

## Manifestaciones gastrointestinales angioedema hereditario

### Manifestaciones gastrointestinales angioedema hereditario

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

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

Correspondencia: [layst@infomed.sld.cu](mailto:layst@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** el dolor es el primer motivo de consulta en urgencias y la localización abdominal es la más frecuente. El dolor abdominal agudo constituye un reto diagnóstico para el médico; algunos procesos pueden ser graves y comprometer la vida del paciente. El angioedema hereditario es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento caracterizada por edemas recurrentes de la piel, las mucosas, los tejidos submucosos y los órganos internos. El dolor abdominal asociado con esta enfermedad puede cursar con características clínicas idénticas a una obstrucción del tracto gastrointestinal y ser confundido con un abdomen agudo.

**Objetivo:** describir la variabilidad de las manifestaciones gastrointestinales en cinco mujeres con diagnósticos de angioedema hereditario.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo de caso con una serie de cinco féminas de una familia con diagnóstico de angioedema hereditario Tipo I, con crisis gastrointestinales.

**Resultados:** los estudios de laboratorio mostraron títulos bajos para C4 y disminuida la cantidad del C1 inhibidor. Se encontró una gran variabilidad fenotípica intrafamiliar. Los andrógenos atenuados, los antifibrinolíticos, el concentrado de C1 inhibidor y el plasma fresco congelado son los fármacos utilizados en el manejo profiláctico y terapéutico de estos pacientes.

**Conclusión:** es una enfermedad rara, potencialmente grave y subdiagnosticada por su polimorfismo clínico. Su difusión es muy importante porque su desconocimiento y el consecuente mal manejo pueden poner en peligro la vida del individuo. Cuando la presentación de la enfermedad es con afectación exclusiva abdominal puede llevar a múltiples procedimientos quirúrgicos innecesarios.

**Palabras clave:** angioedema hereditario; inhibidor C1 del complemento; dolor abdominal; abdomen agudo

#### ABSTRACT:

**Introduction:** pain is the first reason for consultation in the emergency room and abdominal location is the most frequent. Acute abdominal pain constitutes a diagnostic challenge for the doctor; Some processes can be serious and compromise the patient's life. Hereditary angioedema is a primary immunodeficiency due to deficiency of the complement system characterized by recurrent edema of the skin, mucous membranes, submucosal tissues and internal organs. The abdominal pain associated with this disease can present with clinical characteristics identical to an obstruction of the gastrointestinal tract and be confused with an acute abdomen.

**Objective:** to describe the variability of gastrointestinal manifestations in five women diagnosed with hereditary angioedema.

**Methods:** a descriptive case study was carried out with a series of five women from a family with a diagnosis of hereditary angioedema Type I, with gastrointestinal crises.

**Results:** laboratory studies showed low titers for C4 and a decreased amount of the inhibitory C1. A great intrafamilial phenotypic variability was found. Attenuated androgens, antifibrinolytics, C1 inhibitor concentrate and fresh frozen plasma are the drugs used in the prophylactic and therapeutic management of these patients.

**Conclusion:** it is a rare disease, potentially serious and underdiagnosed due to its clinical polymorphism. Its dissemination is very important because lack of knowledge and consequent mismanagement can endanger the life of the individual. When the disease presents exclusively to the abdomen, it can lead to multiple unnecessary surgical procedures.

**Key Words:** angioedemas, hereditary; complement C1 inhibitor; abdominal pain; acute pain

Recibido: 06/05/2024 - Aprobado: 19/06/2024

## INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) o familiar es un error innato de la inmunidad por deficiencia del sistema del complemento que provoca una deficiencia o un mal funcionamiento en la proteína inhibidor de C1-esterasa. También es conocido por su epónimo edema de Quincke y por el término antiguo de edema angioneurótico debido a que una de las manifestaciones de la enfermedad (el dolor abdominal inexplicable) llevaba a suponer, como causa, un presunto desorden nervioso.<sup>(1)</sup>

Las denominadas enfermedades raras son las que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general y que, por su rareza, plantean cuestiones específicas. No hay cura para la mayoría de estas enfermedades, pero un tratamiento y cuidado médico adecuados pueden mejorar la calidad de vida de los afectados y ampliar su esperanza de vivir muchos años.

El AEH es una enfermedad rara e incapacitante, con herencia mendeliana autosómica dominante. Es 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 calicreina 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.<sup>(2,3)</sup>

La incidencia se estima entre 1/10 000 y 1/50 000 habitantes y no tiene diferencias entre las razas y ni predominio por el sexo. El diagnóstico de sospecha se basa en una historia clínica característica y se establece, sobre todo, por la existencia de episodios repetidos de angioedema. En ciertos casos la presentación de la enfermedad con afectación exclusiva abdominal, junto al escaso conocimiento de la enfermedad, hacen que esta deficiencia esté infradiagnosticada, con un retraso diagnóstico medio de 13 años.<sup>(2,3,4)</sup>

La enfermedad se caracteriza por edemas recurrentes de piel, mucosas, tejidos submucosos y órganos internos; puede afectar cualquier parte del cuerpo; típicamente involucra las extremidades inferiores y superiores, la cara y los genitales, la vía respiratoria superior y la pared de las vísceras huecas, incluido el intestino (en este último caso se manifiesta con dolor abdominal). El edema de la pared del intestino se manifiesta con dolor abdominal de remisión espontánea sin causa orgánica demostrada, recurrente y de duración mayor de seis horas. Por lo general es un dolor espasmódico, que se incrementa con cada movimiento peristáltico, que sugiere cierto grado de obstrucción intestinal durante los ataques y que puede confundirse con un abdomen agudo y llevar a una intervención quirúrgica innecesaria. Las formas más

Esta revista está bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional — CC BY-NC 4.0

graves son el edema de la glotis o de la laringe que ocasionan asfixia y, respecto al tubo digestivo, son la deshidratación intensa y el choque hipovolémico.<sup>(2,3,4)</sup>

Los factores desencadenantes que con mayor frecuencia precipitan la aparición de los síntomas son los traumatismos accidentales o quirúrgicos, la bipedestación prolongada, los factores hormonales (la menstruación, los anticonceptivos, el embarazo), la ansiedad, las situaciones de estrés, las alteraciones emocionales, las infecciones por *Helicobacter pylori*, los procedimientos como la anestesia con intubación o la endoscopia superior, las extracciones dentarias, la manipulación de la cavidad oral, la utilización de estrógenos y otros fármacos, especialmente los que contienen estrógenos, ya se trate de anticonceptivos o de terapia sustitutiva, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), el ibuprofeno y la aspirina, los factores físicos como el calor y el frío, los alimentos, los vasodilatadores como el consumo alcohol o de canela o pueden ocurrir sin ninguna causa aparente.<sup>(2,4,5,6)</sup>

El dolor es el primer motivo de consulta en urgencias y la localización abdominal es la más frecuente. El dolor abdominal agudo constituye un reto diagnóstico para el médico y la lista de enfermedades que pueden provocarlo es muy amplia. Algunos de estos procesos pueden ser graves y comprometer la vida del paciente. 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 enfermedad ginecológica aguda (embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica, rotura o torsión de masas uterinas y ováricas). Durante el embarazo el útero se convierte en un órgano intraabdominal que modifica los puntos de referencia de localización del dolor.<sup>(5,7)</sup>

Diagnosticar el AEH es aún más difícil si se presentan predominantemente ataques gastrointestinales, el diagnóstico diferencial es muy amplio y puede ser confuso si no se conoce esta enfermedad que, en esta provincia, tiene gran incidencia. Por ese motivo se decidió describir, con su consentimiento informado, la variabilidad de las manifestaciones gastrointestinales en cinco mujeres de la misma familia, con diagnóstico de angioedema hereditario, lo que mostró la gran heterogeneidad fenotípica intrafamiliar.

## MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de caso de cinco pacientes de una familia con diagnóstico de angioedema hereditario que acudieron a la Consulta de Inmunología del Policlínico Docente “Chiqui Gómez Lubián” de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara.

Se confeccionó el Registro clínico e inmunoepidemiológico de familias con diagnóstico clínico de esta enfermedad. Existen siete grandes familias afectadas en la provincia y un caso aislado, sin antecedentes familiares, que se sospecha sea una primera mutación (mutación espontánea) del gen de C1 INH. Son un total de 82 pacientes clínicamente enfermos; solo a 16 se le realizaron estudios confirmatorios de cuantificación de C1 INH en el Instituto de Hematología e Inmunología Ciudad de La Habana en el año 2017 por déficit de reactivos.

## RESULTADOS

Esta familia que se presenta tiene un total de 44 enfermos clínicos. Se describirán cinco pacientes femeninas después de realizar una exhaustiva revisión de sus historias clínicas inmunológicas, una detallada exploración física y estudios de laboratorio. Se estudia la familia y se construye el árbol genealógico y se establecen otros datos de la caracterización de estas genealogías de interés clínico y epidemiológico sobre este trastorno. Estos datos aparecen en la Figura 1.

Las pacientes tienen historia familiar positiva de AEH y presentan las características clínicas de la enfermedad, no mejoran con esteroides ni antihistamínicos y las crisis, en ocasiones, se relacionan con los factores desencadenantes antes mencionados.

A cada paciente se le determinó la concentración plasmática de los componentes C2, C3 y C4 del sistema complemento y cuantificación del inhibidor C1. En todas las pacientes se descartaron otras causas de angioedema crónico, se hizo especial hincapié en el diagnóstico diferencial con angioedema alérgico o

crónico idiopático, relacionado con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El escrutinio de inicio es sencillo, con la medición de C3 y C4 y, posteriormente, apoyar el diagnóstico con estudios más especializados. Se realizaron, además, cuantificación de inmunoglobulinas M, G, A y E, leucograma completo con conteo absoluto de eosinófilos, química sanguínea completa y ultrasonido abdominal (US) en crisis y fuera de la crisis.

De los 44 enfermos clínicos de esta familia se les pudo realizar el estudio de C1 INH a ocho miembros en el año 2017. Se describirán cinco, pero en el árbol genealógico se observan los otros tres miembros confirmados de AEH (individuos III-1: madre del caso 1 o probando, IV-5: padre del caso 4 y IV-6: madre de caso 5); datos registrados en la Figura 1.

La cuantificación de C3 y C4 se realizó por un método turbidimétrico cuantitativo en el analizador de química clínica Hitachi, en el Laboratorio Clínico del Hospital Provincial “Celestino Hernández” de la Ciudad de Santa Clara. Los niveles plasmáticos de C2 y C1 INH se determinaron en el nefelómetro MININEPH Plus modelo AD 500, en el Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Inmunología y Hematología de la Ciudad de La Habana.

Se encontraron títulos bajos para C4 en varias ocasiones, incluidos en las crisis en las cinco jóvenes, y las concentraciones de C1 INH fueron bajas en todas (C1 INH VR: 0,22-0,38mg/dl), por lo que se clasifican como AEH Tipo I (los otros tres miembros de la familia estudiados tienen C4 y C1 INH bajos). Los niveles de C2 fueron normales para las pacientes 1, 2, 3 y 5 y para la paciente 4 fue bajo. El leucograma, la cuantificación de las inmunoglobulinas, el C3 del complemento y la química fueron normales, al igual que el US abdominal fuera de la crisis. Los resultados epidemiológicos, las características clínicas, los estudios de laboratorio y el tratamiento se resumen en el Cuadro 1.

Caso 1 (individuo IV-1: caso índice o probando); datos registrados en la Figura 1: paciente de 35 años, del Municipio de Manicaragua, Licenciada en prótesis dental. Su primera consulta fue en 2007. Heredó la enfermedad por vía materna. Su cuadro clínico comenzó a los dos años con episodios de edema en manos, pies, genitales y cara (ojos y boca). Después presentó cólicos abdominales.

El factor desencadenante de sus crisis fue el estrés. Tuvo varios ingresos por edemas. En 2011 presentó cólicos abdominales, por lo que fue remitida al Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” de la Ciudad de Santa Clara; le realizaron un US abdominal que informó líquido libre en la cavidad. A la exploración física tenía dolor a la palpación del abdomen con ligera irritación peritoneal, con peristalsis disminuida. El resto de la exploración fue normal, pero fue sometida a una cirugía innecesaria (en blanco) porque los Especialistas en Cirugía no creyeron a la paciente cuando les explicó que padecía esta enfermedad.

En los ingresos se le administró plasma fresco congelado y ácido tranexámico y se le aplicó Berinet P en 2008 en el parto por óbito fetal. Actualmente hace crisis casi mensuales, ya sea gastrointestinales, en las extremidades y faciales, con necesidad de tratamientos hospitalarios. El diagnóstico fue confirmado en 2017; por tanto, 10 años de retraso diagnóstico a partir de la primera consulta.

Caso 2 (individuo V-4); datos registrados en la Figura 1: paciente de 29 años, del Municipio de Manicaragua, profesora de Cultura Física. Su primera consulta fue en 2017. Heredó la enfermedad por vía paterna. Su primera crisis fue de dolor abdominal a los 12 años, que se acompañaba de vómitos, con frecuencia semanal. A los 15 años comenzaron los edemas en las extremidades y la cara. Ha tenido siete ingresos por edema facial y tratamiento con plasma. En la actualidad, los edemas periféricos son mensuales y los cólicos abdominales mensuales o cada 15 días y hace edema facial una o dos veces al año.

Se le administró Berinet P en 2018 en su segundo parto por cesárea. Tiene dos hijos y el mayor, de ocho años, ya debutó con edemas faciales. Su abuela falleció por edema de la glotis. En 2020 tuvo una crisis facial que requirió traqueostomía por la demora en los Servicios de Urgencia.

Caso 3 (individuo III-5); datos registrados en la Figura 1: paciente de 45 años, del Municipio de Santa Clara, dependiente en tienda de víveres. Su primera consulta fue en 2010. Heredó la enfermedad por vía paterna. Factor desencadenante de las crisis: infecciones por *Helicobacter pylori* y alteraciones emocionales.

Debutó a los dos años con episodios de dolor abdominal en el epigastrio que se trasladaba al ombligo y después al bajo vientre. Los cólicos abdominales se acompañan de distensión abdominal. Le impusieron múltiples tratamientos antiparasitarios y le hicieron, en tres ocasiones, estudios laparoscópicos y dos endoscopias. Ha tenido varios ingresos en el Cuerpo de Guardia por cólicos abdominales, distensión abdominal y ascitis constatada en los estudios radiológicos: ultrasonido abdominal con líquido libre en la cavidad.

Los edemas comenzaron a los seis años en la cara, las piernas, los brazos y una vez en la garganta y la lengua. Mensualmente padece cólicos abdominales y edemas en las extremidades y, en ocasiones, edema de la cara. En los ingresos se le administró plasma fresco congelado y ácido tranexámico; ha requerido profilaxis a largo plazo con danazol.

Caso 4 (individuo V-6); datos registrados en la Figura 1: paciente de 21 años, del Municipio de Manicaragua, ama de casa. Su primera consulta fue en enero de 2010. Antecedentes personales de rinitis alérgica. Heredó la enfermedad por vía paterna. Comenzó a los 11 años con episodios de edemas en los brazos y las piernas y años después comenzaron los cólicos abdominales, que se acompañaban de vómitos abundantes y deshidratación en varias ocasiones.

Como factor desencadenante del dolor abdominal están las ingestas. En estudios radiológicos en 2013 (US abdominal) se apreció líquido libre en la cavidad (ascitis) que requirió ingreso. Hace crisis abdominal mensual o dos veces al mes, que requiere tratamiento hospitalario por deshidratación. En 2014 tuvo un ingreso por edema importante de la cara.

En los ingresos se le administró plasma fresco congelado y se le ha aplicado Berinet P en varias ocasiones y en 2017 en su parto por cesárea; también ha utilizado ácido tranexámico con poca mejoría. Requiere profilaxis a largo plazo con danazol, la que ha sido muy efectiva. Su hija de siete años ya debutó con crisis de edema en extremidades y una crisis facial.

Caso 5 (individuo V-7); datos registrados en la Figura 1: paciente de 31 años, del Municipio de Manicaragua, de ocupación secretaria. Su primera consulta fue en 2016. Heredó la enfermedad por vía materna. Su primera crisis fue a los 15 años con edema de la cara que requirió ingreso y uso de plasma (tomaba tabletas anticonceptivas); después no tuvo más crisis hasta los 16 años, que nuevamente fue edema facial.

Después, a los 17 años, comenzaron los cólicos abdominales. Los factores desencadenantes de sus crisis son, fundamentalmente, la bipedestación prolongada, pequeños traumatismos y la menstruación. Actualmente padece cólicos abdominales casi mensuales en relación a la menstruación y mantiene los edemas periféricos todo el mes (se rotan de un sitio a otro). Ha utilizado plasma fresco congelado y ácido tranexámico y ha requerido profilaxis a largo plazo con danazol (que ha sido efectiva).

**Cuadro 1.** Características de las cinco pacientes con angioedema hereditario Tipo I con crisis gastrointestinales dentro de la misma familia

Enfermo	Edad actual	Edad de debut (años)	Características clínicas	C1 INH (mg/dl)	Factores desencadenantes	Evolución
Caso 1	35	2	Edema en manos, pies, genitales y cara (ojos y boca). Años después aparecen los cólicos abdominales	0,138	Estrés	Primera consulta: 2007. En 2011: cólicos abdominales, remitida por US abdominal con líquido libre en cavidad (ascitis) y examen físico: abdomen doloroso con irritación peritoneal, peristalsis disminuida, resto normal pero cirugía en blanco. Actualmente crisis abdominales esporádicas
Caso 2	29	12	Dolor abdominal. A los 15 años edemas en extremidades y cara	0,087	Pequeños traumatismos	Primera consulta: 2017. Crisis abdominales semanales al debut, con vómitos, y actualmente crisis mensual o cada 15 días; <u>deshidratada</u> en varias ocasiones
Caso 3	41	2	Dolor abdominal en epigastrio. Edemas faciales y extremidades a los seis años	0,117	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> y estrés emocional	Primera consulta: 2010. Crisis abdominales desde el debut con dolor en epigastrio que se traslada a hipogastrio y distensión abdominal. Varios tratamientos antiparasitarios, tres laparoscopias y dos endoscopias. Actualmente padece cólicos abdominales mensuales
Caso 4	21	11	Edemas en extremidades y después los cólicos abdominales	0,105	En ocasiones ingestas	Primera consulta: 2010. Crisis abdominales intensas hasta dos veces al mes con vómitos abundantes y deshidratación en varias ocasiones
Caso 5	31	15	Edema de la cara. A los 17 años comenzó con cólicos abdominales	0,143	Bipedestación prolongada, pequeños traumatismos, menstruación	Primera consulta: 2016. Crisis abdominales casi mensuales en relación con la menstruación

(C1 INH VR: 0,22-0,38 mg/dl). Se cuantificó C1 INH en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, en 2017



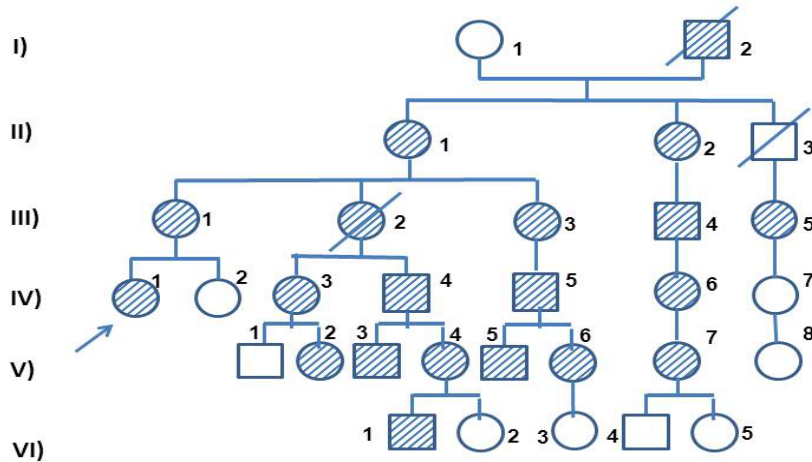


Fig. 1. Árbol genealógico de la familia

Leyenda:

Hombre, asintomático □

Mujer asintomática ○

Mujer sintomática de AEH ●

Hombre sintomático de AEH ■

Mujer sintomática de AEH fallecida ⊘

Sintomático de AEH participante en el estudio y confirmado con las pruebas de laboratorio:

Caso índice: se corresponde con caso 1: **individuo IV-1**

Caso 2: **individuo V-4**

Caso 3: **individuo III-5**

Caso 4: **individuo V-6**

Caso 5: **individuo V-7**

Otros miembros sintomáticos no participante en el estudio, confirmados de AEH, son: **individuo III-1**: madre del caso 1 o probando, **individuo V-5**: padre del caso 4, **individuo IV-6**: madre del caso 5.

Se observan otros sintomáticos de angioedema hereditario, pero no confirmados por las pruebas de laboratorio y no participantes en el estudio.

## DISCUSIÓN

El AEH es un desorden heterogéneo con una compleja fisiopatología en la que está implicada la mutación genética, que altera mecanismos inmunológicos relacionados a un componente clave de la vía clásica y de las lectinas del complemento, lo que produce alteraciones en los procesos de comunicación intercelular en diversas vías de señalización relacionadas con procesos inflamatorios e intervención de mecanismos fisiopatológicos a nivel de endotelio vascular (se ha demostrado que la bradiquinina intravascular es la causa del aumento de permeabilidad vascular).<sup>(2,3,4,6,8)</sup>

Es conocido que el AEH puede seguir un curso variable en los diferentes períodos de la vida en el mismo paciente; estos hallazgos indican una posible implicación de factores ambientales sobre la mutagénesis y en la regulación epigenética del SERPING1 (o en ambos). La expresión clínica del AEH por déficit de C1 INH se caracteriza por una gran variabilidad. Las características de la enfermedad, la edad de debut, la frecuencia de ataques y los factores desencadenantes, la severidad y la localización de los edemas, las señales prodrómicas y el curso de la enfermedad, etc., varían mucho de unas personas a otras, desde casos

asintomáticos hasta aquellos en los que existen ataques que comprometen la vida. La frecuencia de los ataques varía considerablemente en cada paciente, desde episodios semanales en algunos hasta otros que pueden experimentar períodos de calma superiores a un año entre los mismos, incluso dentro de la misma familia, que comparten o no la misma mutación, debido a la heterogeneidad intrafamiliar.<sup>(2,6,8,9)</sup>

Dentro de los factores desencadenantes más frecuentes de las crisis gastrointestinales están las infecciones por *Helicobacter pylori*, un tipo de bacteria que se encuentra en el estómago, las ingestas, la ansiedad y las situaciones de estrés. El estrés psicológico de un posible ataque fatal de angioedema ha hecho que algunos pacientes lleven traqueostomía permanente. La enfermedad posee gran impacto sobre la calidad de vida del paciente por la recurrencia de los síntomas (que pueden afectar su productividad escolar y laboral) y puede tener severas consecuencias al discapacitar y comprometer la vida del paciente. Genera síntomas depresivos y de ansiedad y además una disminución en su salud física y mental, lo que afecta también a la familia.<sup>(6,8,9)</sup>

El dolor abdominal asociado con angioedema puede manifestarse como dolor de inicio súbito o tipo cólico o con el antecedente de cuadros repetidos de dolor crónico. Más de 90% de los pacientes presenta un episodio abdominal en alguna ocasión. El 87% de los pacientes lo describen como cólico de intensidad moderada o severa, acompañado de diarreas (65%) y náuseas y vómitos (78%) que pueden deshidratarlos e, incluso, causarles un choque hipovolémico. Durante los episodios abdominales existe un paso de líquido intersticial hacia la cavidad peritoneal, lo que puede ocasionar hipotensión.<sup>(2,4,8,9,10,11,12,13)</sup>

El compromiso de la mucosa gastrointestinal por el edema de la pared produce un abdomen agudo médico con dolor intenso, náuseas, vómitos, diarreas, peritonismo (los ruidos peristálticos pueden estar disminuidos o ausentes y tener datos de irritación peritoneal) y síntomas de hipovolemia, que puede confundirse con un abdomen agudo quirúrgico, sobre todo cuando aún no se tiene el diagnóstico de la enfermedad.<sup>(13,14)</sup>

Si afecta el aparato digestivo representa un reto diagnóstico porque un tercio de los pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos innecesarios o a diagnósticos exploratorios como endoscopias, colonoscopias, laparoscopias, laparotomías exploradoras, etc. En los episodios que incluyen al abdomen la exploración física revela dolor difuso, con o sin rebote, y la peristalsis puede estar hipo o hiperactiva. Puede haber matidez cambiante. Las radiografías simples de abdomen pueden tener grados variables de obstrucción, con niveles hidroaéreos y asas intestinales dilatadas. La tomografía muestra un engrosamiento de la pared intestinal y de la mucosa, líquido acumulado en las asas del intestino y ascitis. La ascitis puede ser el único hallazgo durante los estadios más tardíos de los ataques. Los estudios de laboratorio muestran concentraciones de C3 normales y C4 bajas, las concentraciones del inhibidor de C1 están bajas en el tipo I y normales en el tipo II y la actividad del inhibidor de C1 está disminuida en ambos tipos.<sup>(4,5,6,9,10,11,12,13,14,15)</sup>

Los síntomas de un episodio de AEH son similares a los de enfermedades mucho más comunes, como por ejemplo una alergia o la apendicitis, y pueden confundirse, además, con desórdenes por estrés, reacción a la picada de insectos, gastroenteritis y ulcera gástrica. El diagnóstico de angioedema hereditario debe buscarse en todos los casos de angioedema; el diagnóstico diferencial es amplio, lo que obliga a realizar una historia clínica detallada y a buscar antecedentes familiares y a ejecutar una exploración física correcta y 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 la actividad del inhibidor de C1.<sup>(6,8,9,10,16,17)</sup>

Las crisis de AEH, con un tratamiento inadecuado mediante esteroides o antihistamínicos, pueden tener un desenlace fatal. El compromiso faríngeo y laríngeo (o ambos) causa disfonía, alteraciones en la deglución y obstrucción de la vía aérea superior, algo que puede poner en peligro la vida y causar la muerte por edema laríngeo y asfixia en el 40% de los pacientes; 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 las manifestaciones más peligrosas de la enfermedad, del 50 al 75% de los pacientes presentan un episodio de este tipo alguna vez en su vida. Muchos pacientes acuden al menos una vez al año a un Servicio de Urgencias. Los tratamientos de esta enfermedad en sus diferentes fases son distintos al de un angioedema alérgico.<sup>(8,9,10,17,18,19,20)</sup>



Existen tres estrategias de tratamientos establecidos: para el episodio agudo y para la profilaxis a largo y a corto plazos. Para la profilaxis a largo plazo de los ataques de AEH se deben considerar los pacientes en los que la frecuencia o la intensidad de los síntomas afectan su calidad de vida y se realiza con andrógenos atenuados como el danazol y con agentes antifibrinolíticos como el ácido épsilon amino caproico y el ácido tranexámico; ambos tipos de fármacos disminuyen el número y la gravedad de los ataques. El tratamiento del episodio agudo tiene como objetivo detener lo más rápidamente posible el avance del edema, lo que puede salvarle la vida al paciente en el caso de afectación de las vías respiratorias superiores, evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y la duración de los síntomas y evitar su impacto emocional negativo. Se emplea el concentrado de C1 inhibidor humano (Berinert P), que es siempre la elección, o el plasma fresco congelado como fuente de C1 INH. La profilaxis a corto plazo se utiliza en caso de cirugía, manipulación de la cavidad oral u otro evento traumático planificado. Los andrógenos atenuados, los antifibrinolíticos, el concentrado de C1 inhibidor y el plasma fresco congelado son los fármacos utilizados en el manejo profiláctico y terapéutico de estos pacientes. <sup>(8,17,18,19,20)</sup>

En caso de edemas en las extremidades o dolor abdominal moderado normalmente no está indicado ningún tratamiento porque la clínica desaparece espontáneamente. Si el dolor abdominal es severo entonces, en pacientes con profilaxis a largo plazo, se dobla la dosis por varios días, lo que puede abortar un episodio en fase prodrómica o prevenir la progresión de las manifestaciones clínicas. Algunos autores han sugerido que la administración precoz de antifibrinolíticos, antes que el edema se extienda, especialmente el ácido tranexámico, por vía oral o intravenosa, podría ser útil para reducir la gravedad y la duración de los ataques subcutáneos, laríngeos o abdominales. En el caso de la crisis gastrointestinal se hace necesario, además, emplear una agresiva terapia analgésica por vía parenteral y antiespasmódicos, administrar al paciente una medicación que ayude a reducir las náuseas y los vómitos y la hidratación venosa como medidas generales. <sup>(8,17,18,19,20)</sup>

## CONCLUSIONES

El AEH es una enfermedad rara, grave y subdiagnosticada por su polimorfismo clínico. Su difusión es muy importante porque el desconocimiento y el consecuente mal manejo pueden poner en peligro la vida del individuo. En ciertos casos, cuando la presentación de la enfermedad es con afectación exclusiva abdominal, puede llevar a múltiples procedimientos quirúrgicos innecesarios y, además, puede llegar a ocasionar deshidratación intensa y choques hipovolémico.

Mediante la difusión de series de casos familiares se permitirá el reconocimiento de la enfermedad y su tratamiento oportuno, lo que hará que disminuyan la morbilidad y la mortalidad por esta enfermedad impredecible y estresante que supone una enorme carga para los pacientes y sus familias, que tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente y que repercute en él tanto por la recurrencia de los síntomas como por el riesgo para la vida, por las visitas frecuentes a servicios de emergencias, por el gran consumo de recursos sanitarios por estudios o terapias innecesarias, por el riesgo potencial de muerte si no se trata correctamente, porque genera un alto ausentismo escolar y laboral con disminución de la productividad, por diferentes grados de minusvalía, por alteraciones en las actividades cotidianas (deporte) y en la vida social y de pareja y por trastornos psicológicos (depresión y ansiedad), etc.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. N Engl J Med [Internet] 2020 [citado 20/12/2023]; 382(12):[aprox. 12p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1808012>  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>
2. 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

- 20/12/2023]; 40(3):[aprox. 13p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609679/>  
<https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
3. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [citado 20/12/2023]; 9;10(9):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065094/>  
<https://doi.org/10.3390/jcm10092023>
  4. Maurer M, Abuzakouk M, Al-Ahmad M, Al-Herz W, Alrayes H, Al-Tamemi S, et al. Consensus on diagnosis and management of Hereditary Angioedema in the Middle East: A Delphi initiative. *World Allerg Organizat J* [Internet].2022 [citado 20/12/2023]; 16(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9803817/>  
<https://doi.org/10.1016%2Fj.waojou.2022.100729>
  5. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz- Marín C. El Angioedema hereditario, como causa poco común de dolor abdominal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2019 [citado 20/12/2023]; 35(3): [aprox. 2p.] Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/917>
  6. 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* [Internet]. 2020 [citado 11/03/2024]; 15(1):[aprox. 4p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>  
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
  7. Salazar Torres L. Manejo del embarazo en pacientes con angioedema hereditario. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 [citado 11/03/2024]; 45(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/294>
  8. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *World Allerg Organizat J* [Internet].2022 [citado 11/03/2024]; 77(7):[aprox. 29p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006617/>  
<https://doi.org/10.1111/all.1521>
  9. 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 11/03/2024]; 133:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2021.1905364>  
<https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1905364>
  10. Mumneh N, Tick M, Borum M. Angioedema with severe acute abdominal pain: think of hereditary angioedema. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet] 2021 [citado 11/03/2024]; 45(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864899/>  
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101702>
  11. Obtulowicz P, Piotrowicz-Wojcik K, Dyga W, Stobiecki M, Popiela T, Obtulowicz K. Bradykinin mediated gastrointestinal edema as a cause of abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1- inhibitor deficiency. *J Physiol Pharmacol* 2022 [Internet]. 2022 [citado 11/03/2024]; 73(2): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36193964/>  
<https://doi.org/10.26402/jpp.2022.2.08>
  12. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz- Marín C. Dolor abdominal por angioedema hereditario. Presentación de casos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2018 [citado 11/03/2024]; 33: [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/797>
  13. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2018 [citado

- 11/03/2024]; 16(12):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462881/>  
<https://doi.org/10.1111/ddg.13698>
14. Wong JCY, Li PH. Large-Bowel Obstruction from Hereditary Angioedema. *N Engl J med* [Internet]. 2023 [citado 11/03/2024]; 389(20): e41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37952128/>  
<https://doi.org/10.1056/NEJMicm2303943>
15. Dreskin SC. Urticaria and angioedema. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
16. Kruk T, Marques Fortunato L, de Freitas Batista de Moraes CG, Chong Neto HJ, Regina Mikami L, Pereira Ferrari L. Investigación genética de la fisiopatología y de los síntomas clínicos del angioedema hereditario. *Res Soc Dev* [Internet]. 2020 [citado 11/03/2024]; 9(10):[aprox. 19p.]. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/7858/7297/116551>  
<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.7858>
17. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 [citado 13/03/2024]; 9(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898710/>  
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>
18. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allerg Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019 [citado 07/01/2024]; 15: [aprox. 29p.] Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0376-8>
19. Vazquez 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* [Internet]. 2021 [citado 13/03/2024]; 68(Supl 2): [aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/914/1434/7805>
20. 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. *Cienc Lat Rev Cient Mult* [Internet]. 2021 [citado 11/3/2024]; 5(3): [aprox. 27 p.]. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/download/548/705>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribución de los autores