



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Mexicano del Seguro Social
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON
ANGIOEDEMA HEREDITARIO DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. MIREYA REYES ARELLANO

ASESOR DE TESIS:

**DRA. MARIA DEL ROSARIO CANSECO
RAYMUNDO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Marco Antonio Venancio Hernandez

Profesor titular de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional “La Raza”
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Dra. María del Rosario Canseco Raymundo

Jefa de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional “La Raza”
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Dra. Mireya Reyes Arellano

Médico Residente de segundo año de la especialidad de Alergia e Inmunología
Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional “La Raza”
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS	19
ANEXOS	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Género más afectado en pacientes con AEH	22
Figura 2. Porcentaje de familiares con antecedente de AEH.....	23
Figura 3. Localización afectada al inicio y ultima exacerbación de AEH.....	24
Figura 4. Tipo más frecuente de angioedema hereditario.....	25
Figura 5. Número de exacerbaciones y visitas a urgencias en un año.....	25
Figura 6. Prevalencia de comorbilidades en pacientes con AEH.....	26
Figura 7. Desencadenantes de exacerbaciones de AEH	26

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Media de edad al diagnóstico de angioedema hereditario (desviación estándar).....	22
Tabla 2. Media de tiempo (años) para la realización del diagnóstico de angioedema hereditario.....	23
Tabla 3. Niveles de C4 iniciales en los pacientes con AEH.....	24

RESUMEN

Título: Características Clínicas y Bioquímicas de los pacientes con Angioedema Hereditario del CMN La Raza

Antecedentes: El angioedema hereditario es una enfermedad rara caracterizada por ataques de edema en mucosa y submucosa. Los retrasos en el diagnóstico son de 8 a 10 años, durante ese tiempo los pacientes tienen exacerbaciones, algunas ponen en peligro su vida.

Objetivo: Conocer el comportamiento clínico y bioquímico de los pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del CMN La Raza.

Métodos: Estudio de serie de casos retrospectivo de 9 pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario, se obtuvo información sobre inicio de los síntomas, diagnóstico, antecedentes familiares, niveles de C4, y exacerbaciones. Se realizó estadística descriptiva utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, mediana, mínimos y máximos para distribución libre.

Resultados: Se incluyeron 9 pacientes, 33.3% hombres y 66.7% mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 30 años. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 16 años. El tipo más frecuente de angioedema hereditario fue el tipo 1 (77.2%). Durante las exacerbaciones, 22.2% necesitó tratamiento en urgencias. El sitio más afectado fue el abdomen (44.4%), el desencadenante más frecuente fue de origen traumático (44.4%). La prevalencia de comorbilidades fue de 33.3%.

Conclusiones: Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes mexicanos con diagnóstico de angioedema hereditario son diferentes a las reportadas a nivel mundial.

Palabras clave: Angioedema hereditario, retraso en el diagnóstico, exacerbaciones

ABSTRACT

Title: Clinical and Biochemical Characteristics of patients with Hereditary Angioedema of CMN La Raza

Background: Hereditary angioedema is a rare disease characterized by attacks of mucosal and submucosal edema. Diagnosis delays are 8 to 10 years, during which time patients have exacerbations, some of which are life-threatening.

Aim: To know the clinical and biochemical behavior of patients diagnosed with hereditary angioedema from the Allergy and Clinical Immunology service of CMN La Raza.

Methods: A retrospective case series study of 9 patients diagnosed with hereditary angioedema, information on symptom onset, diagnosis, family history, C4 levels, and exacerbations was obtained. Descriptive statistics were performed using mean and standard deviation for quantitative variables with normal distribution, median, minimum and maximum for free distribution.

Results: 9 patients were included, 33.3% men and 66.7% women. The average age at diagnosis was 30 years. The time between the onset of symptoms and diagnosis was 16 years. The most frequent type of hereditary angioedema was type 1 (77.2%). During exacerbations, 22.2% required emergency treatment. The most affected site was the abdomen (44.4%), the most frequent trigger was of traumatic origin (44.4%). The prevalence of comorbidities was 33.3%.

Conclusions: The clinical and biochemical characteristics of Mexican patients diagnosed with hereditary angioedema are different from those reported worldwide.

Key words: Hereditary angioedema, delay in diagnosis, exacerbations

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario es una enfermedad rara, autosómica dominante, asociada a deficiencia del C1 inhibidor. La prevalencia reportada en la literatura se encuentra entre 1:50 000 a 1:100 000 (1)

El angioedema hereditario tipo 1 y 2 se refieren a trastornos causados por mutación del gen SERPING1 (2) (Tabla 1). Los antecedentes familiares sugieren angioedema hereditario, su ausencia no lo excluye, pues incluso hasta el 25 % de los pacientes no lo tienen (mutaciones de novo) (3) . Los trastornos son clínicamente indistinguibles ambos se caracterizan por edema subcutáneo local episódico y edema submucosa que afecta el tracto respiratorio superior y gastrointestinal, se caracteriza por niveles séricos de C1HN inferiores al 35% de lo normal. HAE2 se caracteriza por niveles de C1NH normales o incluso elevados, porque la proteína no es funcional (4)

Localización	Fenotipo	Penetrancia	Locus/Gen	Numero MIM Gen/Locus
11q12.1	Angioedema hereditario tipo 1 y 2	AD, AR	C1NH	606860
5q35.3	Angioedema hereditario tipo 3	AD	F12	610619
6q26	Angioedema hereditario tipo 4	AD	PLG	173350
8q23.1	Angioedema hereditario tipo 5	AD	ANGPT1	601667
3q27.3	Angioedema hereditario tipo 6	AD	KNG1	612358
10q23.33	Angioedema hereditario tipo 7	AD	MYOF	604603
16p13.3	Angioedema hereditario tipo 8	AD	HS3ST6	619210

Tabla 1. Tipos de Angioedema Hereditario y alteraciones genéticas

CUADRO CLINICO

Los síntomas inician en la niñez se vuelven severos en la adolescencia. Sin embargo se han reportado síntomas en niños y adultos (5).

El angioedema dependiente de alteraciones en C1 inhibidor es caracterizado por recaídas de episodios de edema, que afecta cualquier tejido incluido cara, vías respiratorias altas, labios, mucosas (6).

AEH tipo 1 y tipo 2 generalmente inician en la primera o segunda década de la vida. El edema puede afectar la piel, tracto gastrointestinal, vías respiratorias altas, sin embargo algunos pacientes presentan edema en localizaciones periféricas (manos, pies, cara, labios, etc.) o mucosas (intestinal o laríngea). Es precedido por náuseas, malestar general, fatiga, eritema marginal (7).

El edema se desarrolla durante 24 horas y cede a las 48 a 72 horas siguientes (8). Además la frecuencia y severidad de los ataques se empeora por estrés, terapia estrogénica, cambios hormonales, tratamiento con IECA, infecciones agudas o crónicas. Por lo consiguiente, los pacientes reciben tratamiento que se dirigen a mediadores de histamina y angioedema mediado por mastocitos (glucocorticoides, antihistamínicos y epinefrina) que son inefectivos para el AEH (9).

El angioedema de la submucosa intestinal puede simular abdomen agudo, que resulta en una cirugía innecesaria (10) En esos 183 pacientes 23% ya tenían antecedente de apendicetomía, 16.4% tenían colecistectomía, 1.6% tenía resección intestinal, 2.7% laparotomía exploradora y 8.2% histerectomía (11).

Se identificaron 728 pacientes con AEH con alteración de C1 inhibidor, al momento de la evaluación 514 pacientes estaban vivos y 214 habían muerto. Setenta de estos pacientes (32.7%) habían fallecido por asfixia, en 63 pacientes

(90%) la muerte ocurrió antes del diagnóstico y 7 pacientes (10%) ya tenían el diagnóstico (12).

Aunque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico ha disminuido, respecto a informes anteriores de aproximadamente 22 años, los retrasos en el diagnóstico permanecen largos de 8 a 10 años. Una historia familiar no siempre se traduce en un diagnóstico más temprano (7). Los sitios más afectados durante un ataque son en primer lugar el abdomen (40% con profilaxis y 42% sin profilaxis) seguido de piel (40%; 38%), otros sitios como genitales (12%;12%) , cuello y cara (6%;6%), laringe y cavidad oral (3%; 3%) (13).

ESTUDIOS DE CRIBADO Y DIAGNOSTICO

El cribado para AEH se realiza en población diana con familiares inmediatos con diagnóstico confirmado de AEH. De acuerdo con los reportes de Pedrosa et al., se puede utilizar C1 inhibidor antigénico y C1 inhibidor funcional independientemente de la edad de las personas (14); sin embargo C4 no es recomendado como herramienta de detección en niños <1 año (15).

El diagnóstico de AEH 1 y 2 se basa en historia clínica y cuadro clínico con características de la enfermedad (16). Una medición de los niveles de C4 en los pacientes asintomáticos, se ha considerado prueba de detección para descartar AEH, aunque 10% de los casos de C4 son normales (17). La concentración de C4 puede ser <10mg/dL durante y sin ataques. A pesar del alto valor predictivo negativo (96%) la sensibilidad de C4 para AEH está entre 65-85% (5).

El C1 inhibidor antigénico bajo solo tiene un valor predictivo positivo de 56%. Además un valor normal de C1 inhibidor antigénico no puede descartar AEH porque los pacientes con AEH tipo 2 con deficiencia del C1 inhibidor funcional, debe tener un C1 inhibidor antigénico normal (18). Sin embargo un diagnóstico correcto de AEH con alteración del C1 inhibidor aún debe basarse en 2 lecturas

separadas por 1-3 meses, se encuentran niveles bajos de C4, C1 inhibidor antigénico debajo del 50% de los valores normales, o C1 funcional reducido (19). Las pruebas genéticas pueden ser relevantes en casos particulares como mosaicismos para permitir un correcto asesoramiento genético (20).

TRATAMIENTO

El tratamiento para el AEH se puede dividir en dos estrategias: el tratamiento de los ataques agudos (terapia a demanda) y prevención de los ataques, incluye profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo (21).

Hace una década en Estados Unidos, FDA aprobó tratamiento a demanda de ataques de AEH, incluido C1 inhibidor derivado del plasma (Berinert, CSL Behring), inhibidor de la kaliceína (Kalbitor), antagonista del receptor B2 de bradicinina (icatibant) y C1 inhibidor recombinante (Ruconest). Berinert es C1 inhibidor derivado del plasma, a una dosis de 20UI/kg se observó una significativa reducción en el tiempo de mejoría de los síntomas comparado con placebo (22).

Ecallantide un potente inhibidor de la kaliceína se aprobó para el tratamiento de ataques de AEH en >12 años de edad, dosis de 30mg subcutánea mostró mejoría de los síntomas comparado con placebo; el beneficio del tratamiento inicia después de 2 hrs de administración (22).

Icatibant, antagonista del receptor B2 de bradicinina está aprobado para ataques de angioedema en >18 años de edad, se administra 30 mg (en 3ml) de forma subcutánea, si los síntomas recurren se puede administrar una inyección adicional de 30mg 6 hrs después (23).

C1 inhibidor recombinante (Ruconest), fue aprobado por FDA en 2014 para el tratamiento de ataques agudos de AEH en adolescentes y adultos (>12 años) (24).

PROFILAXIS A CORTO Y LARGO PLAZO

La profilaxis crónica está indicada en los siguientes escenarios: Alteración en la calidad de vida, más de 1 ataque por mes, antecedente de intubación o internamiento en unidad de cuidados intensivos, edema laríngeo, ausencia en escuela o trabajo por >5 días por año, dependencia de narcóticos, accesos limitados a los servicios de salud, inicio rápido de los ataques agudos (25). C1 inhibidor purificado (Cinryze; CSL Behring) está aprobado en Estados Unidos para profilaxis de AEH, es administrado de manera intravenosa cada 3-4 días (26).

El primer concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma (Haegarda; CSL Behring) aprobado en 2017 para profilaxis a largo plazo, es administrado dos veces por semana. El primer inhibidor de la kaliceína derivado del plasma, lanadelumab, fue aprobado en 2018 para administración cada 2 semanas, si no presenta ataque agudo durante 6 meses, la dosis puede extender a cada 4 semanas (27).

En adultos la profilaxis previa a algún procedimiento es recomendada en cirugías, extracciones dentales asociadas a cualquier impacto mecánico sobre el tracto respiratorio alto y aparato digestivo (28). C1 inhibidor derivado del plasma es el tratamiento de primera línea previa a los procedimientos, pero los andrógenos atenuados se pueden utilizar como terapia de segunda línea cuando el C1 inhibidor no esté disponible. En cualquier opción la terapia de emergencia debe estar disponible ya que la profilaxis a corto plazo no es 100% efectiva (20).

El AEH en pacientes pediátricos actualmente es un área de necesidad insatisfecha que requiere avances terapéuticos adicionales. Muchos pacientes con AEH experimentaran su primer ataque en la infancia, actualmente se tiene opciones de tratamiento limitadas debido a la falta de datos de seguridad y eficacia pediátrica (29). Solo el C1 inhibidor derivado del plasma está aprobado para niños de todas las edades a dosis de 20 UI/kg vía intravenosa (30).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo serie de casos en la que se incluyeron 9 pacientes derechohabientes del IMSS, hombres, mujeres, niños y niñas, de todas las edades con diagnóstico de Angioedema Hereditario realizado mediante los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional La Raza, donde se evaluó el comportamiento clínico y bioquímico de los pacientes mexicanos, se incluyó edad del diagnóstico, tiempo para llegar al diagnóstico, exacerbaciones y visitas a urgencias, familiares afectados, niveles de C4, localización del angioedema al inicio y en exacerbaciones, antecedente de cirugías abdominales e intubación orotraqueal.

Se realizó búsqueda de información de cada paciente en expediente clínico electrónico y físico, y se capturó la información en un formato de recolección de datos (Anexo 1), posteriormente se construyó una base de datos en el software SPSS V22, utilizando estadística descriptiva para frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, con intervalos de confianza de 95%. La normalidad de los datos se estableció mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis descriptivo se realizó utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, mediana y mínimos y máximos para distribución libre.

RESULTADOS

Se incluyeron 9 pacientes de los cuales 3 son hombres (33.3%) y 6 son mujeres (66.7%) con diagnóstico de angioedema hereditario.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 30.2 años de edad (± 14.7). El tiempo entre el inicio de los síntomas y la conclusión del diagnóstico fue de 16.3 años (± 14.8).

De los 9 pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario 5 tuvieron antecedentes familiares de angioedema hereditario (55.6%) y 4 pacientes no tuvieron antecedentes familiares (44.4%).

El tipo más frecuente de angioedema hereditario fue el tipo 1 con 77.2% de los pacientes, seguido del tipo 2 con 22.8%, ninguno con tipo 3 de C1 inhibidor normal.

Se analizó cual fue el primer sitio de aparición del angioedema en donde se incluyó cara, laringe, abdomen y localización periférica, en donde 4 pacientes (44.4%) presentaron de manera inicial angioedema en abdomen, 3 en cara (33.3%), 1 en laringe (11.1%) y uno en localización periférica (11.1%).

Los niveles de C4 pacientes (100%) están por debajo de 10mg/dL al momento de la realización del diagnóstico

Referente a exacerbaciones 5 de los pacientes tienen >3 exacerbaciones por año, 2 pacientes alrededor de 3 exacerbaciones por año, y 2 pacientes con solo 2 exacerbaciones por año. 1 paciente acudió a urgencias >3 veces en el último año, y 1 paciente acudió a urgencias 2 veces en el último año, lo que traduce que 22.2% de los pacientes con exacerbaciones de angioedema hereditario, necesita tratamiento en el servicio de urgencias.

El sitio más afectado en la última exacerbación de los pacientes fue el abdomen en 44.4%, localización periférica en 44.4% y cara en 11.1%.

El desencadenante más asociado a exacerbaciones fue de origen traumático en 44.4% de los pacientes, seguido de infecciones y hormonales en un 22.2% respectivamente y emocional en 11.1% de los pacientes.

Ningún paciente tuvo antecedente de cirugías abdominales, ningún paciente tuvo antecedente de intubación orotraqueal, y ningún paciente tiene síntomas prodrómicos en un ataque de angioedema hereditario.

La prevalencia de comorbilidades en los pacientes con angioedema hereditario fue de 33.3%, 1 paciente con enfermedad crónico-degenerativa y 2 pacientes con otras enfermedades.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra cuales son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con angioedema hereditario en México.

Se describe que no hay predominancia de género en el angioedema hereditario según la guía canadiense (16). Sin embargo en nuestra población encontramos una mayor prevalencia de angioedema hereditario en las mujeres que en los hombres en una relación 2:1.

Las mutaciones de novo son más frecuentes en los mexicanos observándose en un 44.4% de los pacientes con angioedema hereditario, comparada con la literatura mundial en donde se reporta un 25% (3).

La edad media al diagnóstico fue de 30 años, con una edad mínima de 7 años y una edad máxima de 49 años. El lapso promedio entre el inicio de los síntomas y la conclusión del diagnóstico fue de 16 años, es posible inferir que en la población estudiada existió una demora considerable en el diagnóstico tomando en cuenta que lo reportado en todo el mundo es de hasta 10 años para la realización del diagnóstico (5)

El angioedema hereditario tipo 1 se caracteriza por niveles séricos de C1HN inferiores al 35% de lo normal, mientras que el angioedema hereditario tipo 2 se caracteriza por niveles de C1NH normales o incluso elevados, porque la proteína no es funcional (5). El angioedema hereditario tipo 1 es el más frecuente en 85% y el tipo 2 en el 15% (16). Siendo más prevalente en los pacientes mexicanos el tipo 1 con un 77.2%, seguido del tipo 2 con una prevalencia de 22.8%, ninguno con tipo 3 o actualmente llamado C1 inhibidor normal.

La alteración genética más frecuente en los pacientes con angioedema hereditario tipo 1 y 2 es la mutación del gen SERPING1 (2), en nuestra población se ha identificado la mutación en un solo paciente, los pacientes restantes no tienen la mutación específica, debido a que no contamos con los medios necesarios para su envío al extranjero para la secuenciación genética.

El edema puede afectar la piel, tracto gastrointestinal, vías respiratorias altas, sin embargo algunos pacientes presentan edema en localizaciones periféricas o mucosas (8). Es precedido por náuseas, malestar general, fatiga, eritema marginal (7). Los pacientes mexicanos no refieren síntomas prodrómicos y ninguno tiene antecedente de intubación endotraqueal.

Todos los pacientes con angioedema hereditario presentaron mínimo 2 exacerbaciones al año, sin embargo solo 22.2% de los pacientes tuvieron exacerbaciones severas requiriendo tratamiento en el servicio de urgencias, 88.8% de los pacientes presentaron exacerbaciones leves con tratamiento en domicilio. El sitio más afectado en las exacerbaciones es abdomen y localización periférica en donde se incluyen extremidades y genitales con 44.4% cada uno, sin embargo ningún paciente tiene antecedente de cirugía abdominal, diferente a la reportado a nivel mundial, en donde hasta 23% de los pacientes tiene antecedente de apendicectomía (11).

La frecuencia y severidad de las exacerbaciones empeora por estrés, terapia estrogénica, cambios hormonales, tratamiento con IECA, infecciones agudas o crónicas (9). En los pacientes estudiados encontramos como desencadenantes de exacerbaciones en primer lugar los traumatismos con 44.4%, en segundo lugar infecciones y factores hormonales con 22.2% respectivamente, y en tercer lugar el factor emocional con 11.1%.

De tal manera que es importante la educación a los pacientes para evitar factores desencadenantes y prevenir futuras exacerbaciones, además de tener un plan de acción como lo marca la guía de la World Allergy Organization (12)

Todos los pacientes al momento del diagnóstico tenían niveles $<10\text{mg/dL}$ de C4. Sin embargo a pesar del alto valor predictivo negativo (96%) la sensibilidad de C4 para AEH está entre 65-85% (5). En los familiares de los pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario se puede utilizar niveles de C4 como screening.

La prevalencia de comorbilidades en los pacientes con angioedema hereditario fue de 33.3%, hallando enfermedades como Hipertensión arterial, deficiencia del factor de Von Willenbrand y deficiencia de proteína S.

Las principales limitaciones de este estudio fueron el carácter retrospectivo del mismo, la muestra relativamente pequeña, y la recolección de los datos, que puede representar sesgo de información.

CONCLUSIONES

Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes mexicanos con diagnóstico de angioedema hereditario son diferentes a las reportadas a nivel mundial.

Es necesaria la difusión y el conocimiento de esta entidad, puesto que implican un retraso considerable en el diagnóstico, tratamientos erróneos o intervenciones innecesarias, además de complicaciones que pueden comprometer la vida de los pacientes.

Es necesaria la realización de estudios prospectivos de seguimiento de estos pacientes, conocer implicaciones de las comorbilidades y su relación con las exacerbaciones del angioedema hereditario. Y estudios retrospectivos para conocer cuáles son las causas de retraso en el diagnóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Barnettler S, Li Y. New and evolving therapies for hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019;40(1):7-13.
2. Santacroce, R. and D'Andrea, G., 2021. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), p.2023.
3. Vázquez, D. and Josviak, D., 2021. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. *Revista Alergia México*, 68(6), pp.s1-s22.
4. OMIM Entry - # 106100 - ANGIOEDEMA, HEREDITARY, 1; HAE1 [Internet]. Omim.org. 2021 [cited 21 July 2021]. Available from: <https://www.omim.org/entry/106100?search=hereditary%20angioedema%20definition&highlight=angioedema%20definition%20hereditary>
5. Patel G, Pongracic J. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019;40(6):441-445.
6. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Annals of Medicine*. 2016;48(4):256-267
7. Busse P, Christiansen S. Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(12):1136-1148.
8. Velasco, A., 2011. Fisiopatología y avances en el tratamiento del Angioedema Hereditario. *Revista de Alergia de México*, 58 (2): 2 2011.
9. Bova M, De Feo G. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018;175(3):126-135.
10. Mumneh, N. and Tick, M., 2021. Angioedema with severe acute abdominal pain: Think of hereditary angioedema. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(4), p.101702.
11. Rubinstein E, Stolz L. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. 2021.

12. Bork, K. and Hardt, J., 2012. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), pp.692-697.
13. Zanichelli, A. and Farkas, H., 2021. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 61(1), pp.77-83.
14. Porebski, G. and Kwitniewski, M., 2021. Biomarkers in Hereditary Angioedema. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 60(3), pp.404-415.
15. Magerl M, Germenis A. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. 2021.
16. Betschel S, Badiou J. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019;15(1).
17. Henao, M. and Craig, T., 2016. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, p.701.
18. Hwang J, Hwang G. Oral plasma kallikrein inhibitor BCX7353 for treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2019;11(17):1439-1444
19. Bork, K. and Aygören-Pürsün, E., 2019. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*, 28(1), pp.16-29.
20. Maurer M, Magerl M. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal*. 2018;11:5.
21. Fijen L, Bork K. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021
22. Firszt, R. and Duffey, H., 2015. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *Journal of Blood Medicine*, p.115.
23. Hide, M. and Horiuchi, T., 2021. Management of hereditary angioedema in Japan: Focus on icatibant for the treatment of acute attacks. *Allergology International*, 70(1), pp.45-54.

24. Valerieva, A. and Staevska, M., 2021. Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks: A European registry. *World Allergy Organization Journal*, 14(4), p.100535.
25. Craig, T. and Busse, P., 2018. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 121(6), pp.673-679.
26. Caballero, T., 2021. Treatment of Hereditary Angioedema. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 31(1), pp.1-16.
27. Syed, Y., 2019. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. *Drugs*, 79(16), pp.1777-1784.
28. Craig, T., 2020. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 41(6), pp.S30-S34.
29. Chen M, Riedl M. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017;37(3):585-595.
30. Bork, K. and Hardt, J., 2012. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), pp.692-697.

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA
Seris y Zaachila S/N, Delegación Azcapotzalco,
Colonia La raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México

“CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____ Sexo: a) Masculino b) Femenino

Edad al diagnóstico: _____

Tiempo en el que se realizó el diagnóstico: _____

Familiares afectados: a) Si b) No

Primer lugar afectado: a) Cara b) Periorbital c) Labios d) Úvula e) Laringe f) Lengua g) Abdomen h) Genitales i) Extremidades

Niveles de C4 iniciales: a) <10mg/dL b) 10-30mg/dL c) 30-50mg/dL d) >50mg/dL

Tipo de AEH: a) Tipo I b) Tipo 2 c) Tipo 3

Antecedentes:

Cirugías Abdominales: a) Si b) No Cuales: _____

Intubación orotraqueal: a) Si b) No Cuantas veces: _____

Exacerbaciones

Numero de exacerbaciones en un año: a) 1 b) 2 c) 3 d) >3

Lugar afectado en última exacerbación: a) Cara b) Periorbital c) Labios d) Úvula e) Laringe f) Lengua g) Abdomen h) Genitales i) Extremidades

Síntomas prodrómicos: a) Nauseas b) Fatiga c) Malestar general d) Eritema marginado f) Otros g) Ninguno

Visitas a urgencias en el último año: a) 1 b) 2 c) 3 d) >3

Desencadenantes: a) Infecciones b) Emocionales c) Traumáticos d) Hormonal

Comorbilidades: a) Alérgicas b) Autoinmunidad c) Crónico-degenerativas
d) Neoplasias e) Otras f) Ninguna

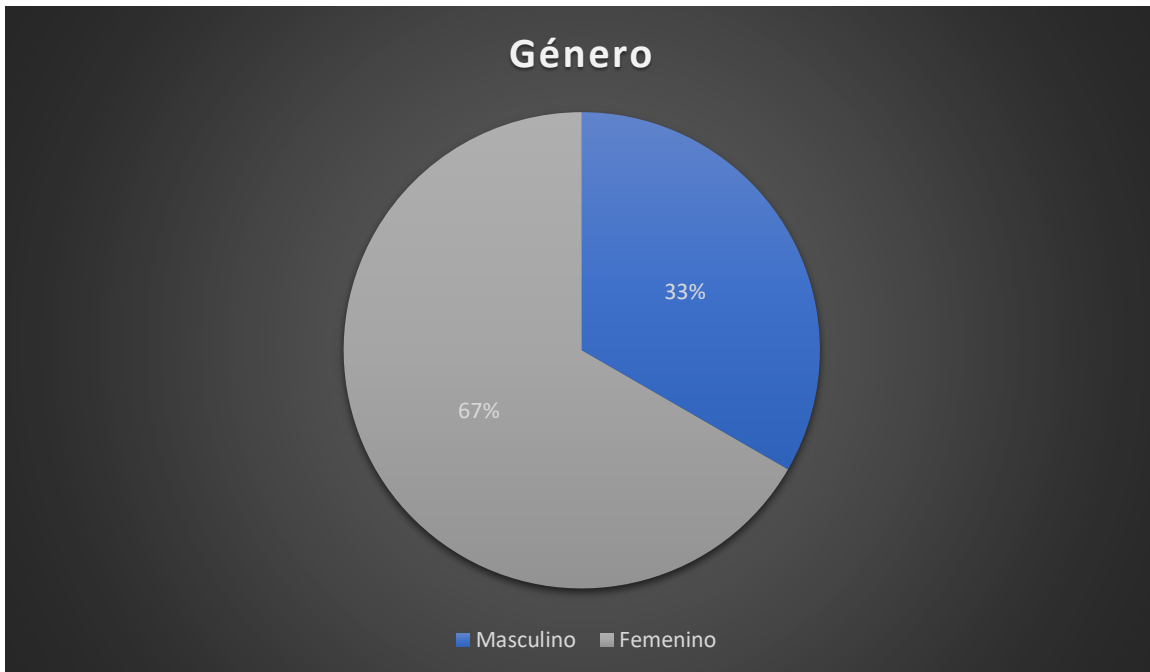


Figura 1: Género más afectado en pacientes con angioedema hereditario

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
¿CUAL ES LA EDAD AL DIAGNOSTICO?	9	7	49	30.22	14.729
N válido (por lista)	9				

Tabla 1: Media de edad al diagnóstico de angioedema hereditario (desviación estándar)

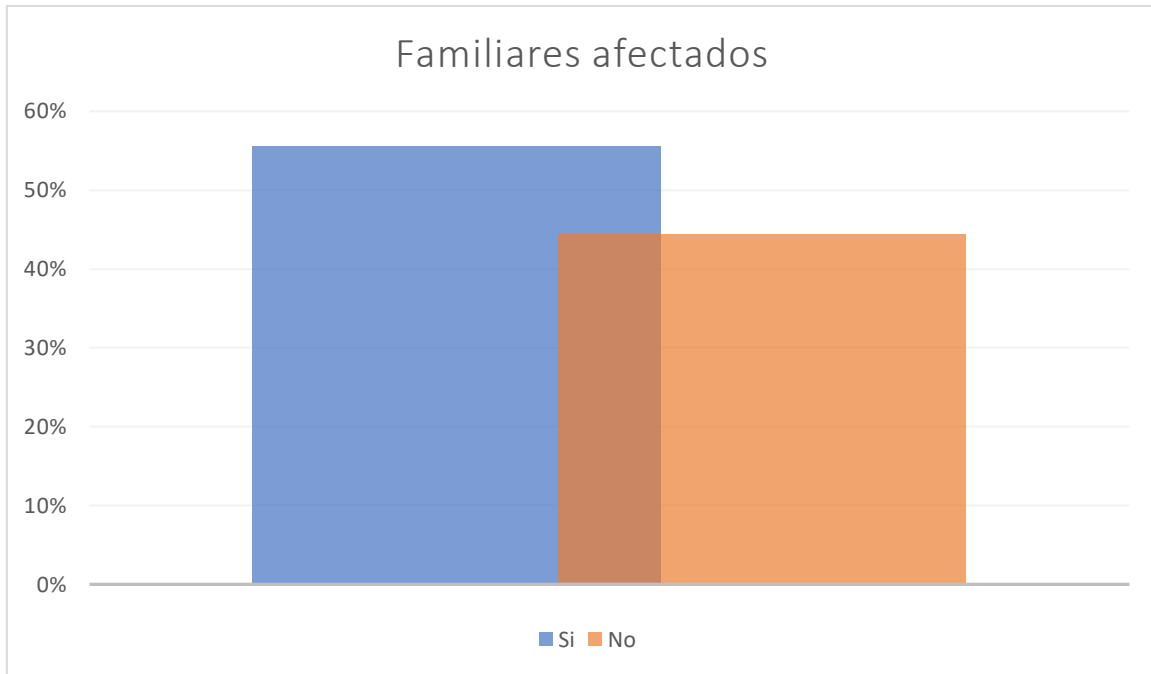


Figura 2: Porcentaje de familiares con antecedente de angioedema hereditario

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
TIEMPO (AÑOS) PARA REALIZAR EL DIAGNOSTICO	9	2	40	16.33	14.849
N válido (por lista)	9				

Tabla 2: Media de tiempo (años) para la realización del diagnóstico de angioedema hereditario

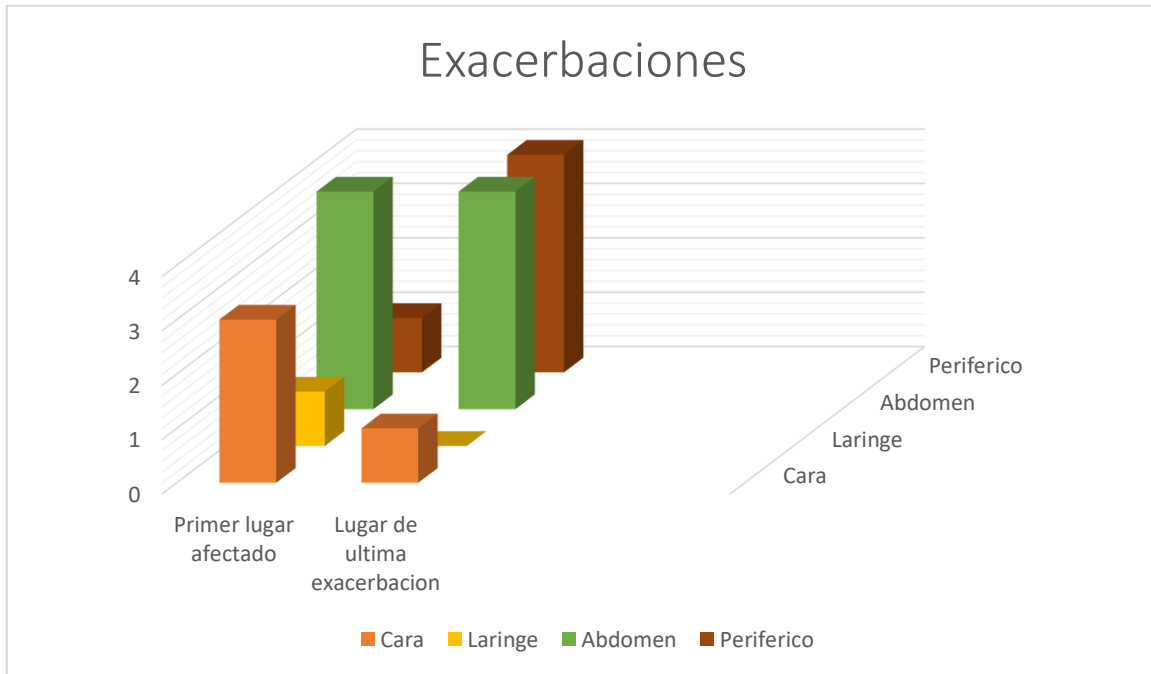


Figura 3: Localización afectada al inicio y última exacerbación de AEH

NIVELES DE C4 INICIALES					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<10mg/dL	9	100.0	100.0	100.0

Tabla 3: Niveles de C4 iniciales en los pacientes con AEH

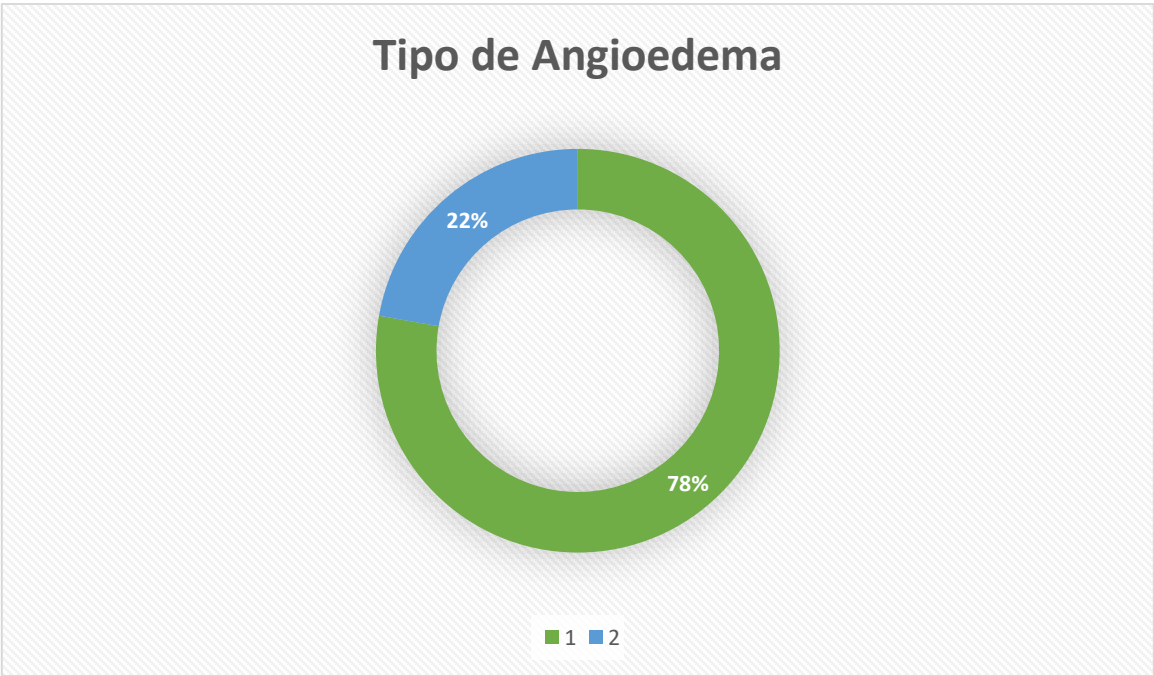


Figura 4: Tipo más frecuente de angioedema hereditario

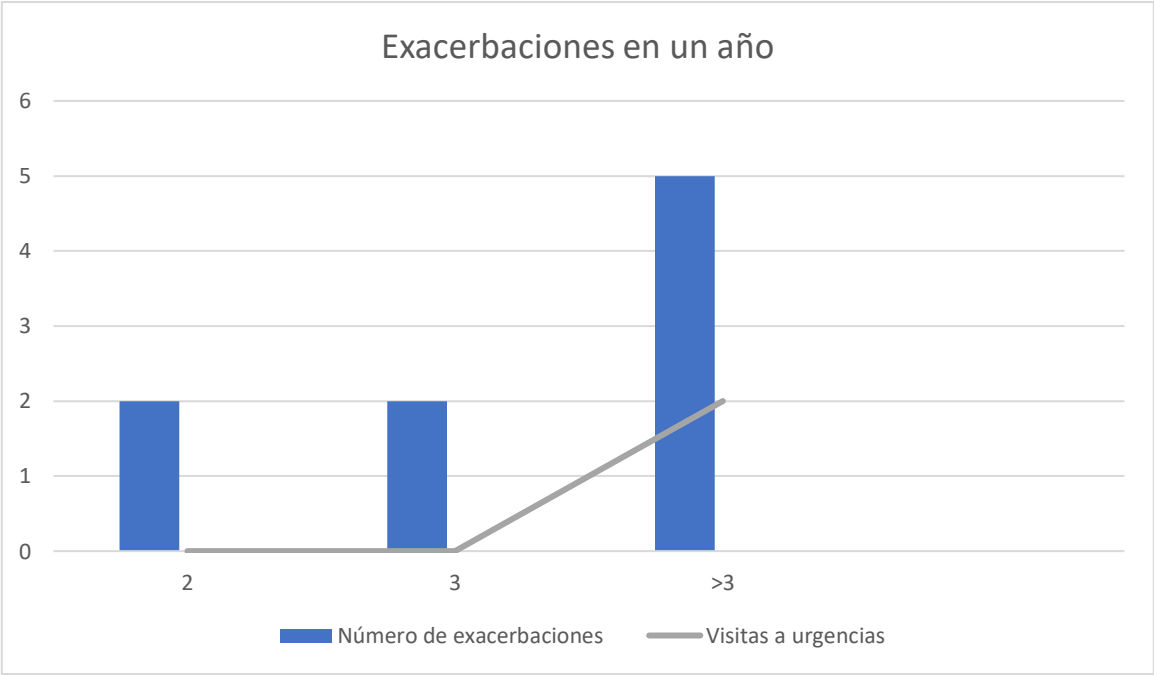


Figura 5: Número de exacerbaciones y visitas a urgencias en un año

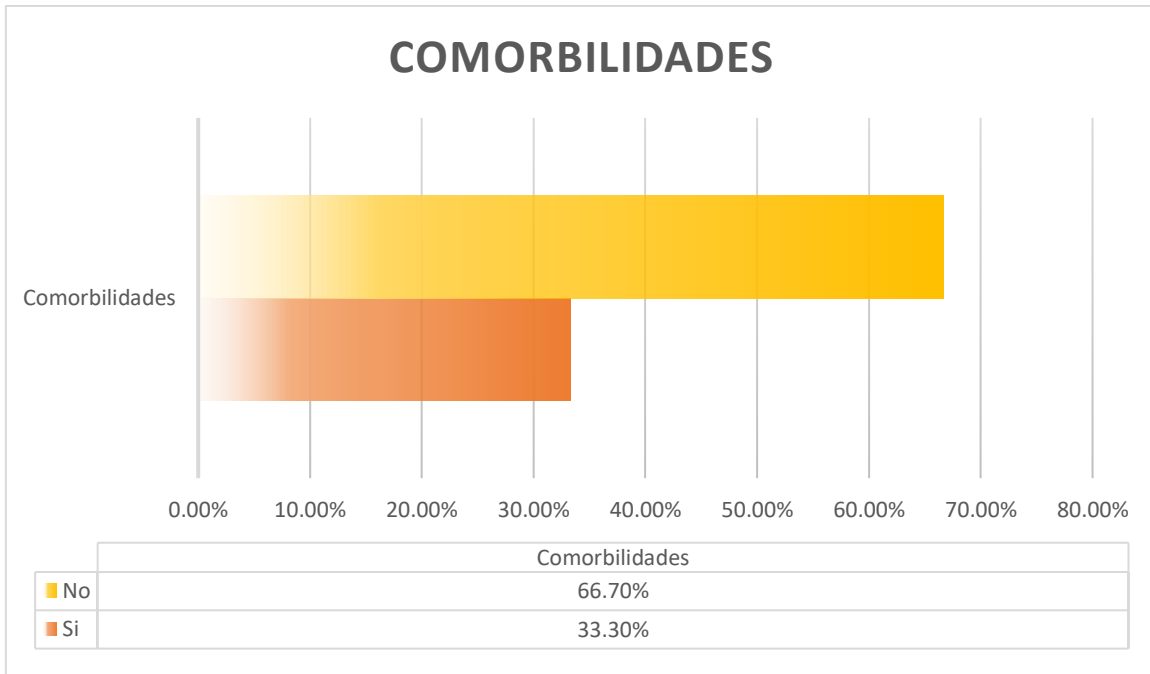


Figura 6: Prevalencia de comorbilidades en pacientes con angioedema hereditario

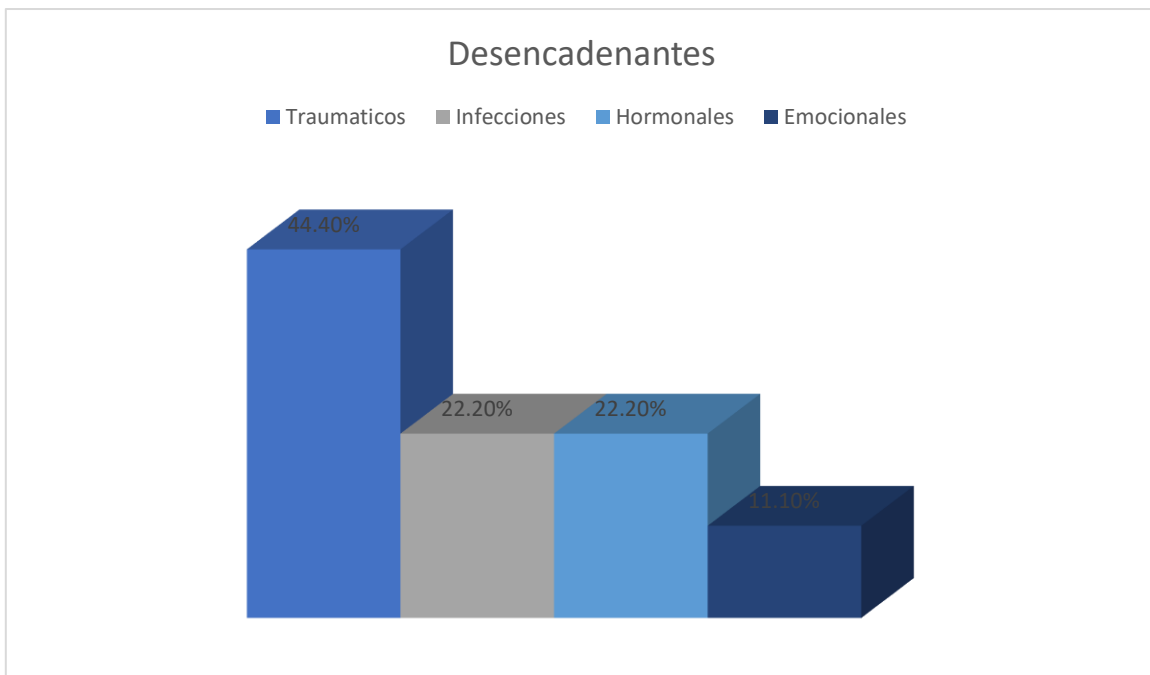


Figura 7: Desencadenantes de exacerbaciones de angioedema hereditario