



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba  
15 al 19 de mayo de 2023

## Título: Angioedema hereditario y embarazo, en Villa Clara. Presentación de serie de casos.

Autores: Dra. Lay Salazar Torres. <sup>1</sup>  
Dra. Seily González Gutierrez. <sup>2</sup>  
Dra. Lisandra León De Armas. <sup>3</sup>  
Dr. Liovesky Madrigal Mora. <sup>4</sup>  
Dra. Yurisleidy Varela Estrada. <sup>5</sup>

1. Especialista de 1er y 2do Grado en Inmunología; Master en Atención Integral al Niño, Investigadora Agregada, Diplomada en Nutrición Humana, Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba. E-mail: layst@infomed.sld.cu <https://orcid.org/0000-0002-3241-5564>. \*
2. Especialista de MGI. Residente de tercer año de la especialidad de Inmunología Básico Clínica. Profesor Instructor. E-mail: seilygonzalez@infomed.sld.cu <https://orcid.org/0000-0001-8761-0386>. \*\*
3. Especialista de MGI. Residente de segundo año de la especialidad de Inmunología Básico Clínica. Profesor Instructor. E-mail: lisandraleonarmas@gmail.com \*\*
4. Especialista de MGI y de 1er y 2do Grado en Inmunología. Profesor Auxiliar. E-mail: liovesky@nauta.cu <https://orcid.org/0000-0003-4059-9655>. \*\*\*
5. Especialista de MGI. Residente de tercer año de la especialidad de Inmunología Básico Clínica. Profesor Instructor. E-mail: yurisleidyev@infomed.sld.cu \*\*

### Instituciones:

\*Policlínico Chiqui Gómez Lubián de Santa Clara, Villa Clara, Cuba

\*\*Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

\*\*\*Hospital provincial Arnaldo Milian Castro de Santa Clara Villa Clara, Cuba

### Resumen

**Introducción:** El Angioedema hereditario es una Inmunodeficiencia primaria por déficit del sistema del complemento, caracterizada por edemas recurrentes de la piel, mucosas y tejidos submucosos. Es una enfermedad impredecible y estresante que supone una carga para los pacientes y su familia. La menstruación y el embarazo parecen tener una fuerte incidencia sobre la enfermedad. **Objetivo:** describir el comportamiento de la enfermedad durante el embarazo, parto y posparto, de seis pacientes con Angioedema hereditario. **Pacientes y Métodos:** se describen los ataques por trimestres, durante los nueve embarazos de seis pacientes atendidas en consulta provincial; parto y posparto. **Resultados:** en las seis pacientes encontramos reducción en cuanto al número de crisis y su severidad. Se presentan más ataques en el primer trimestre mejorando en el segundo y tercero, con igual localización antes de la gestación, predominan los nacimientos por cesárea. **Conclusiones:** Es una enfermedad a menudo desconocida, o diagnosticada erróneamente; con una presentación variable y con un acceso a los tratamientos limitado; por lo que se necesita una atención individualizada durante el embarazo, parto y posparto.

**Palabras claves:** Angioedema hereditario; inhibidor de C1; embarazo; parto; posparto.

## INTRODUCCIÓN

El Angioedema hereditario (AEH) es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento, también conocido como edema de Quincke, y anteriormente como edema angioneurótico. Es todavía una enfermedad infradiagnósticada, con un retraso diagnóstico medio de 13 años; su incidencia mundial se estimada entre 1: 10- 50 000 habitantes, sin predominio por el sexo, ni la raza. Esta enfermedad tiene un gran impacto negativo en la esfera biopsicosocial por la recurrencia de los síntomas y el riesgo para la vida, causando diferentes grados de minusvalía, visitas frecuentes a los servicios de emergencia y consumo de recursos sanitarios innecesarios por estudios y/o terapias inadecuadas. <sup>(1,2)</sup>

El AEH es producido por una mutación en el gen SERPIN 1 que provoca una deficiencia o un mal funcionamiento en la proteína inhibidora del C1-esterasa (C1INH) que controla la síntesis y liberación de la bradiquinina, potente mediador de la inflamación. Se clasifica en: tipo I caracterizado por bajo nivel antigénico y funcional del C1-INH, siendo el más frecuente; tipo II donde el nivel antigénico es normal (o elevado) pero bajo nivel funcional. Las dos variantes clásicas descritas tienen manifestaciones clínicas idénticas. Aproximadamente el 25% de los casos son causadas por una nueva mutación. Posteriormente se describe el tipo III con C1-INH normal: donde la mutación es en diferentes genes o puede ser desconocida. <sup>(3)</sup>

Es una enfermedad impredecible y estresante que supone una carga para los pacientes y sus familias. Un diagnóstico precoz y correcto es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias o cirugías abdominales innecesarias; deshidratación intensa, shock hipovolémico y la muerte. La mortalidad por la enfermedad oscila entre 30 y 50%; mueren fundamentalmente por asfixia; sobre todo cuando no se ha diagnosticado. <sup>(1-5)</sup>

Los factores desencadenantes son: traumatismos, factores hormonales, estrés, infecciones, instrumentaciones: intubaciones, extracciones dentarias; uso de estrógenos y otros fármacos, factores físicos, alimentos o pueden ocurrir sin causa aparente. <sup>(1-3)</sup> La enfermedad se caracteriza por edemas recurrentes deformantes, dolorosos, no pruriginoso de piel, mucosas, tejidos submucosos y órganos internos. Típicamente involucra extremidades, cara, genitales vías respiratorias y aparato digestivo. <sup>(1-3)</sup> El compromiso faríngeo y/o laríngeo causa obstrucción de la vía aérea superior poniendo en peligro la vida, por tanto, precisa tratamiento médico urgente. Los ataques abdominales pueden ser intensos y persistentes y pueden confundirse con un abdomen agudo. <sup>(1-5)</sup>

La menstruación y el embarazo parecen tener una fuerte incidencia sobre la enfermedad pues varía con las hormonas. El embarazo es una situación especial y es vital el conocimiento del Gineco-Obstetra sobre la enfermedad, su manejo profiláctico y terapéutico, garantizando una atención especializada y personalizada por el riesgo para la gestante y su producto. <sup>(6)</sup>

La caracterización del AEH en las embarazadas forma parte de un proyecto institucional, en Villa Clara, donde se continúa trabajando en la actualización del registro y la caracterización de todos los pacientes que sufren la enfermedad, a pesar de que esta entidad tiene un curso relativamente benigno en el embarazo, se ha reportado mortalidad materna. Motivados por las discrepancias de los reportes en la literatura mundial respecto al tema y la ausencia de reportes nacionales, nos propusimos describir el comportamiento de la enfermedad durante el embarazo, parto y posparto, de seis pacientes con Angioedema hereditario.

## MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, el cual se inserta en el macroproyecto “Protocolo de actuación para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Angioedema Hereditario de la provincia Villa Clara”, que se lleva a cabo en el policlínico Chiqui Gómez Lubián, en el periodo comprendido entre enero del 2021 y diciembre 2023. El universo fueron las embarazadas con AEH atendidas en la consulta provincial de inmunología. La muestra quedó constituida por seis pacientes y sus nueve embarazos. Los criterios de inclusión: se incluyeron en el estudio todas las embarazos atendidas en la consulta previo consentimiento informado. Se excluyeron las que no estaban de acuerdo a participar en esta investigación.

Se analizaron variables cualitativas y cuantitativas que describen el comportamiento de la enfermedad antes y durante el embarazo, parto y posparto.

Crisis en el parto:

- ✓ Si
- ✓ No

Tipo de parto:

- ✓ Eutócico
- ✓ Cesárea

Severidad de las crisis:

- ✓ Leve: Crisis de extremidades y gastrointestinal que no compromete la vida de la paciente.
- ✓ Severa: Crisis facial con compromiso laríngeo y gastrointestinal que compromete la vida de la paciente.

Frecuencia de las crisis:

- ✓ Más de una al mes
- ✓ Mensual
- ✓ Trimestral

Localización anatómica:

- ✓ Facial: (faríngeo y/o laríngeo)
- ✓ Extremidades
- ✓ Tracto gastrointestinal
- ✓ Genital
- ✓ Combinada

Uso de tratamiento.

- ✓ No
- ✓ Acido tranexámico
- ✓ Plasma fresco congelado
- ✓ Berinert P

Edad gestacional al parto:

- ✓ Menos de 37 semanas
- ✓ Más de 37 semanas.

Se revisaron las historias clínicas inmunológicas y Gineco-obstétricas. Se confeccionó una base de datos y se utilizó la estadística descriptiva, se calcularon porcentajes.

La investigación se aprobó por el Consejo Científico y Comité de Ética de la institución.

## RESULTADOS/ PRESENTACIÓN DE SERIE DE CASOS

Los casos 1, 2, 4 y 6 tienen diagnóstico confirmado de AEH Tipo I; el caso 3 la cuantificación de C4 ha sido normal en dos ocasiones con valores cerca del límite inferior al igual que el valor de C1INH, está pendiente repetir estudio cuantitativo, hacer estudio funcional y genético. El caso 5 no tiene antecedentes familiares, no hemos podido realizar estudios confirmatorios por no disponibilidad de reactivos.<sup>(7)</sup> Durante el seguimiento del embarazo fueron enviadas a la consulta de alto riesgo del Hospital Provincial Materno "Mariana Grajales" de Santa Clara, e ingresadas previo la fecha del parto para su seguimiento y manejo integral adecuado por un equipo multidisciplinario.

Tabla. 1: Descripción de los embarazos de las seis pacientes con AEH.

Paciente	Número de embarazo	Localización anatómica antes del embarazo.	Frecuencia antes del embarazo	Crisis en el 1er trimestre del embarazo	Crisis en el 2do trimestre del embarazo	Crisis en el 3er trimestre del embarazo	Tratamiento durante el embarazo
Caso 1	1	Gastrointestinales Extremidades, genitales y faciales.	Más de una al mes	1 Gastrointestinal y 1 Extremidades Leve	No	No	No
Caso 2	1	Gastrointestinales; extremidades y faciales.	Más de una al mes	1 Extremidades Leve	No	No	No
Caso 3	1	Gastrointestinales extremidades, faciales.	Más de una al mes	1 Facial y pies: Combinada Leve	No	No	AT
Caso 3	2d	Gastrointestinales; Manos y pies, faciales.	Más de una al mes	1 Facial severa; y 1 ambas extremidades: Combinada	1 Gastrointestinales	No	AT
Caso 4	1	Gastrointestinales; Extremidades y faciales.	Más de una al mes	No	No	No	No
Caso 4	2d	Gastrointestinales; extremidades.	Más de una al mes	1 Facial leve	No	No	PFC
Caso 5	1	Faciales, edema de la glotis, extremidades, genitales, gastrointestinales.	Más de una al mes	No	No	No	No
Caso 6	1	Gastrointestinal, genitales, Extremidades, facial.	Más de una al mes	No	No	No	No
Caso 6	2d	Gastrointestinal, genitales, Extremidades, facial.	Más de una al mes	No	No	No	No

Fuente: Historia clínica inmunológica.

Leyenda:  
 PCF: plasma fresco congelado  
 AT: ácido tranexámico

Tabla. 2: Comportamiento de los ataques en los partos y pospartos de las seis pacientes.

Pa- cien- tes	Edad gestacional al parto	Crisis en el parto	Tratamien- tos en el parto	Crisis posparto	Tipo de parto	Trata- miento Posparto
1	36.6 sem RPM	Si (edema laríngeo)	Berinert P	1 extremidades leve y 1 combinada facial y gas- trointestinales severa	Cesárea	Berinert P
2	41 sem	No	Berinert P	2 crisis de edemas ex- tremidades, leve	Cesárea	No
3	35.1 sem	No	AT	3, combinadas facial y pies; Leve	Eutócico	AT
3	38 sem	No	AT	2 edemas pies leves	Eutócico	AT
4	41.3 sem	No	No	2 crisis Faciales	Cesárea	PFC
4	39.5 sem	No	Berinert P	No	Cesárea	No
5	36.1 sem	No	No	No	Eutócico	No
6	42.2 sem	No	No	1 crisis facial severa	Cesárea	PFC
6	39 sem	No	No	1 crisis facial severa	Cesárea	PFC

Fuente: Historia clínica inmunológica y Gineco-obstétrica

Leyenda:

RPM: rotura prematura de membranas con líquido amniótico

PCF: plasma fresco congelado

AT: ácido tranexámico

## DISCUSIÓN

El AEH es una entidad de difícil diagnóstico y amplio diagnóstico diferencial. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento debe ser integral, considerándose la educación del paciente y sus familiares.<sup>(8,9)</sup> Hay escasa bibliografía con datos publicados acerca del tema en embarazadas en la literatura médica disponible. En embarazo o lactancia, se recomienda (solo si es necesario) tratar el episodio agudo a demanda o la profilaxis a largo plazo en caso de crisis recurrentes con C1-INH. La profilaxis con AT se relega si no hay disponibilidad del tratamiento de elección. Los andrógenos atenuados están contraindicados en el embarazo, es aconsejable suspenderlos un mes antes de la concepción. Los IECA están contraindicados durante el embarazo.<sup>(9)</sup>

El embarazo puede afectar la evolución de los ataques AEH: empeorando, mejorando o no teniendo impacto, aunque en las series más grandes publicadas reportan un aumento de los ataques durante el embarazo, lo que no coincide con nuestros hallazgos.<sup>(10)</sup>

En esta investigación encontramos que durante el embarazo hay un descenso en los ataques de AEH en todas las pacientes, comparado con el comportamiento de la enfermedad antes del mismo, durante el primer trimestre se presentan ataques en cinco de nueve embarazos: el caso 3 en sus 2 gestaciones, en la segunda gestación los ataques fueron más frecuentes y de mayor dura-

ción, comparándolo con el primer embarazo, es la única paciente que tiene crisis en el segundo trimestre en su segunda gestación. La localización anatómica de los ataques es igual que en el estado pregestacional. Durante la gestación constatamos tres crisis faciales en primer trimestre de tres embarazos.

Bouillet L y colaboradores en 2008 estudian 107 mujeres en sus 227 embarazos, reportando que los ataques mejoran en los dos últimos trimestres, resultado que coincide con los nuestros. Además, afirman que la influencia del embarazo en la gravedad del AEH varía en los diferentes embarazos de una misma mujer; coincidiendo con esta investigación en dos pacientes, caso 3 y 4; no siendo así en el caso 6 donde el efecto que tuvo el embarazo sobre su enfermedad se repitió del mismo modo en el segundo. Sin embargo, Martínez-Saguer I y col. estudian 35 embarazos en 2010 reportando mayor cantidad de crisis en los dos últimos trimestres; mientras que estudios del mismo año realizados por Czaller I y col. en 118 embarazos, encuentran que pueden de igual manera aumentar o disminuir los ataques de Angioedema; siendo de mayor número y severidad en el primer trimestre, aunque en la misma serie reporta más ataques en el tercer trimestre y la severidad igual en ambos trimestres. Estas dos últimas series no coinciden con nuestros resultados. (6,10)

Pamela Di Marco en 2012 siguió 22 mujeres con AEH a través de 35 embarazos en las cuales encontró que durante el embarazo se originan más ataques, lo cual difiere con nuestros resultados. Además, reporta que el parto no precipitó ataques en muchas mujeres y sí aumentaron en el período posparto, concordando con la presente serie. (6)

Bouillet L y col.; Czaller I y col. coinciden que las crisis son infrecuentes durante el parto; estas aparecen en el posparto, fundamentalmente abdominales. Además, reportan que el parto por vía normal es más frecuente que los nacimientos por cesárea y que el edema de la vulva es mayor después del parto que antes del embarazo. Nuestro estudio coincide en algunos aspectos con estos resultados, ya que de un total de nueve partos solo la paciente la caso 1, tuvo una crisis facial laríngea; mientras que en el posparto las crisis aumentaron, presentándose en siete de nueve casos para un 77.7 %; no coincidiendo en cuanto a la localización, ya que de 13 crisis 8 fueron faciales representando un 61.53 % del total de las crisis en el posparto. No constatamos edema genital en ningún caso. De nueve nacimientos; tres fueron pretérminos para un 33.33 % y seis nacieron por cesárea para un 66.66 %. Las causas que llevaron a la decisión de cesárea no guardan relación con la enfermedad. (6,10)

En diferentes reportes de un caso encontramos que los autores refieren que aumentan los ataques en el embarazo y más con gestaciones posteriores, predominando los ataques abdominales severos. (11,12) Un tercer reporte coincide con lo antes expuesto exceptuando que esta paciente sufrió varias crisis faciales y no abdominales. (13) Sin embargo un cuarto reporte presenta un caso con mejoría durante el embarazo y un parto vaginal normal. (14)

El trauma del parto generalmente no precipita las crisis, siendo el período de mayor riesgo el posparto, lo que coincide con nuestros hallazgos. En caso de cesárea debe utilizarse profilaxis con C1-INH. También se recomienda el uso de analgesia regional, a diferencia de la general en la que se requiere de intubación. (6,15)

## CONCLUSIONES

El AEH es una enfermedad a menudo desconocida, no diagnosticada o diagnosticada erróneamente; con una presentación variable y curso impredecible y no siempre hay acceso a los tratamientos; por lo que se necesita atención individualizada, integral y multidisciplinaria durante el embarazo, parto y posparto. En esta serie encontramos que los episodios de angioedema dismi-

nuyen durante el embarazo, especialmente en segundo y tercer trimestre. El parto no precipitó los ataques, predominaron los nacimientos por cesárea y en el posparto no predominó la localización abdominal.

## REFERENCIAS

1. Busse P.J. and Christiansen S.C. Hereditary Angioedema. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1136-1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>
2. Jacobs J, Neeno T. The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgrad Med* [Internet]. 2021 [citado 11 Nov 2022]; 133:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2021.1905364>
3. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 [citado 2 Nov 2022]; 15:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
4. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz- Marín C. El Angioedema hereditario, como causa poco común de dolor abdominal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2019; 35 (3). Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/issue/view/35>
5. Mumneh N, Tick M, Borum M. Angioedema with severe acute abdominal pain: think of hereditary angioedema. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet] 2021 [citado 3 Nov 2022]; 45:[aprox. 4 p.]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210-7401\(21\)00081-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210-7401(21)00081-4)
6. Salazar Torres L. Manejo del embarazo en pacientes con Angioedema hereditario. *Rev Cubana de Obstetr Ginecol* [Internet]. 2019 [citado 18 Oct 2022]; 45(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2019/cog191n.pdf>
7. Ustariz García C, Chang Monteagudo A, Macías Abraham C, Merlin Linares J, de la Guardia Peña O, Leyva A, et al. Metodología de creación del registro cubano de pacientes con angioedema hereditario. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017; 33(Suplemento). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/757/589>
8. Dreskin SC. Urticaria and angioedema. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
9. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*[Internet]. 2021[citado 3 Nov 2022]; 9:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>
10. Zwiener R, Menéndez A, Berardi A, et al. Angioedema hereditario y embarazo. Revisión de la literatura. En *Autoinmunidad – ISSN 2545-6032 – Buenos Aires*. [Internet]. 2021 [citado 2 Nov 2022]; 6(20):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://autoinmunidad.wixsite.com/website/videos>

11. Satomura A, Fujita T, Nakayama T. Comparison of the Frequency of Angioedema Attack, before and during Pregnancy, in a Patient with Type I Hereditary Angioedema. Intern Med [Internet]. 2018 [citado 18 Oct 2022]; 57(5): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://doi.10.2169/internalmedicine.9407-17>
12. Chair Irene, Lacuesta Gina, Nash Christopher M. and Cook Victoria. A challenging diagnosis: hereditary angioedema presenting during pregnancy. CMAJ [Internet] 2022 [citado 10 Nov 2022]; 26:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9512162/>
13. Luque-González P, Redondo-Villatoro A, Azcona-Sutil L, Carmona-Domínguez E, Félix-Santamaría C, Cabezas-Palacios MN. Angioedema hereditario tipo III en una embarazada: a propósito de un caso. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2021 [citado 3 Oct 2022]; 89(10):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5465>
14. Pilati N.P., Zanatta M.A., Maltauro D.C., et al. Hereditary Angioedema in Pregnancy and Management without Recombinant Human C1-INH. Open Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2021[citado 12 Ene 2023];11:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/ojog.2021.1111137>
15. Glocer D, González A, Parrales-Villacreses ME, Martínez P, Salvador Parisi CA. Profilaxis con inhibidor de C1 normal en angioedema hereditario. Rev Alerg Mex [Internet]. 2021 [citado 3 Oct 2022];68(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v68n4/2448-9190-ram-68-04-304.pdf>