

Angioedema hereditario

Hereditary angioedema

Catalino R. Ustariz García

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El angioedema hereditario es una enfermedad poco frecuente, con herencia autosómica dominante que se caracteriza por presentar edemas en piel y en la mucosa de diferentes órganos, fundamentalmente el tubo digestivo y el aparato respiratorio. Las manifestaciones clínicas pueden ser ligeras o graves, en dependencia de su intensidad y localización. Las formas más graves son el edema de la glotis y del tubo digestivo, que llegan a ocasionar síntomas como deshidratación intensa y dolor abdominal, el que puede confundirse con un abdomen agudo y llevar a una intervención quirúrgica innecesaria. El edema se caracteriza por no ser pruriginoso, no presentar aumento de la temperatura, no dejar *godet* al presionarlo y generalmente existen antecedentes familiares. No tiene predilección por sexo, ni por el color de la piel. Para su diagnóstico es necesario hacer un interrogatorio minucioso y exámenes complementarios del sistema complemento. Se han descrito dos formas clásicas denominadas angioedema hereditario tipo I y tipo II, el primero es el más frecuente. Recientemente se ha descrito el tipo III que se presenta solo en mujeres, sin alteración cuantitativa o cualitativa de C1-inhibidor y se asocia con el consumo de medicamentos o anticonceptivos orales que contienen estrógenos. El tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de andrógenos atenuados o de los antifibrinolíticos, así como evitar los factores de riesgo en caso de que estos se conozcan. En los casos que presenten cuadros agudos se puede utilizar el plasma fresco congelado y un concentrado purificado de C1- inhibidor (Berinert-500) de uso endovenoso y de respuesta rápida; aunque sin ser muy efectiva se puede usar la epinefrina subcutánea. Los esteroides y los antihistamínicos no tienen ninguna efectividad en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: angioedema, edema angioneurótico, C1-inhibidor, sistema del complemento.

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare disease with autosomal dominant inheritance that is characterized by edema in skin and mucosa of various organs, mainly gastrointestinal tract and the respiratory system. Clinical manifestations may be mild or severe, depending on their location and intensity. The most severe forms are edema of the glottis, and the edema of gastrointestinal tract which can cause severe dehydration and abdominal pain that can be confused with an acute abdomen and unnecessary surgery. The edema is characterized by not being itchy, no temperature rise, non-marking when pressed and usually have a family history. No predilection for sex, or skin color. Its diagnosis is necessary to make a thorough examination and additional tests of the complement system. They described two classic forms called HAE type I and type II, type I is the most common. Recently it described the type III that occurs only in females, without quantitative or qualitative alteration of C1 inhibitor and is associated with the consumption of drugs or oral contraceptives containing estrogen. The treatment is based primarily on the use of attenuated androgens or antifibrinolytic and avoiding risk factors if they are known. In cases of acute conditions present you can use fresh frozen plasma and purified C1 inhibitor concentrate (Berinert-500) for intravenous use and rapid response; but the use of subcutaneous epinephrine may not be very effective. Steroids and antihistamines have no effectiveness when used in these patients.

Keywords: angioedema, angioneurotic edema, c1-inhibitor, complement system.

INTRODUCCIÓN

El angioedema se caracteriza por un proceso inflamatorio agudo que puede afectar cualquier parte del organismo. Su presentación más frecuente es la ocasionada por la exposición a diferentes alérgenos exógenos y a determinadas condiciones ambientales. La forma hereditaria conocida como angioedema hereditario (AEH) o edema angioneurótico familiar, es una enfermedad genética, hereditaria, poco frecuente, que se presenta en ambos sexos con igual frecuencia y no existen diferencias por el color de la piel. Generalmente, existen antecedentes familiares de angiodema, aunque se plantea que el 25 % de los casos carece de ellos y son *de novo* por alteraciones genéticas puntuales ¹.

Estas formas hereditarias de angioedema se producen por un defecto en el gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 11 que codifica las proteínas del componente del sistema complemento denominado C1-inhibidor (C1-inh), cuya función es controlar la activación del sistema complemento. El defecto de esta proteína produce la activación incontrolada de este sistema lo que origina las manifestaciones clínicas que caracterizan a esta enfermedad.

El defecto de las proteínas de C1-inhibidor puede ser cualitativo o cuantitativo, y de acuerdo al déficit existente podría clasificarse el AEH en tipo I cuando el déficit es cuantitativo y en tipo II cuando el defecto es cualitativo. El primero es el más frecuente y está presente en el 80-85 % de los casos. Las manifestaciones clínicas no difieren en ambos tipos.

Recientemente se ha descrito el AEH tipo III caracterizado por tener valores normales de las proteínas del sistema complemento, solo se ha observado en mujeres, se asocia a la administración de estrógenos y está ligada al cromosoma X. Aunque el cuadro clínico no se diferencia al de los tipos I y II, se ha planteado que no existe ninguna alteración del C1-inhibidor y que no tiene ninguna relación con los tipos clásicos, por lo que se ha denominado angioedema ligado al cromosoma X. No se conocen exactamente las alteraciones genéticas que pudieran existir para la presentación de esta forma clínica de angioedema ^{2,3}.

Para llegar al diagnóstico de AEH se debe realizar un minucioso interrogatorio y examen físico, que definiría qué pacientes con angioedema se clasifican como posibles enfermos y realizarle los complementarios necesarios para su diagnóstico definitivo. Se indicará cuantificación de C1-inh, C2 y C4; así como la determinación de la actividad funcional de las proteínas C1-inh en los casos excluidos del diagnóstico de AEH tipo I. Para hacer el diagnóstico de AEH tipo II, en caso de replantearse la posibilidad de angioedema adquirido (AEA), es necesario cuantificar C1q, ya que este se encuentra alterado solo en estos casos. Los pacientes con AEH requieren un seguimiento permanente por personal médico especializado en su atención.

El tratamiento hay que definirlo de acuerdo al estado clínico del paciente. En la fase crónica de la enfermedad, es decir en la intercrisis, es necesario conocer si el paciente utiliza o no medicamentos profilácticos para evitar las crisis. En la fase de profilaxis el tratamiento base fundamentalmente es el uso de andrógenos atenuados como son el Danazol o el Stazonolol y los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el épsilon aminocaproico, todos por la vía oral. Las dosis utilizadas y los esquemas de administración se establecerán individualmente, de acuerdo a las características de cada uno de ellos. En el caso de los ataques agudos, es necesario individualizar y personalizar cada caso, así como definir el uso de uno u otro medicamento de acuerdo a la intensidad y localización del angioedema. Si las manifestaciones clínicas son ligeras pueden utilizarse en dosis de ataque los andrógenos y los antifibrinolíticos, además del plasma fresco congelado; en los casos graves se requiere del uso del C1-inhibidor plasmático, comercializado con el nombre de Berinert-500. La epinefrina subcutánea en dosis dividida, puede ser utilizada, pero su efecto es escaso.

Los esteroides y los antihistamínicos no son útiles en estos pacientes. Actualmente la literatura plantea que se trabaja en la utilización de nuevos medicamentos pero todavía no están en el mercado ^{4,5}.

Por lo complejo de su diagnóstico y tratamiento resulta de utilidad realizar una revisión de los principales aspectos clínicos, diagnósticos y del tratamiento de esta entidad.

ANGIOEDEMA: CLASIFICACIÓN

El término angioedema se utiliza para designar la presencia de edema en la dermis, el tejido celular subcutáneo o la submucosa, debido a un incremento transitorio de la permeabilidad endotelial en los capilares profundos y de las capas submucosas. Las causas que inducen la presencia de estas manifestaciones se deben con mayor

frecuencia a una respuesta del organismo a alérgenos que pueden ser exógenos o ambientales. En un menor número de casos existe una alteración hereditaria en algunas proteínas del sistema complemento que conducen a la presentación del angioedema que se conoce como AEH. El AEH se caracteriza por presentar edema difuso con hinchazón limitada, no dolorosa, que no deja godet al presionarse, no es pruriginosa, no tiene aumento de la temperatura, es recurrente y además de la piel, puede afectar el tracto respiratorio y el tubo digestivo ¹⁻⁴.

Según sus antecedentes hereditarios el angioedema puede clasificarse en⁵

I. Angioedema familiar:

1. Angioedema hereditario:

- a) Tipo I
- b) Tipo II
- c) Tipo III

II. Angioedema adquirido:

- 1. Causas alérgicas.
- 2. Sustancias liberadoras de histamina.
- 3. Estimulación física.
- 4. Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA).
- 5. Enfermedades por inmunocomplejos.
- 6. Déficit adquirido de C1-inhibidor.

Tipo I: Enfermedades proliferativas u otras enfermedades sistémicas.

Tipo II: Anticuerpos anti C-1 inhibidor:

- a) Angioedema episódico con hipereosinofilia.
- b) Déficit de carboxipeptidasa-N.
- c) Déficit del inactivador de C3b.
- d) Angioedema idiopático.

SISTEMA DE COMPLEMENTO. C1-INHIBIDOR

El sistema complemento está constituido por al menos 20 proteínas plasmáticas, química e inmunológicamente distintas, capaces de actuar de manera recíproca, una con otra, con anticuerpos y con las membranas celulares. Las proteínas de este sistema se encuentran normalmente en la circulación como moléculas precursoras

inactivas. Cada componente debe ser activado sucesivamente, para que progrese la reacción del sistema. Su activación se produce por dos vías, que son mecanismos paralelos pero totalmente independientes que conducen a su activación final, estas se denominan: vía clásica y vía alternativa o de la properdina. La vía clásica puede ser activada por complejos antígeno-anticuerpo, o inmunoglobulinas agregadas. La fragmentación de varias de las proteínas del complemento lleva a la formación de péptidos que desencadenan incremento en la permeabilidad capilar, vasodilatación y acúmulo de células en el foco inflamatorio. Para evitar la fragmentación de dichas proteínas existen moléculas reguladoras como el C1-inh, que inactiva a los componentes C1r y C1s del complemento y a otros factores proinflamatorios; al no existir la acción del C1-inh se produce una activación incontrolada del resto del sistema complemento con la producción de angioedema⁶⁻¹⁰.

El C1-inh es sintetizado principalmente por los hepatocitos y los monocitos sanguíneos periféricos, también sintetizan cantidades significativas los fibroblastos de la piel, las células del endotelio umbilical y los megacariocitos, pero su contribución total en circunstancias fisiológicas *in vivo* es desconocida; las citocinas como el interferón gamma puede estimular la síntesis de C1-inh en estas células *in vitro*¹¹. Esta acción, fue potenciada por la presencia de otra citocina antiinflamatoria denominada interleucina 1 (IL-1), la que por sí misma no tiene efecto en la síntesis o secreción del C1-inh. Así, la síntesis del C1-inh *in vivo* puede ser regulada, al menos en parte por estas citocinas^{12,13}. Su principal función en el humano incluye la prevención de la autoactivación del complejo C1 del complemento, la inactivación de los factores de la coagulación XIIa, XIIf y XIa, y directamente inhibe la calicreína¹⁴.

El gen del C1-inh está localizado en el brazo largo del cromosoma 11(11q12.1) que pertenece a la superfamilia de las proteínas inhibidoras de proteasa de serina (o serpinas). Las deleciones o inserciones grandes de ADN son responsables aproximadamente del 20 % de los casos de AEH y las restantes son debidas a mutaciones pequeñas o puntuales. Las mutaciones grandes parecen estar ubicadas en grupos de repeticiones de secuencia Alu particularmente en los intrones 4 y 6; las mutaciones pequeñas se han detectado en cualquier región del gen, aunque con mayor frecuencia en los exones 5, 6 y 8. El tipo de mutaciones y su distribución que ocurre en casos de AEH por mutaciones *de novo* es similar al de los casos familiares¹⁵⁻¹⁷.

En la variante genética del C1-inh tipo I (85 % de los casos) existe un gen C1-inhibidor normal y uno anormal o no expresado, lo que provoca que existan niveles sanguíneos bajos de C1-inh (5 al 30 % de lo normal); en el tipo II existe un gen normal y otro anormal expresado, que producen la síntesis de una proteína no funcional.

El tipo III ocurre solo en mujeres, debido a la administración de estrógenos o en el embarazo¹⁸. Esta variante fue descrita recientemente en un pequeño número de mujeres que presentaron manifestaciones clínicas semejantes a los tipos I y II, donde se incluyen algunos casos fallecidos por asfixia. En estos pacientes se ha relacionado la presencia de cuadros agudos con el uso de contraceptivos orales y muestran valores normales de C1-inh cuantitativo y cualitativo, así como de C4. En estos estudios se ha detallado que estos valores se mantienen con iguales características estando con crisis o asintomáticos. Se plantea, que pudieran considerarse como un déficit congénito de algunas enzimas como la convertora de angiotensinas (IECA), carboxipeptidasa-N, y la α 2-microglobulina o una disminución fenotípica en la función de estas enzimas. Otra posibilidad, es que estos individuos produzcan una sustancia desconocida actualmente, que no está regulada por el C1-inh y que es capaz de activar grandes cantidades de quininógeno de alto peso molecular y la producción de bradiquinina. Debido a que el C1-inh ejerce una acción inhibidora sobre la calicreína y los factores de la coagulación XIIa, XIIfyXIa, y como los niveles de C1-inhibidor son

normales en estos pacientes, el defecto fisiológico responsable de la producción de angioedema en ellos es probablemente la producción final de calicreina. Como este defecto se ha encontrado solo en mujeres, se sugiere que existe un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X, por lo que seríamás apropiado denominarlo angioedema ligado al cromosoma X ¹⁹.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El AEH es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante poco frecuente, ya que la mayoría de los autores consideran que su frecuencia está entre 1:10 000 y 1:50 000 habitantes ²⁰ Aunque muestra cierta predilección por el sexo femenino, su frecuencia no es mayor en uno u otro sexo, ni tampoco en un grupo étnico definido²¹.

En el 50 % de los casos las manifestaciones clínicas comienzan generalmente antes de los 10 años de edad, los síntomas pueden incrementarse en la pubertad y después se produce un incremento en la tercera década de la vida. En el 20 a 25 % de los pacientes con AEH no existe historia familiar^{22, 23}. Muchos ataques se encuentran relacionados con traumas, procedimientos médicos, estrés, menstruación, infecciones y el uso de anticonceptivos orales o de los IECA (enzima convertora de angiotensina), etc²⁴.

El cuadro clínico se caracteriza por edema difuso, que incluye la superficie de la piel y de los órganos sólidos o no, o en combinación. El edema cutáneo se caracteriza por inflamación recurrente sin urticaria, es decir no tiene habones, no es pruriginoso, ni doloroso y no tiene aumento de la temperatura. Los ataques de exacerbación ceden espontáneamente en 3 a 5 días. Además de la piel, puede afectarse el tracto gastrointestinal, genitourinario o las vías aéreas superiores.

Las complicaciones más graves son el edema de la glotis con asfixia y el shock hipovolémico por diarreas y vómitos. El cuadro de asfixia es muy variable, se puede presentar a los pocos minutos de haber comenzado las manifestaciones y hasta las 14 horas.

La inflamación es infrecuente antes de los tres años de edad y tiende a ocurrir más tarde que otros síntomas, frecuentemente empeora con la pubertad, con la utilización de anticonceptivos orales o con la terapia de remplazo hormonal que contenga estrógenos. La crisis no responde al tratamiento con antihistamínicos, adrenalina o glucocorticoides. Las manifestaciones digestivas se caracterizan por náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal que puede confundirse con el cólico infantil, la apendicitis aguda, el embarazo ectópico y otras formas de abdomen agudo, y pueden llegar a producir shock hipovolémico.

En las embarazadas normales existe una disminución fisiológica de los niveles de C1-inh sérico; sin embargo, se ha observado que la frecuencia de las crisis disminuye, hallazgo contradictorio, pero se ha demostrado que la cantidad total de C1-inh aumenta debido a que en el embarazo se produce un incremento del volumen plasmático total ²⁵⁻³⁰.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con AEH presenta angioedema laríngeo, además de exacerbación del angioedema cutáneo y dolor abdominal. Los pacientes con AEH raramente presentan angioedema cerebral, derrame pleural o síntomas relacionados con la hemostasia. Se ha reportado un incremento en la incidencia de

enfermedades autoinmunes (12 %), en pacientes con AEH, las más frecuentes han sido la artritis, la glomerulonefritis y las enfermedades óseas inflamatorias³¹⁻³⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AEH se apoya fundamentalmente en los antecedentes familiares, el cuadro clínico y los exámenes identificados internacionalmente. Los antecedentes familiares y el cuadro clínico han sido señalados en el desarrollo de esta revisión, por lo que solo se abordarán los complementarios necesarios para el diagnóstico de certeza de esta enfermedad y que se basan fundamentalmente en los estudios del sistema complemento e incluyen: cuantificación de C2, C4, C1- inh, y C1 q, así como la determinación actividad funcional de C1-inh. Ante un paciente que presenta angioedema, lo primero es definir si puede ser clasificado como posible AEH, descartando otras causas. En el paciente clasificado para el estudio de AEH se utilizará el siguiente algoritmo diagnóstico (Fig.):

I.-Cuantificación de C2, C4 y C1-inh

A. Todos los valores bajos.

1. Diagnóstico de AEH tipo II. Se sospecha AEA, se realiza cuantificación de C1q.

a. C1 q valor normal: AEH tipo I

b. C1 q valor bajo: altamente compatible con AEA (diagnóstico de AEA en 75 % de los casos).

B.- C4 normal o bajo y C1-inh normal.

1. Descartar AEH tipo II

a. Hacer actividad funcional de C1- inh y C1q.

C1- inh funcional disminuida y C1 q normal: diagnóstico de AEH tipo II.

C1- inh funcional disminuido y C1 q baja: diagnóstico de AEA (75 % de los pacientes con AEA)

C.- Valores normales de C1-inh, C2, C4, y función normal del C1-inh no descarta AEH tipo III, o angioedema por consumo de medicamentos IECA.

Ante una sospecha de AEH es necesario realizar cuantificación en el suero de las proteínas del sistema complemento C4 y C1-inh, si los niveles de ambas son bajos y no se sospecha AEA, el diagnóstico es compatible con AEH tipo I. Si el AEA es posible se requiere la cuantificación en el suero de C1 q, si los niveles son bajos el diagnóstico de AEA es altamente posible ya que el C1q está disminuido en el 75 % de los pacientes con AEA pero es normal en el AEH. Si el C 4 es normal o bajo y el C1- inh tiene niveles normales, pero existe la sospecha clínica, el AEH no es descartado, es necesario hacer estudios funcionales del C1-inh. Si la actividad funcional de C1-inh es baja con cuantificación de C1-inh normal o elevada y C1q normal, es compatible con AEH tipo II.

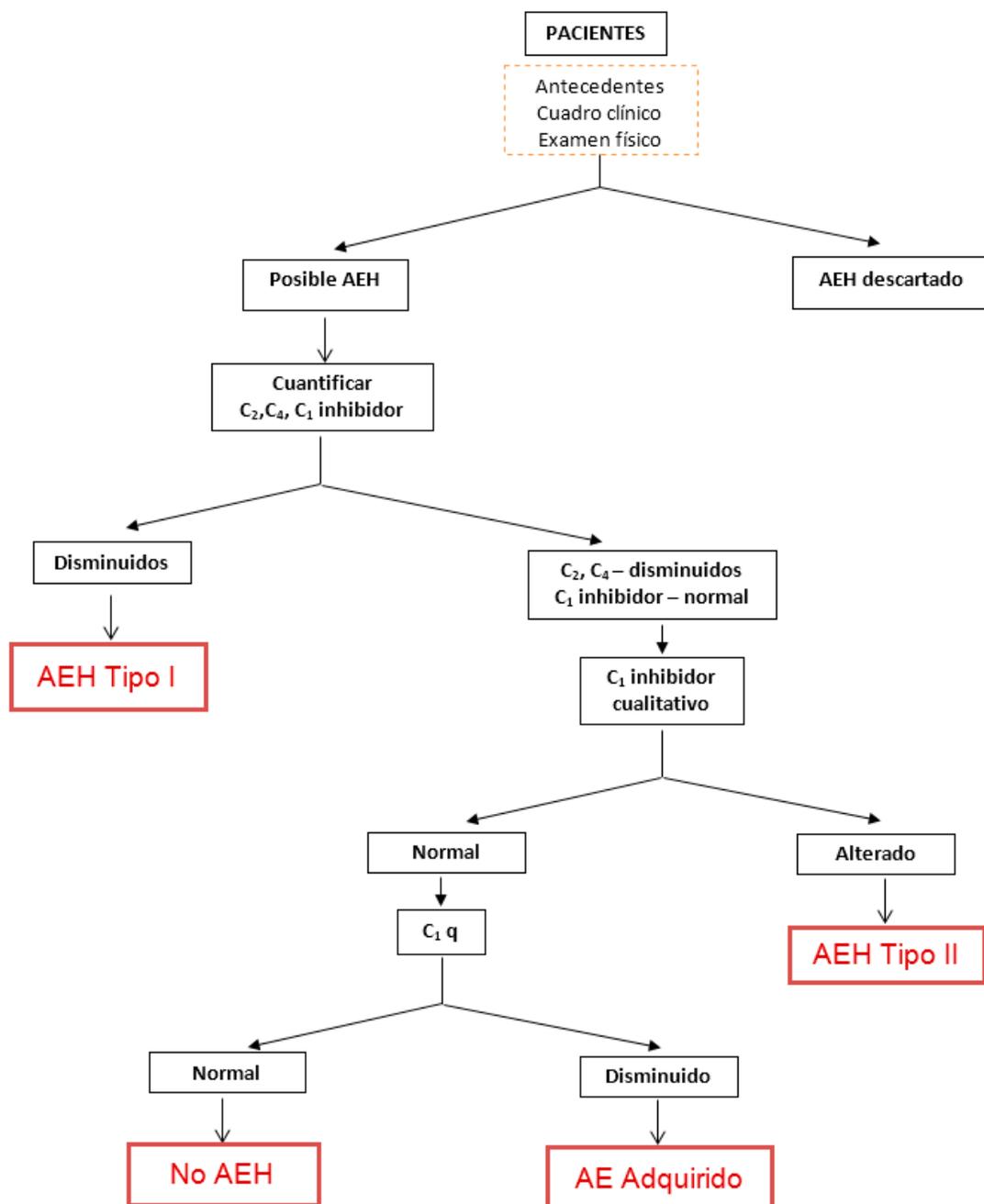


Fig. Propuesta de algoritmo diagnóstico para el angioedema hereditario.

Las pruebas deben repetirse al menos una vez más para confirmar el diagnóstico. Si los valores de C4 y los estudios funcionales de C1-inh son normales, pueden descartarse los diagnósticos de AEH tipo I y II. Sin embargo, estos hallazgos no excluyen el AEH tipo III o angioedema estrógeno dependiente, con niveles séricos de C1-inh y actividad funcional del C1-inh normales. Si los niveles de C4 y C1-inh son normales deben repetirse las pruebas en un ataque agudo.

Los estudios genéticos no son necesarios para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I y II ni para otros trastornos autosómicos dominantes similares. Aproximadamente en el 20 al 25 % de los pacientes pueden presentarse mutaciones *de novo*, por lo que no tienen antecedentes familiares³⁵. Además, se recomienda indicar otros complementarios que garanticen la atención integral de estos pacientes como son determinar el virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B, C y G, hemograma completo, estudio de la función hepática, análisis de orina, química sanguínea, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, ultrasonido de abdomen, etc.

TRATAMIENTO

De acuerdo a los tratamientos recibidos durante largos periodos de tiempo será necesario seguimiento médico desde el punto de vista clínico y de laboratorio. Recordar que los andrógenos atenuados y los antifibrinolíticos, pueden predisponer a la aterogénesis y a las alteraciones hepáticas. Algunos medicamentos no deben ser utilizados en estos pacientes, como son los anticonceptivos con estrógenos y los IECA^{21, 27, 39,40}.

Durante los brotes agudos de AEH los niveles de C2 y C4 están marcadamente disminuidos, y en ocasiones son indetectables, estos resultados confirman el diagnóstico de la enfermedad. Los valores de C4 persistentemente bajos se ven en la mayoría de los casos; sin embargo, los niveles de C2 pueden permanecer bajos en un menor número de pacientes. En algunos pacientes los niveles de C2 y C4 se normalizan en ausencia de síntomas. Es bueno señalar que no existe correlación entre la magnitud y frecuencia de los síntomas y la disminución de los niveles o de la actividad del C1-inh.

El tratamiento de los pacientes con AEH depende de la intensidad, localización y estado clínico del angioedema, ya que varía en dependencia de si se encuentra en fase crónica o de exacerbación de la enfermedad, de los antecedentes existentes, así como de la edad del paciente, también hay que considerar la posibilidad de tratamiento quirúrgico y el caso especial de las embarazadas. En la profilaxis de los ataques agudos en pacientes con AEH, se ha utilizado el tratamiento con andrógenos atenuados como el danazol (200-800 mg/d), stanozolol (2-12 mg/d) y la metiltetosterona (10-30 mg/d).

Los andrógenos incrementan en el suero el C1-inh, el C2 y el C4. Se ha sugerido por algunos autores, que aquellos pacientes que presentan edema de la glotis más de tres veces por año, utilicen la profilaxis permanentemente con andrógenos atenuados, ajustando la dosis menor de acuerdo a la evolución del paciente, puede utilizarse diariamente, 2 o 3 veces por semana, o con una frecuencia menor⁴¹.

En caso de cirugía, manipulación oral u otro evento traumático planificado es necesario usar danazol 600 u 800 mg/d, desde 10 días antes de la cirugía o la dosis equivalente de cualquier otro andrógeno. Las principales contraindicaciones en la terapia con andrógenos atenuados son: el embarazo, la lactancia, el cáncer de próstata y los niños pequeños. En pacientes que han utilizado el danazol por 10 años o más se ha reportado la posibilidad de padecer de adenoma o carcinoma hepatocelular^{42, 43}.

Los agentes antifibrinolíticos (inhibidores de la plasmina) han sido utilizados también en la profilaxis de las exacerbaciones en el AEH. El ácido tranexámico y el épsilon aminocaproico han sido utilizados, pero son menos efectivos que los andrógenos atenuados. En el caso de los niños estas drogas son utilizadas dadas las escasas reacciones adversas que presentan.

Se ha utilizado para la profilaxis de las exacerbaciones y en caso de producirse estas, seguir los mismos principios que con el uso de los andrógenos. En los eventos de exacerbación puede utilizarse también la administración de plasma fresco congelado a dosis de 10 mL/kg de peso corporal por dosis. Sin embargo, su uso ha sido discutido, ya que aporta también C2 y C4, substratos del C1q, lo que puede empeorar el angioedema⁴⁴.

Se ha planteado la posibilidad del uso del interferón gamma, por su acción en la producción hepática del C1-inh. Sin embargo, por su uso sistémico y elevado costo todavía no hay estudios contundentes para su uso. Aunque se utiliza la epinefrina (adrenalina) subcutánea que es limitada a una dosis de 0,2-0,3 mL vía subcutánea a una concentración 1:1000, se puede administrar una dosis cada 20 o 30 min con un máximo de 3 dosis, también se ha utilizado en nebulización en caso de edema laríngeo^{45, 46}.

En los últimos años se utiliza el C1-inh derivado del plasma (pdC1INH). El concentrado del C1-inh es el medicamento de elección, fundamentalmente en el angioedema agudo laríngeo, también se utiliza en otros cuadros agudos y en algunos grupos de pacientes como terapia en fase crónica. Se ha planteado por algunos autores que la dosis recomendada es de 500 U hasta un peso de 50 kg, 1000 U con peso entre 50 y 100 kg y de 1500 U si el peso es mayor de 100 kg, la dosis se ajusta de acuerdo a las características del cuadro clínico. Se dice que la respuesta puede observarse dentro de los 30 min posteriores a la infusión y más del 95 % de los ataques responden dentro de las 4 horas posteriores a la infusión.

El producto más utilizado es el BERINERT de la Behring CSL de 500 U de C1-inh, se utiliza por vía endovenosa, la administración debe realizarse en no menos de 10 min⁴⁷⁻⁴⁹. Últimamente se realizan estudios con otros productos como el Icatibant, pequeño péptido, bloqueador del receptor de bradiquinina, aprobada su utilización en el tratamiento del AEH tipo III⁵⁰. El Ecallantide, es un pequeño péptido, inhibidor de la calicreina que se ha utilizado en el AEH, a una dosis subcutánea de 30 mg⁵¹. En el caso del ataque en el tubo digestivo, se hace necesario utilizar además del tratamiento específico para el AEH, hidratación venosa y tratamiento con analgésicos para el dolor por vía parenteral.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Iglesias Diez L, Guerra Tapia A; Ortiz Romero PL, Tratado de Dermatología. 2a Ed. Madrid:Mc Graw-Hill Interamericana de España; 2004.
2. Fitzpatrick T. Dermatología en Medicina General. 5ª. ed. Buenos Aires: Medica Panamericana. 2001.
3. Delves PJ. Angiodema. Merck Manual. Professional version. (Internet) Disponible en: <http://www.merckmanuals.com/professional/SearchResults?query=Angioedema&icd9=99.5.1%3b277.6> [citado enero 25, 2015]

4. Cicardi M, Zanacheli A. Angiodema due to C1 inhibitor deficiency in 2010. *Intern Emerg Med*. 2010 Dec;5(6):481-6. doi: 10.1007/s11739-010-0408-3.
5. Ocampo Bustos F. Angiodema hereditario y adquirido. (Internet) Disponible en: http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/angioedema-hereditario.htm. (citado enero 25, 2015)
6. Dobó J, Gál P, Szilágyi K, Cseh S, Lörincz Z, Schumaker VN, et al. One active C1r subunit is sufficient for the activity of the complement C1 complex: stabilization of C1r in the zymogen form by point mutations. *J Immunol*. 1999; 162 (2): 1108-12.
7. Ziccardi RJ. Spontaneous activation of the first component of human complement (C1) by an intramolecular autocatalytic mechanism. *J Immunol*. 1982; 128 (6):2500-4.
8. Bianchino AC, Poon PH, Schumaker VN. A mechanism for the spontaneous activation of the first component of complement, C1 and its regulation by C1 inhibitor. *J Immunol*. 1988; 141 (11): 3930-6.
9. Davis AE. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Ann Rev Immunol*. 1988; 6: 595-628.
10. Oltvai ZN, Wong ECC, Atkinson JP, Tung KSK. C1 inhibitor deficiency: molecular and immunological basis of hereditary and acquired angioedema. *Lab Invest*. 1991; 65 (4): 381-8.
11. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344 (14):1058.
12. Zuraw BL, Lotz M. Regulation of the hepatic synthesis of C1 inhibitor by the hepatocyte stimulating factors interleukin 6 and interferon gamma. *J Biol Chem*. 1990; 265 (21): 12664-70.
13. Falus A, Rokita H, Walcz E, Brozik M, Hidvegi T, Meretey K. Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines, II upregulation of the biosynthesis of complement components C3, factor B and C1 inhibitor by interleukin 1 in human hepatoma cell line. *Mol Immunol*. 1990; 27 (2): 197-201.
14. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive and proinflammatory attributes. *Blood*. 1997; 90 (10): 3819-43.
15. Cumming SA, Halsall DJ, Ewan PW, Lomas DA. The effect of sequence variations within the coding region of the C1 inhibitor gene on disease expression and protein function in families with hereditary angioedema. *J Med Genet*. 2003 Oct;40(10):e114.
16. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Howick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol*. 2001; 98 (2): 157-63.
17. Davis AE, 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114(1):3-9.
18. Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angioedema. *Clin Exp Immunol*. Mar 2009; 155 (3): 367-77.

19. Bork K, Barnsted S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356 (9225): 213-7.
20. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002; 55 (2): 145-7.
21. Ugochukwu C, Nzeako MD, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. A broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001; 161(20): 2417-29.
22. Borum ML, Howard DE. Hereditary angioedema: complex symptoms come make diagnosis difficult. *Postgrad Med.* 1998; 103 (4): 251-6.
23. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics en 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71 (4): 206-15.
24. Shinzato T, Nakamura H, Kuniyoshi T, Higashionna A, Uehara T, Oshiro J, et al. Hereditary angioedema: a case with ascites yet not symptoms in the family. *Intern Med.* 1992; 31 (5): 633-5.
25. Sofia S, Casali A, Bolondi L. Sonografic finding in abdominal hereditary angioedema. *J Clin Ultrasound.* 1999; 27 (9): 537-40.
26. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf R, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75 (4): 349-54.
27. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976; 84 (5): 580-93.
28. Heymann WR. Acquired angioedema. *J Am AcadDermatol.* 1997; 36 (4): 611-5.
29. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res.* 1981; 23 (4-5); 453-5.
30. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90 (3Pt1): 412-3.
31. Wilson CL. Hereditary angioedema: a potential emergency. *CRNA.* 1996; 7 (2): 108-9.
32. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29 (3): 235-8.
33. Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. Neurological manifestations of angioedema: report of two cases and review of the literature. *JAMA.* 1982; 247 (14): 2005-7.
34. Neri S, Ierna D, Sfogliano L. Unusual manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Emergency Med.* 2000; 7 (2): 111-2.
35. Van Dellen RG, Myers RP. Bladder involvement in hereditary angioedema. *Mayo Clinic Proc.* 1980; 55 (4): 277-8.

36. Donaldson VH, Hess EV, Mc Adams AJ. Lupus-erythematosus-like disease in the unrelated women with hereditary angioneurotic edema. *Ann Intern Med.* 1997; 86 (3): 312-3.
37. Pocheco TR, Weston WL, Giclas PC, Collier DH, Lee LA. Three generations of patients with lupus erythematosus and hereditary angioedema. *Am J Med.* 2000; 109 (3): 256-7.
38. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema, I: Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77 (5): 749-57.
39. Eck SL, Morse JH, Janssen DA, Emerson SG, Markowitz DM. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88 (3): 436-9.
40. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, López T, Maraver A, Arias J, et al. Hereditary angioedema: an infrequent causa of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90 (3):471-4.
41. Laurent J, Guinépain MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999; 17 (4): 513-23.
42. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients takendanazol for hereditary angioedema. *Lancet.* 1999; 353 (9158): 1066-7.
43. Crampon D, Barnoud R, Durand M, Ponard D, Jacquot C, Sotto JJ, et al. Danazol therapy: an unusual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1998; 29 (6): 1035-6.
44. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 1975; 55 (6): 386-93.
45. Frank MM. Urticaria and angioedema. In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.p.1440-5.
46. Roth M, Schreier L, Cutier R. Adrenalin treatment for hereditary angioneurotic edema. *Ann Allergy.* 1975; 35 (3): 175-9.
47. Waytes AT, Rosen FS, Frank M. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996; 334 (25): 1630-4.
48. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009 Sep;49(9):1987-95. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02230.x.
49. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (BerinertP) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29 (3): 247-54.

50. Weller K, Magerl M, Maurer M. Successful treatment of an acute attack of acquired angioedema with the bradykinin-B2-receptor antagonist icatibant. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jan;25(1):119-20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03712.x.

51. Zuraw B. HAE therapies: past, present and future. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28;6(1):23. doi: 10.1186/1710-1492-6-23.

Recibido: julio 22, 2015.

Aceptado: diciembre 09, 2015.

Dr. Catalino R Ustariz García. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
Tel (537) 643 8695, 8268
Email: rchematologia@infomed.sld.cu