

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Angioedema hereditario y su manejo actual

Dra. Lay Salazar Torres, Dra. Lázara Gladys López Ocampo

Policlínico “Chiqui Gómez Lubián”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

El angioedema hereditario es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento, de origen genético, causada por la alteración del gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa activada. Se caracteriza por episodios recurrentes de angioedema de la piel, las mucosas y los tejidos submucosos y puede afectar cualquier parte del cuerpo; típicamente involucra las extremidades, la cara, la vía respiratoria y el aparato digestivo. El dolor abdominal asociado con angioedema puede confundirse con un abdomen agudo cuando no se tiene el diagnóstico de la enfermedad y conducir a intervenciones quirúrgicas innecesarias. El edema laríngeo representa un riesgo para la vida del paciente pues puede ocasionar la muerte por asfixia. En las mujeres las variaciones hormonales parecen tener una fuerte incidencia sobre la enfermedad, es importante que los médicos sepan qué hacer cuando una paciente está embarazada. Algunos profesionales tienen desconocimiento de la enfermedad y no hay acceso a los tratamientos. Recientemente el enfoque terapéutico se dirige hacia evitar la producción de bradicinina o inhibir su función al bloquear la función de su receptor B2. En la actualidad los medicamentos aprobados internacionalmente para el tratamiento más eficaz de esta afección son el berinert P y el icatiban.

Palabras claves: angioedema; proteína inhibidora del complemento C1; edema laríngeo; abdomen agudo

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a primary immune deficiency of the complement system, of genetic origin, caused by alteration of the gene that encodes the inhibitor protein C1 esterase activated. It is characterized by recurrent episodes of angioedema of the skin, mucous and submucosal tissues and can affect any part of the body; typically it involves the extremities, face, airway and digestive tract. Abdominal pain associated with angioedema can be confused with an acute abdomen when there is no diagnosis of the disease and lead to unnecessary surgery. The laryngeal edema represents a risk to the life of the patient because it can cause death by suffocation. In women, the hormonal changes seem to have a strong impact on the disease, it is important that doctors know what to do when a patient is pregnant. Some professionals have ignorance of the disease and no access to treatment. Recently the therapeutic approach is directed to prevent the production of bradykinin or inhibit its function to block the function of its B2 receptor. At present, the drugs approved internationally for the effective treatment of this affection are Berinert P and Icatiban.

Key word: angioedema; complement C1 inhibitor protein; laryngeal edema; abdomen, acute

INTRODUCCIÓN

La Inmunología es la rama de las ciencias médicas que más integración tiene con el resto de las especialidades y tiene una gran importancia en la morbilidad y la mortalidad de la población mundial.

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; del 70 al 90% de los pacientes 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 para la calidad de vida de estos enfermos pero, con gran frecuencia, se realiza tardíamente o no son diagnosticados.

Como parte del Proyecto ramal para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias en la Provincia de Villa Clara se confeccionó el Registro inmunológico de angioedema hereditario (AEH); actualmente se trabaja en la caracterización, desde los perfiles inmunológico, genético y epidemiológico, de todos estos pacientes registrados y en el pesquiasaje de nuevos enfermos. Es muy importante contar con un registro de pacientes de AEH, actualmente en marcha, y con programas para gestionar y mejorar la asistencia sanitaria a los afectados, además de la necesidad de investigar y ampliar la evidencia científica en torno a la enfermedad. Se trabaja en la confección del árbol genealógico de cada familia y en la asesoría genética.

El angiodema hereditario o familiar es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento que se origina por un defecto genético en el cromosoma 11 (el gen que codifica para una proteína de 478 aminoácidos que está en el brazo largo de este cromosoma) que provoca una deficiencia o un mal funcionamiento en esta proteína llamada inhibidor de C1-esterasa que, entre otras cosas, controla la síntesis y la liberación de la bradiquinina, potente mediador de la inflamación. La producción insuficiente o el mal funcionamiento del C1 inhibidor (C1-INH) impiden que realice adecuadamente su función reguladora y provocan un desequilibrio bioquímico que trae como consecuencia la producción innecesaria de péptidos. Estos péptidos inducen a los capilares a liberar líquidos en los tejidos de alrededor y causan, de esta manera, el 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 la activación se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del angioedema.²⁻⁶

A pesar de que no se dispone de cifras exactas sobre la incidencia de AEH se calcula que hay una persona afectada en un margen de 10 000 a 50 000 individuos en todo el mundo, aunque el número de casos desconocidos es muy superior. En Europa se estima que hay unas 75 000 personas afectadas, de las que solo un 45% estarían correctamente diagnosticadas; actualmente se calculan unos 800 casos diagnosticados en España, 160 en Andalucía y unos 40 en Málaga. La mortalidad por la enfermedad oscila entre 15 y 50%.^{3,6}

La enfermedad se transmite con un patrón autosómico dominante, afecta a todas las razas y no tiene predominio por el sexo. En la gran mayoría de los casos la edad de comienzo suele ser los primeros seis años de vida, aunque el

diagnóstico suele tardar años en realizarse. La mayoría de los pacientes tienen el primer ataque durante la infancia o la adolescencia y después por el resto de su vida.⁶⁻⁸

DESARROLLO

El AEH es una rara enfermedad hereditaria caracterizada por tumefacciones recurrentes (edemas) de la piel, las mucosas, los tejidos submucosos y los órganos internos que pueden resultar letales; la hinchazón es dolorosa, no pruriginosa, sin aumento de temperatura.^{2-4,9}

Los factores que con mayor frecuencia precipitan la aparición de los síntomas son los traumatismos accidentales o quirúrgicos, los factores hormonales, la menstruación y el embarazo; el estrés y las alteraciones emocionales; las infecciones por *Helicobacter pylori*; los procedimientos como la anestesia con intubación o la endoscopia superior, las extracciones dentarias y la manipulación de la 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), el ibuprofeno y la aspirina; los factores físicos como el calor y el frío; los alimentos; los vasodilatadores como el consumo de alcohol o canela o pueden ocurrir sin ninguna causa aparente.^{2-4,9-11}

Se han descrito tres tipos de la enfermedad: el tipo I, atribuido a una disminución en la cantidad de la enzima; el II, por un defecto en su función y, recientemente, se ha descrito un tipo III, de herencia dominante ligada al cromosoma X (el defecto se localiza a nivel del gen del factor XII de la coagulación) que presenta los síntomas típicos de AEH con niveles normales de C4 y una concentración y función normal del C1-INH.^{2,12-14}

El diagnóstico se establece por las características del cuadro clínico, que no responde al tratamiento con esteroides y antihistamínicos. Los ensayos de laboratorio complementarios como la actividad del complemento hemolítico (CH50) y 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, que puede encontrarse disminuido en el AEH tipo I y normal en aquellos pacientes en los que la deficiencia es funcional, que sería el AEH tipo II.^{2-6,15-19}

Criterios diagnósticos propuestos:

Criterios clínicos

- Mayores

1. Angioedema subcutáneo no inflamatorio autolimitado, sin urticaria, recurrente y por más de 12 horas de duración.
2. Dolor abdominal con remisión espontánea, sin etiología clara, recurrente, con duración superior de seis horas.
3. Edema laríngeo recurrente.

- Menores

1. Historia familiar de angioedema y dolor abdominal (o ambos) y edema laríngeo recurrentes (o ambos).

Criterios de laboratorio

1. La determinación de las concentraciones de complemento (C3 y C4) y la actividad del complemento hemolítico (CH50) disminuidos.
2. Niveles de C1 inhibidor menor de 50% del normal en dos determinaciones separadas por un mes, con el paciente en su estado basal y después del primer año de vida.
3. Función del C1 inhibidor menor de 50% de lo normal en dos determinaciones separadas por un mes de diferencia con el paciente en su estado basal y después del primer año de vida.
4. Identificar la mutación del gen del inhibidor de C1.

El diagnóstico se establece al cumplir con un criterio clínico mayor y un criterio de laboratorio.^{2-6,15-19}

El angioedema adquirido puede deberse a enfermedades autoinmunitarias con formación de anticuerpos contra el inhibidor de C1 o a otras afecciones como el lupus eritematoso sistémico (LES) o los padecimientos neoplásicos o bien puede deberse a la ingestión de medicamentos, como los IECAs.²⁰

El diagnóstico de angioedema hereditario debe buscarse en todos los casos de angioedema; el diagnóstico diferencial es amplio, lo que obliga a realizar historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio detallados. Deben considerarse otras causas de angioedema como las de etiología alérgica; las enfermedades autoinmunes con presencia de edema facial como lupus eritematoso sistémico, polimiositis y dermatomiositis; las enfermedades tiroideas; el síndrome de vena cava; la queilitis granulomatosa y la enfermedad de Melkersson-Rosenthal y la triquinosis.²¹⁻²³

Actualmente se atienden en consulta 16 pacientes registrados, aunque hay familias en las que algunos de sus miembros, que padecen la enfermedad, no acuden a consulta. La frecuencia de AEH en esta provincia, de acuerdo a las características clínicas, se considera elevada, aunque no bien definida, por no contar con la determinación del C1-INH. Basados en los criterios clínicos (mayores y menores) y los criterios de laboratorio (determinación de C3 y C4 del complemento) se plantea que Villa Clara es la provincia de Cuba con mayor incidencia de esta inmunodeficiencia primaria.

La determinación de las concentraciones de complemento (C3 y C4) es suficiente para realizar el tamizaje de la enfermedad. Las pruebas del sistema de complemento son las más utilizadas para establecer el diagnóstico de angioedema hereditario. El escrutinio de inicio es sencillo, con la medición de C3 y C4 y, posteriormente, apoyar el diagnóstico con estudios más especializados. Una vez establecido, el tratamiento debe ser integral. Durante los ataques agudos la medida de la concentración de C4 en plasma es suficiente para identificar la enfermedad; sin embargo, estos niveles son normales en pacientes asintomáticos, especialmente si son tratados con andrógenos atenuados.^{2-6,15-19}

El ataque cutáneo produce un edema circunscrito y deformante (pueden desfigurarse mucho al afectado), doloroso, tenso, sin aumento de temperatura y no pruriginoso, las lesiones dérmicas son eritematosas y no palidecen con la presión. Las áreas faciales más implicadas son los labios, los párpados y la lengua. El edema genital puede resultar de traumatismos mínimos y de

permanecer sentado durante largos períodos y, en el caso de las mujeres, en relación con la menstruación.¹¹

Más del 90% de los pacientes presenta un episodio abdominal en alguna ocasión; lo describen como cólico de intensidad moderada o severa hasta en el 87% de los casos, o sea, que lo más frecuente es que el dolor abdominal sea intenso, acompañado de diarrea (41%), náusea y vómito (71%). Estos síntomas resultan del edema de la pared intestinal. Los ruidos peristálticos pueden estar disminuidos o ausentes y tener datos de irritación peritoneal, es decir, simular un abdomen agudo. Durante los episodios abdominales existe un paso de líquido intersticial hacia la cavidad peritoneal, lo que puede ocasionar hipotensión. La ascitis puede ser el único hallazgo durante los estadios más tardíos de los ataques. Si afecta el aparato digestivo representa un reto diagnóstico pues un tercio de los pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos innecesarios, sobre todo en los que no se ha realizado el diagnóstico de la enfermedad.^{2-6,24-27}

En los episodios que incluyen al abdomen la exploración revela dolor difuso, con o sin rebote, la peristalsis puede estar hipo o hiperactiva y 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 la mucosa, líquido acumulado en las asas del intestino y ascitis. 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.²⁴⁻²⁷

El edema laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución y obstrucción de la vía aérea superior que puede poner en peligro la vida al causar la muerte por asfixia, por lo que representa un riesgo para la vida del paciente. Una extracción dentaria o una cirugía bucal son los gatillos habituales. Es menos común; sin embargo, el 50% de los pacientes presentan un episodio de este tipo alguna vez en su vida.^{2-6,15-19}

Si durante un episodio agudo de AEH se produce un edema laríngeo puede provocar obstrucción de las vías respiratorias y causar la muerte por asfixia. Se calcula que en los pacientes con AEH que padecen edema de la laringe la tasa de mortalidad de los ataques que no se tratan adecuadamente puede llegar a ser del 40%. Cuando las mucosas de la laringe empiezan a hincharse es preciso administrar un tratamiento médico de inmediato. A veces es necesario intubar al paciente o realizar una incisión urgente en la tráquea (traqueotomía) si no se dispone del tratamiento adecuado.²⁸

En los pacientes no diagnosticados la mortalidad por angioedema hereditario es del 30 al 40% de los casos y, la mayor parte de las veces, se debe a la obstrucción de la vía aérea superior.²⁸

La frecuencia, la duración y la gravedad de los ataques varían considerablemente. Aproximadamente el 22% de los pacientes refieren una frecuencia de más de un ataque al mes, el 40% sufren como promedio entre seis y 11 ataques al año y el 22% restante apenas presentan síntomas.²⁻⁶

Los síntomas de AEH son transitorios en la mayor parte de los casos, aumentan a lo largo de 12 a 36 horas y después se atenúan gradualmente en los dos y los cinco días siguientes; sin embargo, algunos pacientes pueden tener ataques que duran más de una semana.²⁻⁶

La frecuencia y la intensidad de los brotes son impredecibles, así como su localización (en partes del cuerpo escogidas de manera aleatoria) porque son diferentes en cada paciente. Incluso en un mismo individuo el grado de afectación suele variar a lo largo de distintos períodos vitales. La mayoría de los enfermos padecen una media de un episodio al mes; no obstante, también hay casos en los que se producen semanalmente o tan solo dos veces al año. Hay pacientes que permanecen asintomáticos durante años, incluso sin recibir tratamiento profiláctico, y otros para los que la enfermedad es altamente incapacitante.²⁻⁶

Situaciones especiales

En la infancia se ha identificado que el trauma mecánico y las infecciones son los principales factores desencadenantes; aunque el edema laríngeo se presenta con menor frecuencia se informa en el 0.9% de los episodios agudos. De presentarse significa un riesgo importante pues por el menor calibre de la vía aérea en los pacientes pediátricos el riesgo de asfixia es mayor. En pacientes menores de un año el diagnóstico se debe confirmar después del año de edad porque se encuentran niveles menores de C1-INH y del complemento comparado con el adulto.²

En las mujeres la menstruación y el embarazo parecen tener una fuerte incidencia sobre la enfermedad.^{29,30}

Con la pubertad empeora la enfermedad aproximadamente en el 62% de las féminas.³⁰ Los ataques se asociaron con el período peri menstrual y menstrual en un 35% de los casos. El uso de contraceptivos orales, que contienen tanto estrógenos como progesterona, empeoró la severidad de la enfermedad en el 80% de las pacientes. Los contraceptivos con solo progesterona mejoraron la enfermedad en un 64%; los dispositivos intrauterinos fueron bien tolerados en el 83%.³⁰

Durante el embarazo los niveles hormonales tienen efecto sobre el curso de la enfermedad -se observan exacerbaciones durante la pubertad (62%), la menstruación (35%), el embarazo (38%) y el uso de agentes hormonales-^{2,29,30} y están contraindicados los andrógenos atenuados; se recomienda el uso de antifibrinolíticos, dado que no se ha demostrado algún efecto teratogénico. 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 sin relacionarse con efectos adversos.^{29,30}

En la anticoncepción se prefieren los anticonceptivos que contienen únicamente progestágenos porque los que contienen estrógenos aumentan los episodios agudos en el 60% de los casos. Los dispositivos intrauterinos se consideran una buena alternativa y generalmente son bien tolerados.^{2,29,30}

La terapia del AEH se dirige hacia varios apartados: información y educación del paciente; identificación y tratamiento de los ataques agudos; profilaxis a corto plazo ante eventos que potencialmente desencadenan los ataques; profilaxis a largo plazo para prevenir ataques recurrentes; seguimiento por el Especialista en Inmunología y disponibilidad de tratamiento domiciliario.

El paciente debe tener información por escrito de su enfermedad y de sus tratamientos; además, los servicios de urgencia deberían tener un protocolo de tratamiento del AEH.

Tratamientos establecidos:^{15-19,31-37}

- Tratamiento del episodio agudo
- Profilaxis a largo plazo
- Profilaxis a corto plazo

Tratamiento del episodio agudo:^{31,35}

El objetivo es 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 e impedir su impacto emocional negativo.

Existen cuatro tipos de drogas para el tratamiento del ataque agudo:

1) Concentrados de C1 inhibidor derivados del plasma humano:

A) Berinert P® y cinryze®

Berinert P®: es un liofilizado pasteurizado del inhibidor plasmático, uso endovenoso (EV)

Cinryze®: es un concentrado nanofiltrado pasteurizado de uso EV. Su producción es similar al concentrado derivado del plasma, pero se somete a un proceso de nanofiltración con el propósito de eliminar las partículas virales con o sin envoltura y, posiblemente, los priones.

B) recombinante (RHUCIN®/ruconest®) es un C1-INH recombinante para su aplicación EV, producido en conejos transgénicos.

2) Antagonista del sistema de las quininas, el agente anti kalicreína ecallantide (kalbitor®). Es un inhibidor específico de la calicreína plasmática producida en la levadura *Pichia pastoris*. Se aplica subcutáneo (SC), en dosis de 30mg, y alcanza niveles máximos a las dos o tres horas después de su aplicación, con vida media de dos horas.

3) Antagonista del receptor B2 de la bradiquinina, el icatibant (firazyr®). Es un antagonista competitivo del receptor B2 de la bradicinina. Se administra SC con una dosis única de 30mg, se obtiene 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.

4) Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente

Dada la disponibilidad mundial de C1-INH concentrado y el riesgo asociado al uso de plasma, el plasma fresco se ha retirado de las recomendaciones internacionales de tratamiento. La dosis recomendada era de dos unidades, aunque existe un riesgo potencial de agravamiento del ataque. El plasma fresco solo debería utilizarse en emergencias y en la ausencia de otras drogas. No se considera un sustituto terapéutico del C1-INH. No hay estudios comparativos entre ellos.

Todas estas drogas han sido utilizadas tempranamente durante el ataque agudo, en una estrecha ventana de tiempo, bajo la suposición de que el tratamiento luego de cinco o seis horas de que el ataque adquiera intensidad moderada no mejorará el resultado final.^{2,31-37,38-44}

En Argentina han sido aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) el concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma berinert P® y el inhibidor del receptor B2 de la bradiquinina: icatibant (firazyr).^{31,35}

El berinert P® es un concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano purificado de dadores seleccionados, es un producto pasteurizado y su eficacia

ha sido demostrada (Laboratorio Behring, Alemania). En la mayoría de los países europeos es de uso hospitalario, se aplica por vía EV, entre tres y cinco minutos, y actúa en menos de una hora. La infusión lleva a un aumento en los niveles plasmáticos del C1-INH en 30 a 60 minutos y un aumento tardío en los niveles de C4; su vida media es de 32 a 46 horas. La dosis terapéutica es de 20u/kg de peso y de 500-1500 en emergencias. Se ha descrito su uso durante el embarazo, la lactancia y en niños pequeños y se ha documentado la eficacia y la seguridad en estos grupos. Los datos disponibles no sugieren problemas de seguridad, aunque se han descrito reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en unos pocos pacientes.^{31,35,38,39}

En Cuba todavía se utiliza 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 10-20ml/kg por dosis (dos unidades).

También pueden usarse los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (amchafibrin) o el ácido aminocaproico (caproamin), que alivian las crisis. El ácido tranexámico se presenta en ampolletas bebibles o en tabletas de 500mg. La dosis recomendada es:

Niños: 0.5-1g al día

Adulto: de 1-1.5g, vía oral, dos o tres veces al día (dos tabletas o dos ampolletas cada ocho horas y después cada 12 horas).³⁵

Tratamiento a largo plazo:

Los pacientes que padecen episodios por lo menos una vez al mes o que presentan un mayor riesgo de padecer edemas en la laringe. Se suelen emplear andrógenos atenuados, danazol (danatrol) o estanozolol (winstrol) porque, debido a su acción anabolizante y estimulante de la síntesis proteica aumentan la producción del C1-INH a nivel hepático. La dosis óptima, variable para cada paciente, es la mínima necesaria para controlar los ataques.³¹

El danazol se presenta en tabletas de 50, 100 y 200mg. Se administran 400mg diarios (cada 12h) por 14 días y cinco de descanso.

El etanazolol se utiliza en dosis de 0.5-1g al día. De xanazol se emplean 400mg al día por 14 días, con descanso de cinco días.

El empleo de andrógenos es especialmente problemático en niños y está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento de elección en el embarazo son el berinert P® o los antifibrinolíticos si es necesario, pues se conoce que atraviesan la placenta. Los antifibrinolíticos no modifican el sistema inmune, solo previenen y alivian las crisis, no siempre son bien tolerados y su uso por más de dos años produce taquifilaxia.³¹⁻³⁷

Profilaxis a corto plazo:

Está indicada, normalmente, antes de una operación quirúrgica o de un tratamiento dental. El concentrado de C1-INH (berinert P) se administra aproximadamente una hora antes de la intervención por vía EV.

Tratamiento con dosis elevadas de andrógenos durante un período comprendido entre cinco y siete días antes del procedimiento quirúrgico. El danazol se utiliza en dosis de 600mg/día (tabletas de 200mg) cada ocho horas,

después 400mg/día de siete a 10 días y, finalmente, 200mg/día por siete días.³¹⁻³⁷

Los ataques agudos de AEH obligan a los pacientes a consultar en servicios de emergencia para su asistencia y rescate. Dado la baja incidencia de esta enfermedad es frecuente que el médico no la conozca y considere el tratamiento con antihistamínicos, corticoides y adrenalina o una consulta con el Especialista en Cirugía. El enfermo tiene que explicar su enfermedad y llevar consigo la indicación de tratamiento. Son habituales el descreimiento en el diagnóstico por el especialista de emergencias, los malos ratos para los pacientes y la resistencia del médico a administrar drogas que no maneja corrientemente.

CONCLUSIONES

La bibliografía refiere al AEH como una enfermedad rara, como todas las IDP, pero lo que realmente sucede es que están subregistradas; en la Provincia de Villa Clara se aprecia una alta incidencia pues hay varias familias con el padecimiento. Esta enfermedad no debe confundirse con el diagnóstico de un edema de origen anafiláctico porque, aunque los síntomas pueden ser similares, el manejo es muy diferente. Aunado al tratamiento farmacológico, siempre deberá considerarse la educación al paciente y a sus familiares con la finalidad de identificar oportunamente situaciones de riesgo y complicaciones que son potencialmente fatales, por lo que requieren atención de urgencia. Algunos profesionales tienen desconocimiento de la enfermedad y no hay acceso a los tratamientos. La enfermedad es más dura en las mujeres debido a que varía mucho con las hormonas, la menstruación y el embarazo. Esta enfermedad puede limitar el transcurso normal de la vida de quienes la padecen y requerir de cuidados especiales y tiene un alto costo personal, social y terapéutico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración especial de Claudia García Fernández -estudiante de 6to año, carrera de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz"- en la realización de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015]; 33(6):1078-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657403>
2. Velasco Medina AA, Cortés Morales G, Barreto Sosa A, Velázquez-Sámano G. Fisiopatología y avances en el tratamiento del angioedema hereditario. *Rev Alergia Mex* [Internet]. 2011 [citado 12 Abr 2015]; 58(2):112-119. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=80627&id_seccion=66&id_ejemplar=7970&id_revista=12

3. Vives Toledo R, Sorlí Guerola JV, Sierra Santosa L, García Ribes M. Angioedema hereditario. Rev Clín Med Fam [Internet]. 2015 [citado 12 Abr 2015]; 8(1): 62-65. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1696/169639635008.pdf>
4. Osorio HE, Rodríguez JA. Angioedema hereditario. Acta Med Colomb [Internet]. 2012 [citado 20 Jul 2014]; 37(1): 34-37. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1631/163124295007.pdf>
5. Atkinson JP, Cicardi M, Zuraw B. Hereditary angioedema: pathogenesis and diagnosis. UptoDate [base de datos en Internet]. 2014 Oct 20. Disponible en: <https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&q=Atkinson+JP%2C+Cicardi+M%2C+Zuraw+B.+Hereditary+angioedema%3A+pathogenesis+and+diagnosis&btnG=&lr>
6. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. Lancet [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 379(9814): 474-481. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611609355>
7. Zanichelli A, Arcoleo F, Pina Barca M, Borelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2015 [citado 12 Abr 2016]; 10: 11. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0233-x>
8. Farkas H, Csuka D, Gács J, Cazaller I, Zotter Z, Füst G, et al. Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Clin Immunol [Internet]. 2011 [citado 12 Abr 2015]; 141(1): 58-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636327>
9. Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015]; 34(3): 261-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23676575>
10. Ferrari Acosta MG, Amoroso Cosimini LE. Evaluación perioperatoria de una paciente con un angioedema grave para una cirugía de coordinación. Anest Analg Reanim [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015]; 26(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732013000100008
11. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, Moldovan D, Zuraw B, Cicardi M, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. Am J Med [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 125(9): 937.e17-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748405>
12. Bonnaud I, Rouaud V, Guyot M, Debais S, Saudeau D, De Toffol B, et al. Exceptional stroke-like episodes in a patient with type I autosomal angioedema. Neurology [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 78(8): 598-599. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/78/8/598.short>
13. Kessel A, Peri R, Perricone R, Guarino MD, Vadasz Z, Novak R, et al. The autoreactivity of B cells in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Clin Exp Immunol [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 167(3): 422-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374274/>
14. Rodrigues Miranda A, Fusel de Ue AP, Vilarinho Sabbag DV, Furlani WJ, De Souza PK, et al. Angioedema hereditário tipo III (estrógeno-dependente): relato de três casos e revisão da literatura. An Bras Dermatol [Internet]. 2013 [citado 2 May 2016]; 88(4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000400578
15. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J [Internet]. 2012 [citado 2 May 2016]; 5(12): 182-99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282420>
16. Hemperly SE, Agarwal NS, Xu YY, Zhi YX, Craig TJ. Recent advances in the management of hereditary angioedema. J Am Osteopath Assoc [Internet]. 2013

- [citado 12 Abr 2015];113(7):546-555. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843378>
17. Johnston DT, Lode H. Progress with management of hereditary angioedema. *MMW Fortschr Med* [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015];155 (Supl1):1-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23678665>
 18. 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* [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015];37(6):521-529. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n6/12articuloespecial02.pdf>
 19. Johnston DT. Diagnosis and management of hereditary angioedema. *J Am Osteopath Assoc* [Internet]. 2011 [citado 12 Nov 2016];111(1):28-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258014>
 20. Delves PJ. Hereditary and acquired angioedema. *Manual Merck* [Internet]. 2016 [citado 12 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic,-autoimmune,-and-other-hypersensitivity-disorders/hereditary-and-acquired-angioedema>
 21. Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med* [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015];5(1):39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23131076>
 22. Dreskin SC. Urticaria and angioedema. En: Goldman L, Schafer AI, editores. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
 23. Parish LC. Hereditary angioedema: diagnosis and management-a perspective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 [citado 12 Abr 2015];65(4):843-850. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550133>
 24. Pérez Alonso AJ, Del Olmo Rivas C, Ruiz García VM, Pérez Ramón JA, Jiménez Ríos JA. Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. *Cir Esp* [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015];90(4): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-angioedema-hereditario-causa-rara-dolor-S0009739X11001540?redirectNew=true>
 25. Salas-Lozano NG, Meza-Cardona J, González-Fernández C, Pineda-Figueroa L, De Ariño-Suárez M. Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. *Cir Cir* [Internet]. 2014 [citado 12 Abr 2015];82(5):563-566. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/662/66231760013.pdf>
 26. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015];24(4):353-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410711>
 27. Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, et al. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015];13:123. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23915279>
 28. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [citado 19 Mar 2015];130(3):692-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841766>
 29. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [citado 29 Sept 2015];129(2):308-320. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2811%2901830-6/pdf>

30. Di Marco PM. Angioedema hereditario [tesis]. [Internet]. Argentina: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina; 2012 [citado 20 Abr 2016]. Disponible en: http://www.aaiba.org.ar/links/Monografias_Angioedema_DiMarco.pdf
31. Malbrán A, Fernández Romero DS, Menéndez A. Angioedema hereditario. Guía de tratamiento. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2012 [citado 29 Sept 2015]; 72(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200006
32. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1- inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 67(2): 147-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126399>
33. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015]; 161(Supl 1):3-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689238>
34. Zuraw BL, Banerji A, Bemstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2013 [citado 2 Sept Abr 2015]; 1(5):458-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565617>
35. Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández Romero DS. Angioedema hereditario. Tratamiento del ataque agudo en la Argentina. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2014 [citado 2 Sept Abr 2015]; 74(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000300003
36. Riedl MA. Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015]; 33(4):471-85. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176212
37. Bernstein JA, Moellman JJ. Progress in the emergency management of hereditary angioedema: focus on new treatment options in the United States. Postgrad Med [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 124(3):91-100. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691903>
38. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2014 [citado 12 Abr 2016]; 112(2):163-169. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468257>
39. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, et al. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. Adv Ther [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015]; 29(10):913-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054691>
40. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Reshef A, et al. Results from FAST-3: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 [citado 2 Sept Abr 2015]; 127(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2811%2900040-6/pdf>
41. Lumry WR, Bernstein JA, Li HH, Macginnitie AJ, Riedl M, Soteres DF, et al. Efficacy and safety of ecallantide in treatment of recurrent attacks of hereditary

- angioedema: open-label continuation study. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2013 [citado 16 Ene 2016]; 34(2): 155-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23484891>
42. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2011 [citado 12 Abr 2015]; 107(6): 529-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123383>
43. Riedl M, Longhurst H, Fabien V, Lumry WR, Maurer M. Icatibant for the treatment of non-laryngeal hereditary angioedema attacks: comparison of outcomes from a controlled phase III trial and a real-world setting. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111(5): 48.
44. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PLoS ONE [Internet]. 2013 [citado 29 Nov 2015]; 8(2): e53773. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390491>

Recibido: 16-5-2016

Aprobado: 16-8-2016

Lay Salazar Torres. Policlínico "Chiqui Gómez Lubián". Calle A e/ Materno y Río. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42271545
layst@infomed.sld.cu