni aumento de temperatura de piel, mucosas, tejidos submucosos y órganos internos. Puede afectar cualquier parte del cuerpo y típicamente involucra las extremidades inferiores y

superiores, la cara, los genitales, la vía respiratoria superior y la pared de las vísceras huecas, incluido el intestino. Si afecta el aparato digestivo puede confundirse con un abdomen agudo y el paciente puede ser sometido a procedimientos quirúrgicos innecesarios. El edema laríngeo representa un riesgo para la vida del paciente y causa el 30% de las muertes por asfixia.<sup>(2,3,4,5,6)</sup>

En la Provincia de Villa Clara existen enfermos y varias familias con sospecha de esta enfermedad sin diagnóstico preciso, por lo que es necesario conocer su epidemiología, consensuar criterios clínicos y de laboratorio para realizar un diagnóstico definitivo, controlar mediante registro y establecer el tratamiento adecuado, las prioridades en las necesidades de estos enfermos en su seguimiento y en la disponibilidad de medicamentos específicos y los protocolos de actuación en caso de crisis aguda y de embarazo.

Desde 1999 se empezaron a ver los primeros pacientes con sospecha de AEH en la Consulta de alergia del Policlínico Docente "Chiqui Gómez", de la Ciudad de Santa Clara, con la Dra. Carmen Díaz Marín, Especialista en Alergia; después de descartar las causas alérgicas se interconsultaba con el Especialista en Inmunología. En el año 2004 se estableció una Consulta provincial multidisciplinaria de Inmunología y Alergia para AEH, con la Especialista en Alergia y los Especialistas en Inmunología, Dra. Lay Salazar Torres y Dr. Frank Quintana Gómez.

Llama la atención que más de una familia en la provincia padecían la enfermedad; la frecuencia de AEH, de acuerdo a las características clínicas se considera elevada, aunque no bien definida por no contar con reactivos para el estudio confirmatorio mediante la cuantificación de C1inh. Debido a la alta frecuencia de casos con sospecha de AEH, enfermedad rara, en esta provincia central de Cuba se ha trabajado infatigablemente para estudiar estos enfermos en su perfil inmunológico y epidemiológico. Para cumplir este propósito se han elaborado proyectos de investigación, se han presentado trabajos relacionados al tema en congresos nacionales y eventos internacionales y se han realizado diferentes publicaciones.<sup>(1,7,8,9)</sup>

En 2014, la Dra. Salazar, gerencia el proyecto de investigación "Creación del Registro Inmuno-epidemiológico de angioedema hereditario (AEH) de la Provincia de Villa Clara". Se contaba con 16 pacientes sospechosos de padecer esta inmunodeficiencia y varias familias, pero no con reactivos para confirmar el diagnóstico. Se proporcionó a cada paciente y a cada familia información por escrito sobre la enfermedad y las distintas modalidades de tratamiento y se precisó el tratamiento para ataques agudos para uso del Departamento de Emergencias. Este documento personalizado explica el diagnóstico del paciente y provee información de contacto con el Especialista en Inmunología que lo supervisa.<sup>(10,11)</sup>

También ha permitido la educación del personal médico sobre esta rara enfermedad que no debe confundirse con el diagnóstico y el tratamiento de un edema de origen anafiláctico. Se han realizado múltiples capacitaciones, entrenamientos y actualizaciones del tema en el Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de la Ciudad de Santa Clara, en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara y en el Policlínico "Chiqui Gómez".<sup>(1,2,12,13,14)</sup>

En el período de 2017 a 2020 se gerencia un nuevo proyecto: "Caracterización inmunológica, genético y epidemiológica del angioedema hereditario (AEH) de

la Provincia de Villa Clara". Se realizó la pesquisa poblacional y la creación de los árboles genealógicos de cada familia y se continuó trabajando en la actualización del Registro clínico e inmuno-epidemiológico de familias con diagnósticos clínicos de esta enfermedad.

En el 2017, en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana (IHI), entraron reactivos y se coordinó la realización de la cuantificación del C1-INH a 28 pacientes de las seis familias con diagnóstico clínico de AEH. Como resultado se obtuvieron 16 pacientes con C1-INH bajo, por tanto, se clasificaron como AEH tipo I (pertenecientes a las familias 1, 2 y 3) y 12 pacientes de las familias 4, 5 y 6 quedaron pendiente de estudio funcional por no contar con esos reactivos.

Se presentó un trabajo en la Asociación Nacional de Innovadores y Racionalizadores en febrero 2020, "Registro del angioedema hereditario en Villa Clara. Manejo del embarazo". En el período de 2021 a 2023 se realizó el proyecto "Protocolo de actuación ante pacientes con diagnóstico clínico-inmunológico del AEH en Villa Clara"; que tuvo como salida dos tesis de Residentes de Inmunología, en 2024 y 2025. Se le otorgó el Premio Relevante en Forum de Ciencia y Técnica de base del Policlínico "Chiqui Gómez", en 2023, al trabajo "Manejo del angioedema hereditario en Villa Clara".<sup>(14,15)</sup>

Existen actualmente siete grandes familias afectadas en la provincia y un caso aislado sin antecedentes familiares -se sospecha sea una primera mutación (mutación espontánea) del gen de C1-INH-, con un total de 82 pacientes clínicamente enfermos, con estudios confirmatorios de cuantificación de C1-INH solo a 16 pacientes por déficit de reactivos. Están pendientes de cuantificar C1-INH muchos pacientes y del estudio funcional todos.

Esta enfermedad tiene alta morbimortalidad y existe tratamientos altamente efectivos desde hace un tiempo considerable, pero los pacientes no logran un acceso adecuado a ellos y existe desconocimiento sobre su manejo, su diagnóstico y su tratamiento. Los tratamientos específicos para esta enfermedad se establecen para tres estrategias: el episodio agudo y la profilaxis a largo y a corto plazos. Como consecuencia, las complicaciones prevenibles y tratables son erróneamente manejadas con terapias habituales para otros tipos de angioedema, sin buena respuesta.<sup>(11,14)</sup>

El AEH es una enfermedad de especial importancia en el embarazo por el riesgo que representa para la vida del paciente y su producto.<sup>(1,8,12,14)</sup> Un diagnóstico precoz es esencial para un buen pronóstico y la calidad de vida de estos enfermos. Este diagnóstico se realiza, con gran frecuencia, tardíamente, o no se realiza, y esa demora en el diagnóstico trae serias consecuencias como: considerable morbilidad, visitas frecuentes a servicios de emergencias, realización de cirugías innecesarias o procedimientos exploratorios diagnósticos, riesgo potencial de muerte si no se trata correctamente, disminución de la productividad escolar o laboral, diferentes grados de minusvalía, depresión, ansiedad, etc.<sup>(3,5,6,10,11)</sup>

El diagnóstico de AEH se confunde comúnmente con alergias, apendicitis, desórdenes por estrés, reacción a la picada de insectos, gastroenteritis y úlcera gástrica; que no mejoran con esteroides ni antihistamínicos. El AEH es un padecimiento poco frecuente, a menudo desconocido, no diagnosticado o diagnosticado erróneamente, con una presentación variable (polimorfismo clínico) y un curso impredecible y potencialmente mortal. Aunque pocos

médicos verán a un paciente con AEH durante su carrera, todos deberían conocer esta enfermedad para que puedan identificarla de forma temprana y tratarla adecuadamente.<sup>(2,3,5,6,10,11)</sup>

La pretención es acercarse al número real de personas que padecen la enfermedad en esta provincia y mantener seguimiento por la Especialidad de Inmunología, lo que facilitará la asignación y la sostenibilidad del tratamiento adecuado en cada etapa y aumentar el conocimiento de los pacientes, sus familiares y el personal médico sobre la enfermedad y sus tratamientos para evitar complicaciones. Disminuir el retraso diagnóstico y ofrecer una terapéutica correcta son los desafíos actuales a afrontar en esta enfermedad, para producir una consecuente disminución de las discapacidades, de la morbilidad y de la mortalidad por esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar Torres L, González Gutierrez S, León De Armas L, Madrigal Mora L, Varela Estrada Y. Angioedema hereditario y embarazo, en Villa Clara: presentación de serie de casos [Internet]. Hematología 2023. La Habana: Minsap; 15-19/05/2023 [citado 11/11/2023]. Disponible en: <https://eventoshematologia.sld.cu/index.php/hematologia23/2023/paper/view/234/98>
2. Salazar Torres L. El angioedema hereditario, como causa poco común de dolor abdominal. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [citado 08/03/2024];35(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/917/883>
3. Jacobs J, Neeno T. The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Postgrad Med [Internet]. 2021 [citado 11/11/2023];133(6):639-650. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993830/>. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1905364>
4. Salazar Torres L. Epigenética y Alteraciones Inmunológicas Maternas: Genética e influencia epigenética del Angioedema hereditario. En: Colectivo de autores Latinoamericanos. Origen fetal de las enfermedades del adulto [Internet]. Guayaquil: Ecuasalud S.A; 2019.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy [Internet]. 2022 [citado 11/11/2023];77(7):1961-1990. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006617/>. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
6. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. Adv Ther [Internet]. 2023 [citado 11/11/2023];40(3):814-827. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9988798/>. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
7. Quintana Gómez F, Salazar Torres L, Díaz Marín C, Hernández H. Edema angioneurótico hereditario. Manipulación exitosa del sistema inmune. V Congreso Nacional de Inmunología y Bodiagnóstico. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba: MINSAP; 2006.
8. Díaz CR, Quintana F, Salazar L. Angioedema hereditario y embarazo. Presentación de un caso. VacciMonitor [Internet]. 2011 [citado 11/11/2023];20(Supl 1):36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vaccimonitor/vcm-2011/vcms111b.pdf>

9. Salazar Torres L, Quintana Gómez F, Díaz Marín C. Dolor abdominal por angioedema hereditario. Presentación de casos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 11/11/2023];33(Suplemento especial):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/797/757>
10. Salazar Torres L, Díaz Marín C, Quintana Gómez F. El Angioedema hereditario, una batalla por un diagnóstico certero. Acta Méd Centro [Internet]. 2015 [citado 08/03/2024];9(4):82-84. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/297/456>
11. Salazar Torres L, López Ocampo LG. Angioedema hereditario y su manejo actual. Acta Méd Centro [Internet]. 2016 [citado 08/03/2024];10(4):91-103. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/770/1013>
12. Salazar Torres L, Díaz Marín C, Quintana Gómez F. Angioedema hereditario y embarazo, en Villa Clara, Cuba. Rev LatinoAm Perinat. 2016;19(1).
13. Salazar Torres L, Díaz Marín C, Quintana Gómez F, Batista Hernández NE. El Angiodema Hereditario en Villa Clara. Medicentro Electrónica [Internet]. 2016 [citado 08/03/2024];20(4):306-309. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432016000400009](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000400009)
14. Salazar Torres L. Manejo del embarazo en pacientes con angioedema hereditario. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2019 [citado 08/03/2024];45(1):147-163. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2019/cog191n.pdf>
15. Herrera Martínez M, Fernández Caraballo D, Heredia Ruiz D, de la Torre Santos ME, Taboada Lugo N, Salazar Torres L, et al. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2019 [citado 08/03/2024];38(1):e167. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/167/349>

## CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.