

Hereditary angioedema in Costa Rica

Angioedema hereditario en Costa Rica

Alberto Josué Alfaro-Murillo,¹ Mario Martínez-Alfonso² José Castro-Cordero,³ María Paz León-Bratti,¹ Gabriela Ivankovich-Escoto,⁴ María del Rosario Espinoza-Mora⁵

Abstract

Background: Hereditary angioedema is classified as a primary immunodeficiency of the complement system because it is characterized by the absence of C1 esterase inhibitor (C1-INH) and by the periodic edema of any region of the body that involves soft tissue.

Objective: To characterize the adult patients with a confirmed diagnosis of hereditary angioedema who have been treated in the Clinical Allergology Department of Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Methods: The study was retrospective and observational. The information was obtained from the clinical records of the patients with a confirmed diagnosis of hereditary angioedema that were being controlled in the Allergology Department of the "Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social".

Results: A total of 14 patients; seven men and seven women, were identified. The average was of 36.6 years of age. The most frequent clinical manifestations were peripheral edema and abdominal pain. Only three patients presented laryngeal edema at some point in their evolution. 12 cases corresponded to hereditary angioedema type I.

Conclusion: The clinical characteristics of all the documented cases corresponded to those described for this pathology, although only a few patients had a history of severe manifestations.

Key words: Angioedema; Complement C1 esterase inhibitor protein; SERPING1; Bradykinin; Kallikrein

Este artículo debe citarse como: Alfaro-Murillo AJ, Martínez-Alfonso M, Castro-Cordero J, León-Bratti MP, Ivankovich-Escoto G, Espinoza-Mora MR. Angioedema hereditario en Costa Rica. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):102-111

ORCID

Alberto Josué Alfaro-Murillo, 0000-0002-0770-3943; Mario Martínez-Alfonso, 0000-0003-2701-3904; José Castro-Cordero, 0000-0001-8441-2309; María Paz León-Bratti, 0000-0002-2865-4474; Gabriela Ivankovich-Escoto, 0000-0001-9675-3143; María del Rosario Espinoza-Mora, 0000-0002-3374-8563

¹Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México, Servicio de Medicina Interna, San José, Costa Rica

²Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México, Servicio de Alergología y Dermatología, San José, Costa Rica

³Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México, Comité de Prevención y Control de Infecciones, San José, Costa Rica

⁴Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, Departamento de Medicina, San José, Costa Rica

⁵Roche Centroamérica y Caribe, San José, Costa Rica

Correspondencia: Alberto Josué Alfaro-Murillo.
albertoalfarom@hotmail.com

Recibido: 2019-12-12

Aceptado: 2020-03-27

DOI: 10.29262/ram.v67i2.722



Resumen

Antecedentes: El angioedema hereditario se encuentra clasificado como una inmunodeficiencia primaria del sistema de complemento, debido a que se caracteriza por la ausencia de C1 inhibidor esterasa y por edema periódico de cualquier región del cuerpo que involucre tejido blando.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes adultos con diagnóstico de angioedema hereditario atendidos en el Servicio de Alergología Clínica del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario que estaban en seguimiento en el Servicio de Alergología del Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

Resultados: Se identificaron 14 pacientes, siete hombres y siete mujeres. El promedio de edad fue de 36.6 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron edema de extremidades y dolor abdominal. Solo tres pacientes en algún momento durante su evolución presentaron edema laríngeo; 12 casos correspondieron a angioedema hereditario tipo I.

Conclusión: Las características clínicas de todos los casos documentados correspondieron con las descritas para angioedema, aunque solo algunos pacientes contaban con historial de manifestaciones graves.

Palabras clave: Angioedema; Proteína inhibitoria C1 del complemento; SERPING1; Bradicina; Calicreína

Abreviaturas y siglas

AEH, angioedema hereditario

C1-INH, inhibidor de C1 esterasa

LES, lupus eritematoso sistémico

Antecedentes

El angioedema hereditario (AEH) es catalogado como una inmunodeficiencia primaria de complemento, dentro del capítulo VIII de la clasificación vigente de las inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (2017).¹

El angioedema es una inflamación episódica del tejido blando que se caracteriza por paso de líquido del compartimento intravascular al extravascular. Su etiología se atribuye a distintas causas, entre ellas las alérgicas son las más frecuentes. De igual forma, puede ser secundario al uso de ciertos fármacos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o primario, como en sucede con el AEH.

El AEH se caracteriza por edema periódico no prurítico de las capas profundas de la piel, las mucosas y el tejido blando, principalmente la cara, incluyendo mejillas y tejido periorbitario, así como

también orofaríngeo, vías respiratorias superiores, extremidades superiores e inferiores, genitales e, incluso, tejido mesentérico, explicando en algunos pacientes el intenso dolor abdominal recurrente asociado con esta entidad.²

El AEH es clasificado como una inmunodeficiencia primaria debido a la ausencia o disfunción del inhibidor de C1 esterasa (C1-INH), una proteína plasmática del complemento. La función del C1-INH consiste en inhibir la vía clásica del complemento desde su activación inicial. El C1-INH es el principal inhibidor de varias proteínas del complemento (C1r y C1s) y también inhibe proteasas del sistema de contacto (calicreína plasmática y factor de coagulación XIIa) y la proteína fibrinolítica denominada plasmina.³

La ausencia del C1-INH es secundaria a una mutación con patrón autosómico dominante en el gen *SERPING1*, el cual codifica para la síntesis y el adecuado funcionamiento del C1-INH.⁴

El AEH se clasifica en tipos 1 y 2. Si existe déficit cuantitativo se le denomina angioedema hereditario tipo 1 y si el déficit es cualitativo o de la actividad, se le clasifica como tipo 2. Ambos son causados por alguna de las más de 450 mutaciones autosómicas dominantes en el gen mencionado.⁵ En aproximadamente 20 a 25 % de los pacientes, la causa de la enfermedad es una mutación *de novo* del gen *SERPING1*.⁶

La bradicinina es el mediador primario de la inflamación en el AEH. La bradicinina es un nonapéptido de bajo peso molecular que se genera cuando la caliceína plasmática escinde el quinínogeno de alto peso molecular.⁷ Dicho péptido es metabolizado rápidamente por metaloproteasas endógenas, incluida la enzima convertidora de angiotensina (ECA).⁸ La caliceína plasmática se activa a partir de la precaliceína zimógena inactiva mediante el factor XII. Tanto el factor XII como la caliceína plasmática son inhibidos por el C1-INH, de manera que, tanto en ausencia cuantitativa como cualitativa de C1-INH, la caliceína constantemente favorecerá la síntesis de bradicinina, así como también lo hará el factor XII a través de la activación de precaliceína a caliceína (figura 1).

El diagnóstico de AEH debe ser sospechado cuando un paciente presenta historia recurrente de angioedema. Además de este dato clínico, es necesario

indagar si el inicio de los síntomas fue en la niñez o adolescencia y si existe historia familiar de angioedema. Sin embargo, más de 25 % de los casos puede no tener historia familiar. Otras manifestaciones frecuentes en estos individuos son dolor abdominal recurrente, historia de edema de la vía aérea, falla terapéutica al uso de glucocorticoides, antihistamínicos e, incluso, epinefrina durante las exacerbaciones, ausencia de urticaria (aunque la presencia de esta no descarta el diagnóstico) y síntomas prodrómicos previo a las crisis, a expensas de fatiga intensa.^{9,10,11,12}

Para el diagnóstico de AEH es necesario medir los niveles plasmáticos de C4 y realizar la cuantificación plasmática de la proteína C1-INH (prueba cuantitativa), así como la determinación su actividad (prueba cualitativa). En el AEH tipo 1, el cual corresponde aproximadamente a 85 % de los casos,¹³ tanto la concentración como la actividad del C1-INH se encuentran disminuidas. En el AEH tipo 2, la concentración del C1-INH es normal o elevada, pero la actividad se encuentra disminuida.¹³

Respecto al factor C4 del complemento, usualmente se encuentra en concentraciones disminuidas en ambos tipos de AEH; sin embargo, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico son limitadas.^{14,15,16} Ante la sospecha clínica de la enfermedad en presencia de hipocomplementemia C4 se debe confirmar

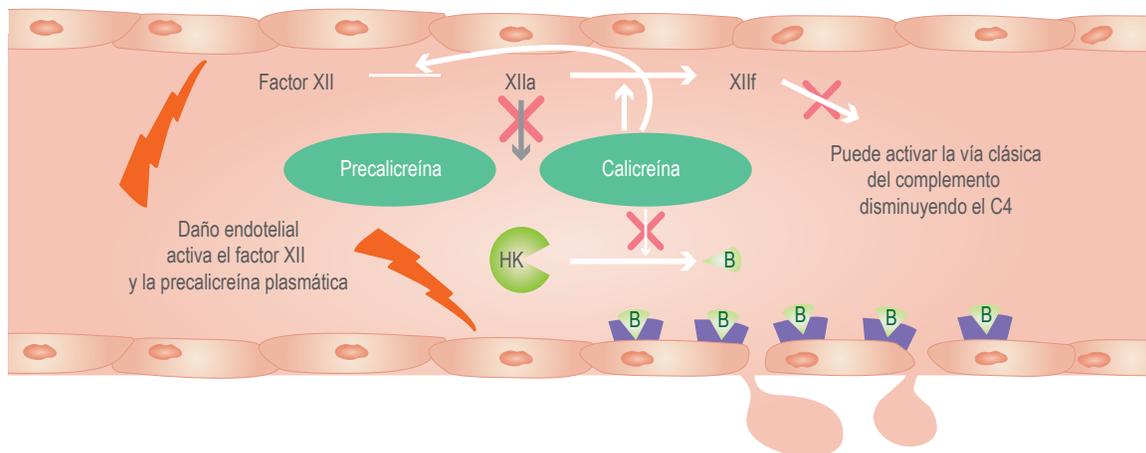


Figura 1. Vía del quinínogeno, precaliceína, caliceína y bradicinina. Se observan los efectos del C1-INH en la inhibición del factor XII, con lo que se evita el paso de la precaliceína a caliceína y el efecto inhibitor de la caliceína, lo que impide la conversión del quinínogeno a bradicinina. XII = factor de Hageman, XIIa = factor XII activado, HK = quinínogeno de alto peso molecular, XIIf = fragmento del factor de Hageman, X = normalmente inhibido por C1-INH, B = bradicinina. Modificado de Macaluso JP. Angioedema hereditario. Buenos Aires: 2019.

el diagnóstico con medición del C1-INH. En casos aislados, el factor C4 puede encontrarse en niveles normales.¹⁷ La fracción C3 del complemento por lo general se mantiene en concentraciones adecuadas.¹³

De acuerdo con lo reportado en la literatura, el diagnóstico de AEH comprende valores de menos de 50 % para la actividad de C1-INH y menos de 50 % para la concentración de C1-INH en comparación con los valores normales.¹⁷ Sin embargo, la mayoría de los pacientes presenta niveles significativamente disminuidos de la actividad del C1-INH, generalmente entre 10 y 37 %.^{2,18} La variabilidad en los niveles de C1-INH entre distintos pacientes con el diagnóstico de AEH podría deberse a las distintas mutaciones del gen *SERPING1*.² El consenso internacional recomienda el tamizaje de todos los niños de familias con historia de AEH, así como de la descendencia de un paciente afectado. Dado que el diagnóstico frecuentemente es tardío, es necesario sospechar la entidad en el contexto de un episodio de obstrucción de vías aéreas superiores en la sala de urgencias, sobre todo en pacientes con historia familiar de angioedema.¹⁹

El AEH es una patología que, dada su baja incidencia de aproximadamente 1 en 50 000 casos,¹³ se clasifica como una enfermedad rara. Hasta la fecha, no existe en Costa Rica ni en América Central un reporte de pacientes con esta enfermedad, ni conocimiento del número de casos ni del comportamiento clínico de los pacientes con esta inmunodeficiencia primaria de complemento.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar a los pacientes adultos con diagnóstico de AEH atendidos en el Servicio de Alergología Clínica del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Métodos

El estudio fue observacional retrospectivo. Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de AEH. La revisión se realizó entre octubre y noviembre de 2018. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 13 años, contar con seguimiento en el Servicio de Alergología Clínica del Hospital México y tener diagnóstico confirmado de AEH según los parámetros de laboratorio. Cabe resaltar que el Hospital México es el único de carácter público en Costa Rica que trata pacientes con AEH. Se excluyeron tres casos debido a que no se localizó

la confirmación diagnóstica por parte del laboratorio, si bien presentaban niveles bajos de C4, así como el antecedente familiar de angioedema.

Las variables en el estudio fueron sexo, edad, tipo de AEH y comorbilidades alérgicas y autoinmunes asociadas, así como la asociación con otras inmunodeficiencias primarias. También se determinaron las manifestaciones en relación con la entidad clínica, si los pacientes habían recibido esteroides y antihistamínicos durante las exacerbaciones y si habían recibido tratamiento con danazol.

La prueba confirmatoria de laboratorio fue la determinación del C1-INH, la cual fue realizada por dos laboratorios clínicos (Hospital Clínica Bíblica y Hospital San Juan de Dios), cada uno con metodología diferente, pero validada local e internacionalmente.

El suero de 11 pacientes fue analizado mediante la nefelometría para la cuantificación de la concentración del C1-INH, mientras que para la actividad del C1-INH (prueba cualitativa) se empleó el inmunoensayo enzimático. El rango de referencia cuantitativo para los resultados de las pruebas realizadas fue de 11 a 26 mg/dL y los valores cualitativos o de la actividad del C1-INH fueron los siguientes: ≤ 40 % se consideró anormal, 41 a 67 % indeterminado y ≥ 68 % normal.

El suero de los tres pacientes restantes fue analizado mediante turbidimetría con equipo SPAPLUS®. Con esta técnica no se realiza análisis de la actividad del C1-INH. El rango de referencia normal para esta prueba es de 0.06 a 0.8 g/L.

Las fracciones de complemento C3 y C4 fueron cuantificadas mediante turbidimetría en equipo ARCHITECT-4000®; los rangos de referencia son 85 a 145 mg/dL y 15 a 45 mg/dL, respectivamente.

En el estudio se preservaron los principios bioéticos de confidencialidad de los pacientes, además de obtener la aprobación respectiva del Comité de Ético Científico de la Caja Costarricense del Seguro Social con el protocolo N. R017-SABI-00148.

Resultados

Se documentaron 14 pacientes con AEH, siete hombres y siete mujeres; seis pacientes tenían consanguinidad en primer grado. El promedio de edad fue de 36.6 años (cuadro 1), con rango de 16 a 71 años. Doce pacientes se clasificaron como AEH tipo 1 por tener déficit cuantitativo del C1-INH y el

Cuadro 1. Número de pacientes con angioedema hereditario según parámetros demográficos y de salud (n = 14)

Promedio de edad en años ± DE	36.6 ± 1.2
	n
Sexo	
Femenino	7
Masculino	7
Tipo de angioedema	
Hereditario tipo 1	12
Hereditario tipo 2	2
Comorbilidades	
Rinitis alérgica	3
Asma bronquial	2
Enfermedad autoinmune	2
Déficit selectivo de inmunoglobulina A	1
Urticaria	1
Manifestaciones clínicas	
Edema de extremidades	13
Dolor abdominal	10
Edema facial	9
Edema genital	6
Edema laríngeo durante evolución de la enfermedad	3
Edema laríngeo al inicio	1
Prescripción médica de esteroides y antihistamínicos durante las crisis	14
Uso de danazol	14

*Enfermedad autoinmune: incluye lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto.

resto fue clasificado como AEH tipo 2 por mostrar concentraciones normales del C1-INH, pero con disminución de la actividad. Por análisis de laboratorio se demostró que los 14 pacientes presentaron hipocomplementemia C4 y valores normales de C3 (cuadro 2).

Por otra parte, no se realizaron determinaciones promedio de las concentraciones del C1-inhibidor,

ya que los laboratorios utilizaron metodologías distintas, lo cual impidió el cálculo numérico. Sin embargo, de acuerdo con los distintos rangos de la cuantificación del C1-INH aportado por los laboratorios clínicos que procesaron las muestras, los 12 pacientes con AEH tipo 1 tenían disminución de la concentración de esta proteína. El análisis de la actividad del C1-INH se obtuvo solo en nueve de los 12 pacientes con AEH tipo 1 y en todos se evidenció disminución.

Se encontró que varios pacientes presentaron comorbilidades asociadas; la más frecuente fue rinitis alérgica seguida de asma bronquial (cuadro 1). En dos casos se documentó enfermedad autoinmune asociada y en otro se presentó relación con déficit selectivo de IgA. No se encontraron datos respecto al inicio y comportamiento clínico del déficit humoral en este caso.

Como manifestación inicial de la inmunodeficiencia, todos los pacientes presentaron edema de tejidos blandos, el cual persistió a lo largo del tiempo. En la mayoría de los casos, el edema recurrente comenzó en edades tempranas antes de establecerse el diagnóstico.

La manifestación clínica más frecuente fue el edema de las extremidades, tanto superiores como inferiores. Se documentó que, en la mayoría de las ocasiones, el edema fue de inicio súbito, sin un patrón de aparición ni frecuencia clínica regular.

El dolor abdominal recurrente fue la segunda manifestación más frecuente; su comportamiento clínico fue muy variado en cuanto a frecuencia y severidad. Algunos pacientes no requirieron visitar los servicios de emergencias durante las crisis de dolor, mientras que en otros fue necesario el ingreso hospitalario; incluso, un paciente fue sometido a apendicectomía por sospecha de apendicitis aguda, sin embargo, en la cirugía no se encontró inflamación apendicular.

El edema laríngeo se documentó en tres pacientes con AEH tipo 1, en uno de ellos fue la manifestación inicial de la enfermedad. Uno de los pacientes requirió traqueostomía percutánea con carácter de urgencia en dos ocasiones y ventilación mecánica prolongada con estancia en la unidad de terapia intensiva.

Durante las exacerbaciones de la enfermedad, a los 14 pacientes se les administraron esteroides, así como antihistamínicos intravenosos y por vía oral en algún momento de la evolución clínica.

Cuadro 2. Distribución de los tipos de angioedema hereditario de acuerdo con las concentraciones de C1-inhibidor y fracciones de complemento

	Tipo 1 (n = 12)	Tipo 2 (n = 2)	Total (n = 14)
Promedio de C3 ± DE* (mg/dL)	121.9 ± 28.6	104.5 ± 21.9	119.4 ± 27.7
Promedio de C4 ± DE* (mg/dL)	5.2 ± 2.7	4.5 ± 2.1	5.1 ± 2.6
C1-INH Método cuantitativo			
Normal	0	2	2
Disminuido	12	0	12
C1-INH Método cualitativo (actividad)			
Normal	0	0	0
Disminuido	9	2	11
Sin datos	3	0	3

*Rangos de referencia: C4 = 15-45 mg/dL, C3 = 85-155 mg/dL.

Se corroboró que a todos los pacientes se les administró danazol en algún momento como tratamiento farmacológico profiláctico. Los tres casos que requirieron ingreso en distintos servicios de urgencias, debido a edema de la vía aérea superior, recibieron plasma fresco congelado.

Respecto al tratamiento profiláctico, la totalidad de los pacientes había recibido danazol, de 100 a 600 mg/día. No obstante, cabe destacar que el uso de este tratamiento fue muy heterogéneo, pues pocos pacientes cumplían con la prescripción a cabalidad y solo tomaban el medicamento durante los episodios de exacerbación.

En ningún paciente se dispuso de estudio genético de *SERPING1*. Tampoco se documentaron fallecimientos en el periodo de registro de los datos en los pacientes con AEH.

Conclusiones

La incidencia de AEH en el presente estudio fue aproximadamente de tres casos por millón de habitantes. De acuerdo con la incidencia mundial descrita (1:50 000), Costa Rica se encontraría por debajo de lo esperable, lo que podría deberse a menor incidencia real o a un importante subregistro y subdiagnóstico de la enfermedad.

No hay diferencias respecto a la frecuencia de la enfermedad entre hombres y mujeres, quienes son afectados por igual,¹⁴ tal como se encontró en este estudio. Un 75 % de los casos se asocia a historia

familiar de angioedema y el resto se trata de mutaciones de novo. En esta serie, solo seis pacientes (42.8 %) se reportaba este antecedente.

El AEH puede relacionarse concomitantemente con otras enfermedades de etiología autoinmune y también con otras inmunodeficiencias primarias. En esta serie, dos pacientes presentaban enfermedades autoinmunes, uno lupus eritematoso sistémico (LES) y otro, tiroiditis de Hashimoto. La asociación entre LES y AEH es poco frecuente, aunque un estudio francés retrospectivo encontró 32 pacientes con ambas enfermedades, de los cuales la mayoría era del sexo femenino.¹⁵

Los pacientes a menudo presentan síntomas de AEH antes de desarrollar LES. Los casos de LES asociados con AEH comparten algunas características con el LES secundario a otras deficiencias primarias del complemento, como las deficiencias de C1q, C2 y C3. Clásicamente, el curso del LES relacionado con deficiencias primarias del complemento no es severo, se caracteriza por bajos títulos de anti-ADN bicatenario y se manifiesta con síntomas predominantemente cutáneos y, por lo general, sin nefritis.¹⁶

El AEH también puede estar asociado con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune y glomerulonefritis. También se ha descrito la asociación con hipoparatiroidismo idiopático, el cual puede desarrollarse por un mecanismo autoinmune como parte del síndrome

autoinmune poliglandular o como hipoparatiroidismo aislado.¹⁵

Los dos casos documentados de angioedema asociados con enfermedades autoinmunes podrían haberse beneficiado de la determinación de los niveles de C1q y de los anticuerpos anti-C1-INH, pues ya se ha establecido que el déficit de C1-INH es secundario a anticuerpos contra esta proteína y los niveles de C1q se encuentran disminuidos en el angioedema adquirido, a diferencia del AEH congénito.¹³ Eventualmente, el AEH adquirido podría estar presente en pacientes con poliautoinmunidad o paraneoplasias. Sin embargo, las características clínicas de los dos casos del estudio asociados con enfermedades autoinmunes no sugieren que se tratara de angioedema adquirido, ya que por lo general la instauración de este es después de los 40 años de edad y sin historia familiar de angioedema.¹³ Además, en Costa Rica no es posible realizar la determinación de anticuerpos anti-C1-INH.

Por otra parte, no es un hallazgo *de novo* haber encontrado un paciente con AEH y déficit selectivo de IgA. En 1981 se realizó la primera descripción de esta asociación en un reporte de tres familiares, una madre y dos de sus hijos.¹⁸ La causa genética de la asociación entre estas dos inmunodeficiencias primarias aún no está dilucidada, ni tampoco está descrito si existe relación entre el déficit selectivo de IgA y un curso clínico severo del AEH.

En otros estudios retrospectivos se ha documentado que 90 % de los episodios de edema ocurre en las extremidades y menos de 1 % de los casos involucra edema de laringe, úvula, lengua, paladar blando, vejiga, uretra, riñones, esófago o sistema nervioso central durante los episodios de exacerbación,²⁰ lo cual concuerda con los hallazgos en este estudio.

El edema laríngeo es la complicación del AEH a la que se le atribuye una causa directa de muerte. En este registro no se documentó ningún fallecimiento; sin embargo, como se mencionó, un paciente requirió traqueostomía de emergencia en dos ocasiones, sin respuesta apropiada al plasma fresco congelado.

Se encontró que el dolor abdominal fue la manifestación clínica más frecuente después de los edemas de las extremidades. El abordaje diagnóstico del dolor abdominal en AEH es desafiante. El examen abdominal durante las exacerbaciones agudas puede ser inespecífico, con dolor difuso a la palpación, ruidos intestinales hiper o hipoactivos y

opacidad cambiante a la percusión si existe ascitis.²¹ Durante un episodio abdominal agudo, los pacientes pueden presentar leucocitosis significativa con neutrofilia, además de niveles elevados del hematocrito, mientras que los niveles de proteína C reactiva (PCR) permanecen bajos, aunque estos hallazgos no son comunes en los pacientes.²²

Las pruebas de imagen abdominal generalmente no son una herramienta útil para el diagnóstico y solo son relevantes si se toman durante un episodio agudo. El edema intestinal leve puede pasarse por alto en las imágenes radiológicas, incluso en pacientes sintomáticos.²³ Por lo tanto, los escaneos negativos no necesariamente excluyen el diagnóstico de AEH; puede haber estrechamiento, así como distensión intestinal. El duodeno y yeyuno son los segmentos intestinales afectados con mayor frecuencia durante un episodio agudo.^{24,25} Los procedimientos endoscópicos en las exacerbaciones de AEH no se han descrito bien y en general se desaconsejan, ya que el trauma local puede inducir un episodio laríngeo potencialmente mortal.

El uso de esteroides y antihistamínicos en AEH no está indicado y no tiene ningún efecto en la modificación del curso de la enfermedad. Sin embargo, todos los pacientes en esta serie habían recibido tratamiento esteroideo y antihistamínicos anti-H1 e, incluso, anti-H2 como parte del tratamiento de las exacerbaciones en los distintos servicios de emergencias a los cuales acudieron durante las crisis. Esta situación pone de manifiesto el desconocimiento de esta enfermedad en el gremio médico costarricense, por lo que se requiere concientizar al personal de salud acerca de esta patología que, si bien infrecuente, forma parte del diagnóstico diferencial de la obstrucción aguda de la vía aérea y amerita tratamiento específico.

La profilaxis con andrógenos ha mostrado ser efectiva cuando es continua y no solo de emergencia durante los periodos de exacerbación. De acuerdo con las guías de manejo en AEH, se recomienda como segunda opción.¹³ A pesar de ello, dado el número de efectos adversos que tiene, el fármaco fue poco tolerado por las mujeres del estudio debido al efecto virilizante en esta población.

Otros efectos secundarios frecuentemente descritos con el danazol son cefaleas recurrentes, mialgias, depresión, acné, trastornos menstruales, incluso amenorrea, e interacción con otros fármacos, entre ellos las estatinas.¹³ Este último efecto secundario

requiere especial atención, ya que cinco pacientes en el grupo de estudio tenían dislipidemia. Pese a este hallazgo, no se encontraron datos que fundamentaran interacción entre el danazol y estatinas.

Entre los pacientes del estudio, la respuesta a los andrógenos profilácticos, así como la dosis de estos variaron considerablemente. Por ello, este tratamiento debe ser ajustado de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, utilizar la dosis mínima efectiva y nunca tomar como referente los niveles de C4 ni C1-INH.¹³

El plasma fresco congelado ha mostrado ser efectivo en las crisis agudas de AEH, pero su uso podría desencadenar contraproducentemente un empeoramiento.¹⁴ No hay estudios controlados que muestren la eficacia del uso del plasma fresco durante las crisis, por lo tanto, el empleo de este hemoderivado durante las exacerbaciones debe ser monitorizado con cautela. Adicionalmente, el plasma fresco no está indicado en la literatura como tratamiento de primera línea, a diferencia de los fármacos aprobados para el manejo de las crisis como C1-INH humano recombinante, icatibant (un antagonista del receptor de bradicininas) y ecallantide (un inhibidor de calicreína).^{13,26,27,28,29,30} Un reciente cambio en las guías terapéuticas recomienda que los pacientes deben siempre portar su tratamiento para contrarrestar las crisis (autodosificación de inhibidor de C1 esterasa recombinante) y que debe considerarse la profilaxis durante un periodo corto antes de

ser sometidos a procedimientos que puedan inducir una exacerbación; de igual forma, se recomienda el inicio temprano de ecallantide o icatibant.³¹ El sistema de salud de Costa Rica no cuenta hasta la fecha con estos medicamentos.

La secuenciación del gen *SERPING1* podría realizarse en algunos pacientes con AEH tipo 1 o 2, para diagnóstico prenatal o consejo genético. No obstante, el estudio de las concentraciones de C1-INH es efectivo y representa menos costo económico que la secuenciación genética.³⁰ Fisiológicamente, los niños menores de un año podrían tener concentraciones disminuidas de C1-INH; si existiera sospecha de AEH sería un grupo poblacional que se beneficiaría del estudio genético.¹⁴

A pesar de que esta investigación describe un grupo pequeño de pacientes con AEH en Costa Rica, se encontraron manifestaciones clínicas variadas, lo cual apunta a que el tratamiento y control de los pacientes debe ser personalizado e individualizado.

El AEH es una inmunodeficiencia primaria poco conocida por los profesionales en salud y se requieren esfuerzos mayores para difundir conocimiento de la patología y sus complicaciones, con el propósito de garantizar a los pacientes el diagnóstico oportuno, la referencia temprana a los especialistas en alergología e inmunología clínica y la profilaxis apropiada y el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad.

Referencias

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Chatila T, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
2. Levi M, Cohn DM. The role of complement in hereditary angioedema. *Transfus Med Rev*. 2019;33(4):243-247. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.08.002
3. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):207-215. DOI: 10.1007/s12016-016-8555-6
4. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(4):206-215. DOI: 10.1097/00005792-199207000-00003
5. Germentis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170-182. DOI: 10.1007/s12016-016-8543-x
6. López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol*. 2011;49(1-2):18-27. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.07.010
7. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet*. 1998;351(9117):1693-1697. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)09137-X

8. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):195-209. DOI: 10.1067/mai.2002.121316
9. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Bethune C, Bork K, Boysen H, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):22. DOI: 10.1186/1710-1492-6-22
10. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Guilarte M, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-347. Disponible en: <http://alergialafe.org/descargas/AEparte22012.pdf>
11. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bork K, Caballero T, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-616. DOI: 10.1111/all.12380
12. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(5):487-492. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3277
13. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-1596. DOI: 10.1111/all.13384
14. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28(1):16-29. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40629-018-0088-5>
15. Zeerleder S. C1-inhibitor: more than a serine protease inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):362-374. DOI: 10.1055/s-0031-1276585
16. Gallais-Séréal I, Bouillet L, Dhôte R, Gayet S, Martin L, Mekinian A, et al. Hereditary angioedema and lupus: a French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):564-568. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.02.001
17. Cook HT, Botto M. Mechanisms of disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(6):330-337. DOI: 10.1038/ncprheum0191
18. Bond WR, Herrod HG, Duberstein LE. Hereditary angioedema: association with IgA deficiency and otolaryngologic disorders. *Laryngoscope.* 1981;91(3):416-421. DOI: 10.1288/00005537-198103000-00012
19. Eskander A, de Almeida JR, Irish JC. Acute upper airway obstruction. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1940-1949. DOI: 10.1056/NEJMra1811697
20. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-274. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
21. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):353-361. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283517998
22. 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.* 2013;13(1):123. DOI: 10.1186/1471-230X-13-123
23. Jalaj S, Scolapio JS. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):817-823. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf
24. Koruth JS, Eckardt AJ, Levey JM. Hereditary angioedema involving the colon: endoscopic appearance and review of GI manifestations. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(7):907-911. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00334-2
25. Gakhal MS, Marcotte GV. Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol.* 2015;22(1):83-90. DOI: 10.1007/s10140-014-1242-0
26. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care.* 2013;19(7 Suppl):s103-s110. Disponible en: https://www.ajmc.com/journals/supplement/2013/ace010_13jun_hae_ce/ace010_13jun_lumry1_s103to10

27. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027-1036. DOI: 10.1056/NEJMcp0803977
28. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801-808. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.017
29. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-522. DOI: 10.1056/NEJMoa0805538
30. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new Bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532-541. DOI: 10.1056/NEJMoa0906393
31. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. Complement study versus CINH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol.* 2016;36(1):16-18. DOI: 10.1007/s10875-015-0222-9