

## Angioedema hereditario y embarazo

### Hereditary angioedema and pregnancy

Juan Antonio Suárez González, Juan Carlos Ojeda Blanco, Mario Gutiérrez Machado

Hospital Provincial Docente Ginecobstétrico Mariana Grajales, Santa Clara, Villa Clara

---

#### RESUMEN

El angioedema hereditario es una enfermedad genética rara que se presenta en uno de cada 50 000 individuos, caracterizada por episodios de edema subcutáneo y submucoso. Las alteraciones hormonales pueden desencadenar una crisis y el embarazo afecta el número de los ataques. Se presentan dos casos clínicos de embarazadas con antecedentes personales de angioedema hereditario que presentaron crisis durante la gestación, el parto y el puerperio; las cuales evolucionaron de forma satisfactoria. Se realizó una revisión del tema.

**Palabras clave:** embarazo; enfermedad; genética.

---

#### ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare genetic disease presenting in one out of every 50 000 individuals. The condition is characterized by episodes of subcutaneous and submucosal edema. Hormonal alterations may trigger a crisis and pregnancy affects the number of seizures. Two clinical cases are presented of pregnant women with a personal history of hereditary angioedema who had crises during pregnancy, delivery and puerperium, followed by satisfactory evolution. A review was conducted about the topic.

**Key words:** pregnancy; disease; genetic.

## INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario es una hinchazón, similar a la urticaria, pero que se presenta bajo la piel en lugar de darse en la superficie. Es una enfermedad genética rara que se presenta en uno de cada 50 000 individuos. Es una enfermedad transmitida con un patrón autosómico dominante, caracterizada por la presencia de angioedema recurrente y ocasionada por un defecto de la enzima conocida como inhibidor de C1. Lo causa la deficiencia del factor inhibidor de esterasa de la fracción 1 del complemento (C1-INH) que regula el sistema inmunológico y de la coagulación. Se produce una activación incontrolada de la vía clásica del complemento.<sup>1</sup> El mediador principal involucrado en el desarrollo del angioedema es la bradisinina. Se han descrito tres tipos de la enfermedad: el primero, atribuido a una disminución en la cantidad de la enzima; el segundo, por un defecto en la función de la misma y el tercero, en el que el defecto se localiza a nivel del gen del Factor xii de la coagulación. Es común la presencia de angioedema recurrente de localización periférica, intestinal o laríngea; esta última representa un riesgo para la vida.

Cuando las lesiones no sólo afectan a la capa más superficial de la piel (epidermis), sino que también comprometen a la dermis o dermis profunda, puede tratarse de lo que se denomina angioedema, y que consiste en una hinchazón de zonas laxas de la piel como labios o párpados. Esta hinchazón puede ser tan intensa que produzca una deformación completa de la zona donde aparece.

Se caracteriza por episodios de edema subcutáneo y submucoso, especialmente en manos, pies, cara y vías respiratorias. Son autolimitados entre 12 y 72 h, no son dolorosos ni están asociados a urticaria. Pueden presentarse pródromos, como prurito leve, engrosamiento cutáneo o exantema. Algunos sujetos experimentan episodios de intenso dolor abdominal, náuseas y vómitos causados por un edema de la pared intestinal y que pueden simular un abdomen agudo. Sin tratamiento, la letalidad es del 20 al 30 % y la causa es el edema laríngeo.<sup>2</sup>

Se transmite de manera autosómica dominante (cromosoma 11). Las mutaciones de novo ocurren en menos del 25 % de los casos. Hay varios tipos:

- Tipo I (85 %): disminución o ausencia del C1-INH.
- Tipo II (15 %): síntesis cuantitativamente normal de una proteína disfuncional.

Existe un tercer tipo descrito recientemente, que se transmite por el cromosoma X y que es indistinguible clínicamente de los tipos anteriores.<sup>3</sup>

El diagnóstico de sospecha ante un sujeto con ataques episódicos de angioedema se realiza midiendo la concentración de la fracción 4 del complemento, disminuida al menos un 30 %. La confirmación se obtiene con la concentración o la funcionalidad de C1-INH.

El angioedema hereditario es una enfermedad poco tratada en las publicaciones obstétricas. Las alteraciones hormonales pueden desencadenar una crisis y el embarazo afecta al número de los ataques.

El conocimiento del diagnóstico y del tratamiento es imprescindible, pues el angioedema hereditario no responde al tratamiento habitual del edema de tipo alérgico (adrenalina, antihistamínicos o esteroides), puede afectar a la glotis y causar la muerte.

A pesar de su poca frecuencia; en este año se han presentado dos casos de forma consecutiva en nuestro servicio, por lo que se ha decidido divulgar la evolución clínica y obstétrica de ambos casos para su mejor conocimiento y manejo. El objetivo del trabajo es presentar dos casos clínicos de embarazadas con antecedentes personales de angioedema hereditario.

## PRESENTACIONES DE CASOS

### CASO 1

Gestante de 26 años, con antecedentes de angioedema hereditario desde los 4 años de edad. Ha presentado varias crisis y ha resuelto con tratamientos médicos. Tiene antecedentes patológicos familiares del padre con angioedema hereditario.

Antecedentes obstétricos de tres gestaciones y dos abortos provocados, en esta oportunidad ingresa con el diagnóstico de angioedema hereditario y embarazo a término.

En la atención prenatal ha evolucionado de forma satisfactoria, no ha presentado crisis y ha permanecido ingresada en el hogar materno con seguimiento conjunto por obstetricia, medicina interna y alergia.

En su estadía hospitalaria presenta una crisis durante el embarazo con prurito generalizado y enrojecimiento en áreas del abdomen y miembros superiores que requirió tratamiento médico.

En la semana 41 del embarazo se discute en colectivo y se decide inducir el parto con seguimiento extremo. En la evolución durante la inducción del parto, se mantuvo con bienestar fetal y sin lograr modificaciones cervicales por lo que luego de 18 horas se interpreta como un fallo de inducción y se decide interrumpir la gestación por vía alta. Se realizó cesárea segmentaria acciforme con la extracción de un recién nacido masculino de 3600 gramos con buen apgar y evolución normal.

En la evolución del puerperio presentó una ingurgitación mamaria y dos crisis de edemas y prurito marcado que resolvió con tratamiento médico. Tuvo una estadía de 24 días, egresa con evolución normal.

### CASO 2

Gestante de 21 años, con antecedentes de angioedema hereditario desde pequeña, que ha presentado varias crisis de edemas en manos y de dolor abdominal mensuales o cada quince días acompañadas de vómitos frecuentes. Esta paciente tiene antecedentes patológicos familiares de padre y un hermano con angioedema hereditario.

Los antecedentes obstétricos solo refieren esta gestación, que durante la atención prenatal evoluciona con dos crisis de edemas localizadas en las manos sin otras complicaciones. Se mantiene con evolución normal y cuando tiene una edad gestacional de 36,6 semanas presenta una rotura prematura de membranas con líquido amniótico. Evoluciona hasta comenzar trabajo de parto y posteriormente, se diagnostica una detención del trabajo de parto por una desproporción céfalo

pélvica. Se decide interrumpir la gestación por vía alta extrayendo un recién nacido femenino de 2600 gramos con buen apgar y evolución normal.

En el curso del trabajo de parto se diagnostica un edema laríngeo con ronquera marcada que no fue necesario otro manejo que el habitual.

En la evolución del puerperio, presentó una evolución normal y una crisis de edemas en las manos y en los lugares de venipuntura.

## DISCUSIÓN

La ansiedad, las infecciones, los traumatismos, la cirugía y las alteraciones hormonales (menstruación, anticonceptivos, entre otros) son desencadenantes de angioedema. Hay estudios que advierten un incremento en la frecuencia de los ataques durante el embarazo, pero la mayoría de los autores señalan una disminución. El uso de anticonceptivos estrogénico y el tratamiento hormonal sustitutivo están contraindicados, así como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ya que estos aumentan la frecuencia y la gravedad de los episodios.<sup>1,4-6</sup>

El parto es un factor desencadenante de las crisis y todos los procesos asociados al parto también redundan en la evolución de estos casos.

Las zonas más afectadas son la cara, brazos, piernas, manos, pies y abdomen.<sup>1</sup> Puede presentarse en una región corporal, para luego migrar a otra antes de resolverse o incluso, afectar múltiples sitios al mismo tiempo. Es importante mencionar que la ausencia de urticaria es una característica de esta enfermedad.<sup>7-9</sup>

Más de 90 % de los pacientes presenta un episodio abdominal en alguna ocasión.<sup>10</sup> El dolor abdominal es intenso, acompañado de diarrea (41 %), náusea y vómito (71 %). 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.<sup>11-14</sup> Si afecta el aparato digestivo representa un reto diagnóstico ya que un tercio de los pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos innecesarios, sobre todo en quienes no se ha realizado el diagnóstico de la enfermedad.<sup>15</sup>

El edema laríngeo representa un riesgo para la vida del paciente.<sup>16</sup> Sin embargo, 50 % de los pacientes presentan un episodio de este tipo alguna vez en su vida. Se reporta que 30 % de las muertes en pacientes con angioedema hereditario se deben a edema laríngeo y asfixia.<sup>1,9</sup>

Durante el embarazo están contraindicados los andrógenos atenuados.<sup>17-20</sup> Se recomienda el uso de antifibrinolíticos, dado que no se ha demostrado algún efecto teratógeno. También se recomienda el uso de analgesia regional, a diferencia de la general en la que se requiere de la intubación. Se ha recomendado el concentrado del inhibidor C1 derivado del plasma humano Berinert P sin relacionarse con efectos adversos. Hay tres áreas de tratamiento:<sup>7</sup>

### **Crisis o Ataques**

El objetivo es detener lo más rápidamente posible el avance del edema, lo cual puede salvarle la vida a la paciente en el caso de afectación de las vías respiratorias superiores; evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y duración de los síntomas y evitar su impacto emocional negativo.

No es necesario tratar el edema localizado en las extremidades, pero es fundamental tratar el edema laríngeo. De elección, el concentrado de C1-INH reduce el angioedema en 30 min.

Se dispone de Berinert ®. Se administran de 1 000 a 2 000 U por vía intravenosa. Se presenta en bulbos de 500 U utilizados por vía endovenosa a pasar entre 3 y 5 minutos, que actual en menos de una hora. La infusión lleva a un aumento en los niveles plasmáticos de este 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 20 u/kg de peso, de 500-1500 U en emergencias.

Se ha descrito su uso durante el embarazo, la lactancia y en niños pequeños, documentando la eficacia y seguridad en estos grupos. Los datos disponibles no sugieren problemas de seguridad, aunque se han descrito reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en unos pocos pacientes.<sup>13</sup>

Se utiliza en la embarazada si presenta una crisis importante de dolor abdominal o edema laríngeo o de la glotis.

El parto es un factor desencadenante,<sup>10,15,19</sup> si es necesario realizar una operación cesárea se administra una hora antes, una infusión endovenosa de dos bulbos (1000 U) del Berinert P; a las 72 horas del parto o cirugía se administra un bulbo (500 U) y otro bulbo 72 horas después.

También pueden utilizarse los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o el ácido épsilon aminocaproico pues alivia la crisis.

### **Tratamiento con ácido tranexámico**

Ácido tranexámico: ampollitas bebibles o tabletas de 500 mgs.

Adultos de 1-1,5 por vía oral dos o tres veces al día (2 tabletas o 2 ampollitas cada 8 horas después cada 12 horas).

Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente que contiene igualmente C1-INH. Sin embargo, se han descrito empeoramiento del cuadro con este tratamiento porque aporta igualmente C2 y C4. No se considera un sustituto del C1-INR. En el edema intestinal se añade tratamiento analgésico intenso y reposición de líquidos.

### **Profilaxis a corto plazo**

Ante procedimientos médicos o quirúrgicos que requieran anestesia, deben administrarse andrógenos en dosis diaria elevada una semana antes y una semana después, aunque están contraindicada en niños y embarazada. Si no se dispone de tiempo, debe utilizarse C1-INH por vía intravenosa en los 30 a 60 min previos. Si no se dispone de éste, puede usarse plasma fresco congelado el día previo e

inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico. Se aconseja anestesia regional para evitar el trauma laríngeo que supone la intubación.<sup>8</sup>

### Prevención a largo plazo

En aquellas personas que tienen más de un ataque al mes o que han presentado un episodio de edema de glotis deben utilizarse andrógenos atenuados (Danazol de 50 a 300mg/día, estanozolol de 1 a 4mg/día, oxandrolona). Los antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico de 8 a 10mg/día y ácido tranexámico) son menos eficaces.

Durante el embarazo, están contraindicados los andrógenos por la potencial virilización de un feto femenino. Es aconsejable suspenderlos un mes antes de la concepción. Pueden utilizarse antifibrinolíticos, que atraviesan la placenta pero no son teratogénicos. En las cesáreas debe utilizarse profilaxis con C1-INH. En el caso de un parto no complicado no se requiere, pero ha de tenerse en cuenta que el puerperio es el período de mayor riesgo. El ataque agudo en el embarazo y en el puerperio debe tratarse como fuera del embarazo.<sup>9</sup>

Se concluye que el angioedema hereditario es una entidad poco frecuente que puede afectar a mujeres que durante el embarazo requieren una atención especializada en conjunto con medicina interna, alergia e inmunología. Hay elementos diagnósticos y terapéuticos que no son de utilización cotidiana y es necesario su conocimiento para mejor manejo de los mismos. En los dos casos presentados no se presentaron complicaciones asociadas al angioedema hereditario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zuraw BL. The pathophysiology of Hereditary Angioedema. WAO Journal. 2010; 3: S25-S28.
2. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1 inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med. 2009; 15: 69-78.
3. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104: 193-204.
4. Cicardi M, Zanichelli A. Angioedema due to C1 inhibitor deficiency in 2010. Intern Emerg Med. 2010; 5: 481-6.
5. Kaplan A. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 918-25.
6. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100(Suppl 2): S13-S18.
7. Szema AM, Paz G, Merriam L. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2009; 30: 338-42.

8. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:153-61.
9. Banerji A, Sloane D, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(Suppl 2):S19-S22.
10. Zuraw BL. HAE therapies: past present and future. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:23-30.
11. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(Suppl 2):S41-S46.
12. Frank M. Recombinant and plasma-purified human C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema. *WAO Journal.* 2010;3:S29-S33.
13. Christiansen SC, Zuraw BL. Update on therapeutic developments for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:500-5.
14. Banerji A. Current treatment of hereditary angioedema: An update on clinical studies. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:398-406.
15. Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(Suppl 2):S23-S29.
16. Riedl M. Hereditary angioedema therapy: Kallikrein inhibition and bradykinin receptor antagonism. *WAO Journal.* 2010;3:S34-S38.
17. Eidelman FJ. Hereditary angioedema: New therapeutic options for a potentially deadly disorder. *BMC Blood Disord.* 2010;10:3-9.
18. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:17-20.
19. Ebo DG, Verweij MM, De Knop KJ. Hereditary angioedema in childhood. *Pediatr Drugs.* 2010;12:257-68.
20. Calvo CRA, García López JE, Herrero-Morín JD. Angioedema hereditario en pediatría. *Bol Pediatr.* 2009;49:16-23.

Recibido: 11 febrero 2016.

Aprobado: 3 mayo 2016.

*Juan Antonio Suárez González.* Hospital Provincial Docente Ginecobstétrico "Mariana Grajales". Santa Clara, Villa Clara. Correo electrónico: [jasuarez@hmmg.vcl.sld.cu](mailto:jasuarez@hmmg.vcl.sld.cu)

---