



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“CARACTERIZACION DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON
ANGIOEDEMA HEREDITARIO”**

TESIS

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

Débora Salero Martínez

ASESORES DE TESIS:

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Dr. Fernando Lozano Patiño



Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 374.2022

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Enero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“CARACTERIZACION DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO”

Registro: 374.2022.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



DRA. DENISSE ANORVE BAILON
Subdirector de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. PAUL MONDRAGON TERÁN
Coordinador de investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL
Jefe de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



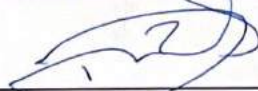
DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO
Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.
Jefa del servicio de Inmunología Clínica y alergia CMN 20 de Noviembre.



DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ
Asesor de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica CMN 20 de Noviembre.



DR. FERNANDO LOZANO PATIÑO
Asesor de tesis y medico adscrito del servicio de Alergia e Inmunología Clínica
CMN 20 de Noviembre.



DRA. DÉBORA SALERO MARTINEZ
Médico Residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica
CMN 20 de Noviembre.

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada, quiero empezar dando las gracias a la Dra. María Eugenia Vargas Camaño por abrirme sus puertas y permitirme continuar mis estudios, por compartirme conocimientos que atesorare toda mi vida laboral y personal, por ser un gran ejemplo como médico, líder, mujer y persona.

Gracias también a la Dra. María Isabel Castrejón Vázquez, por su orientación, por brindarme su confianza, por su tiempo y por siempre impulsarme a ser mejor.

Dr. Fernando Lozano por siempre tener la disponibilidad, tiempo y amabilidad de resolver todas mis dudas, apoyarme y guiarme.

Muchas gracias a todos mis maestros.

Agradezco a cada paciente que se ha cruzado en mi formación profesional, a todos aquellos que en su momento han tocado mi mente y mi corazón para poder convertirme en el medico que soy y que quiero ser. Sobre todos a los pacientes que aceptaron participar en este estudio.

Pero sobretodo quiero agradecer a mi mamá, la persona por la que hoy estoy aquí, por la que hoy soy quien soy, por su apoyo incondicional, por su trabajo arduo día con día para que yo pudiera cumplir mis metas. Gracias por siempre creer en mí. Este logro es tan tuyo como mío, muchas gracias mami. Gracias por llevarme de la mano en este tan largo camino.

Gracias también a Sonny, mi hermana, por siempre darme los mejores consejos, por guiarme en la vida y siempre ayudarme a levantar. Ustedes dos son mis más grandes ejemplos de mujer.

Gracias a mi abue y a toda mi familia por todo el cariño, que siempre es reconfortante al llegar a casa.

Gracias a quien me cuida desde el cielo.

Y por último gracias al CMN 20 de Noviembre, mi casa por 2 años, te llevo en el corazón.

Sin ustedes nada de esto habría sucedido. Gracias.

CONTENIDO

PORTADA	pág. 1
AUTORIZACIONES	pág. 2
ABREVIATURAS	pág. 5
RESUMEN.....	pág. 6
INTRODUCCIÓN.....	pág. 7
MARCO TEÓRICO.....	pág. 8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	pág. 29
JUSTIFICACIÓN.....	pág. 29
HIPÓTESIS.....	pág. 29
OBJETIVOS.....	pág. 29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	pág. 29
METODOLOGÍA.....	pág. 30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	pág. 30
DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	pág. 31
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADISTICO.....	pág. 39
RESULTADOS.....	pág. 39
DISCUSIÓN.....	pág. 56
CONCLUSIONES.....	pág. 57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pág. 58
ANEXOS	pág. 61

ABREVIATURAS

3-OST-6: Gen heparán sulfato 3-O-sulfotransferasa 6

AEH: Angioedema hereditario

AEH-nl-C1INH: AEH con C1INH normal

ANGPT1: Angiopoyetina-1

C1-INH: Inhibidor de la esterasa C1

C4: componente 4 del complemento

CGC: gen codifica el aminoácido arginina

CV: calidad de vida

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

ERE: elementos sensibles al estrógeno

FXIIa: Factor XII activado

HGMD: Mutaciones de genes humanos

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IDP: Inmunodeficiencias primarias

PLG: gen del plasminógeno

PLP: profilaxis a largo plazo

SNP: polimorfismos de un solo nucleótido

TIE2: receptor afín túnica interna cinasa de células endoteliales 2

WES: Secuenciación del exoma completo

RESUMEN.

El angioedema hereditario (AEH) es una inmunodeficiencia primaria por alteraciones en el complemento, con episodios recurrentes de angioedema, sin urticaria ni prurito, que afectan con mayor frecuencia la piel o los tejidos de las mucosas de las vías respiratorias superiores y gastrointestinales. Aunque el edema es auto limitado, la afectación laríngea puede causar complicaciones mortales, asociándose con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%.

Se asocia con una disminución de la calidad de vida que previamente se había medido mediante un cuestionario genérico no específico de la enfermedad.

El objetivo del estudio es caracterizar la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario utilizando un cuestionario específico para pacientes adultos con esta enfermedad.

Inicialmente se corrobora el entendimiento del cuestionario específico para Angioedema Hereditario en pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre para subsecuentemente aplicarlo a pacientes con Angioedema Hereditario.

Posteriormente se describieron variables para describir la demografía, edad, sexo, origen, el curso clínico de la enfermedad desde el inicio de los síntomas a la actualidad, el tiempo de retraso del diagnóstico, características de episodios de angioedema como duración y sitio más frecuentemente afectado.

Se aplicó el cuestionario de Angioedema Hereditario-QoL (HAE-QoL), el cual estudia 8 diferentes dimensiones de la calidad de vida asociado a enfermedad y se analizaron las puntuaciones obtenidas.

Por último, también se estudió la genealogía familiar, se realizó el árbol genealógico de cada uno de los pacientes.

INTRODUCCION.

El angioedema hereditario (AEH) es una inmunodeficiencia primaria por alteraciones en el complemento, con episodios recurrentes de angioedema, sin urticaria ni prurito, que afectan con mayor frecuencia la piel o los tejidos de las mucosas de las vías respiratorias superiores y gastrointestinales. Aunque el edema es auto limitado, la afectación laríngea puede causar complicaciones mortales. asociándose con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%. ⁽¹⁾

Existen varios tipos: Tipo I y II, casi el 85% de los casos son tipo I y en México hasta el 90%. Siendo menos frecuente el tipo 2 con el 15% y 10% en México. Un tercer grupo, son aquellos con niveles normales de inhibidor de C1, representa 1% de los casos y se caracteriza por niveles normales del C1-INH. ⁽²⁾

Esta rara enfermedad hereditaria, es causada por mutaciones más frecuentemente en el gen SERPING1, que dan como resultado un inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH) deficiente o disfuncional, lo que conduce a una sobreproducción de bradicinina. La forma de herencia más común es autosómica dominante y se cree que tiene un gran impacto en la calidad de vida relacionada a su salud sin embargo no se existen grandes estudios al respecto. Recientemente se validó en España un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida debido a que en el mundo se utilizaba un cuestionario no específico para evaluar la calidad de vida en estos pacientes. ⁽³⁾

Considerando que la calidad de vida puede variar de acuerdo con diferentes grupos étnicos y socioculturales, proponemos ajustar el cuestionario validado en población española en la población atendida en el CMN 20 de Noviembre y de acuerdo con este ajuste, posteriormente aplicarlo a pacientes con AEH atendidos en los servicios de Inmunología Clínica y Alergia y Genética, para caracterizar la calidad de vida mediante una evaluación objetiva que permita identificar la necesidad de establecer estrategias de atención en estos pacientes.

ANTECEDENTES.

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las Inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico. Trastornos cuya causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmune, originada por la alteración de una o más proteínas del sistema inmune celular o humoral, lo que explica la diversidad o heterogeneidad en la susceptibilidad particular a diferentes agentes infecciosos. La mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, malignidad o por desregulación en la respuesta inmune, por auto inflamación, auto inmunidad o alergia. La mayoría se heredan de forma autonómica recesiva y son más prevalentes en sexo masculino y en edad pediátrica, aunque las inmunodeficiencias de anticuerpos son más prevalentes en la edad adulta.

El retraso en el diagnóstico propicia infecciones recurrentes que pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad o a una percepción errónea de que su presentación es exclusiva de la infancia. El reconocimiento temprano de cualquier médico de primer contacto es importante para el tratamiento oportuno y mejor pronóstico. ⁽¹⁾

1.1 Clasificación

La clasificación del 2019 de los errores innatos de la inmunidad las clasifica en 10 grupos: I. Inmunodeficiencia que afectan la inmunidad celular y humoral, II. Inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas con un síndrome, III. Deficiencias predominantemente de anticuerpos, IV. Enfermedades de desregulación inmune, V. Defectos congénitos en el número o función de fagocitos, VI. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata, VII. Trastornos autoinflamatorios, VIII. Deficiencias del complemento, IX. Falla de médula ósea y X. Fenocopias de IDP.

El AEH forma parte de las deficiencias de complemento, con baja susceptibilidad a infecciones. ⁽²⁾

2. ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El Angioedema Hereditario (AEH) es un desorden raro y potencialmente mortal caracterizado por episodios recurrentes de edema asimétrico, sin urticaria, que afectan con mayor frecuencia la piel o tejidos de la mucosa de las vías respiratorias superiores y gastrointestinales. ⁽³⁾

Aunque el edema es autolimitado, la afectación laríngea puede causar complicaciones mortales. Antes de la disponibilidad de una terapia eficaz, este trastorno se asoció con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%. Esta rara enfermedad es hereditaria es causada por mutaciones más frecuentemente en el gen SERPING1, que dan como resultado un inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH) deficiente o disfuncional, lo que conduce a una sobreproducción de bradisinina. ⁽⁴⁾

La patogenia del AEH implica la acumulación de líquido extravascular en varios tejidos a través de un mecanismo no inflamatorio y no alérgico.

Las manifestaciones clínicas incluyen hinchazón de aparición repentina alrededor de los ojos, la cara y las extremidades; dolor en el abdomen (como resultado de

edema intestinal) y edema laríngeo que produce ronquera, dificultad para respirar y ocasionalmente la muerte. ⁽⁵⁾

3. HISTORIA

Fue en 1882 cuando Quincke describió por primera vez su presentación clínica y en 1888 el reconocimiento de Osler del patrón de herencia autosómico dominante. ^(3,6) La base fisiopatológica del AEH como una deficiencia de un inhibidor de la serina proteasa se descubrió de forma independiente a principios de 1960, ⁽⁶⁾ las investigaciones científicas han identificado el defecto fundamental como una deficiencia de la proteína inhibidora funcional de C1, un inhibidor de la proteasa en la superfamilia de serpinas, y han establecido que la bradicinina es el mediador biológico del edema. ⁽³⁾ Desde su introducción a principios de la década de 1980, se ha reconocido que los fármacos antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) causan angioedema de manera impredecible en una minoría de pacientes. Más recientemente en el 2000, se describió una subpoblación de pacientes sin antecedentes familiares, niveles funcionales normales de C1-INH y sin respuesta a dosis altas de antihistamínicos y se clasificó como angioedema idiopático no histaminérgico. ^(3,6) El nombre inicial del trastorno, "edema angioneurótico hereditario", transmitía el sesgo de que se derivaba de la neurosis. A través del tiempo hubo avances en el entendimiento de la fisiopatología. ⁽³⁾

4. EPIDEMIOLOGIA

El AEH relacionado con la deficiencia de C1-INH es una enfermedad autosómica dominante. La penetrancia casi completa es la regla, con el 50% de los niños y niñas de padres con AEH igualmente afectados. La prevalencia general de AEH relacionada con la deficiencia de C1-INH no está bien definida, pero se estima que varía entre 1:30.000 y 1:80.000 en la población general. El tipo 1 es la forma más común de AEH relacionada con la deficiencia de C1-INH, representa aproximadamente el 85% de los casos, y el tipo 2 representa el otro 15%. ⁽⁶⁾ No se han informado diferencias en la incidencia de AEH relacionado con la deficiencia de C1-INH según la raza, origen étnico o de sexo. ^(5,6) Pero tiende a ser más grave en las mujeres. AEH con C1-INH normal (AEH-nl-C1INH) también muestra un patrón de herencia autosómico dominante, que a menudo afecta a múltiples generaciones en una familia. ⁽⁷⁾ Debido a la falta de criterios de diagnóstico claros para esta categoría, no se pueden hacer estimaciones con respecto a su prevalencia o distribución general. El AEH-nl-C1INH fue comúnmente referido como tipo 3 HAE; sin embargo, ahora se reconoce que esa categorización es engañosa e inexacta y debe evitarse. La deficiencia adquirida de C1-INH es una enfermedad esporádica, que se observa predominantemente en pacientes de mediana edad o mayores de ambos sexos. Es relativamente raro, con una prevalencia estimada entre 1:250.000 y 1:500.000, aunque muchos casos probablemente no se reconocen y diagnostican. ⁽⁶⁾

No existen datos con respecto a la población mexicana. En el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México, del 2007-2011 se manejó únicamente 1 paciente. En la bibliografía nacional se describen 7 casos, publicados en la Revista de Alergia. La enfermedad inicia en la infancia, alrededor de los 2 a 3 años de edad. Más de la mitad de los casos presenta síntomas a los 10 años. Se

ha observado que la enfermedad empeora durante la adolescencia y persiste a lo largo de la vida, con un curso impredecible. ⁽⁸⁾

5. CLASIFICACIÓN:

El AEH se ha dividido en 3 tipos, dos de los cuales son atribuibles a mutaciones en el C1-INH y son indistinguibles clínicamente.

El Tipo I se presenta en 85% de los casos. Se caracteriza por niveles disminuidos de C1-INH con alteración de su función.

El Tipo II representa 25% de los casos. Los niveles del C1-INH pueden ser normales o incluso encontrarse elevado, pero su función es anormal. ⁽⁹⁾

Un tercer grupo de pacientes con angioedema hereditario, aquellos con niveles normales de inhibidor de C1, se informó por primera vez en 2000. Este grupo representa 1% de los casos. Los pacientes tienen niveles normales del C1-INH, la mayoría son del género femenino, con pocas excepciones. La administración de estrógenos se relaciona con el inicio o exacerbación de los síntomas y pueden relacionarse con el ciclo menstrual. El defecto genético se ha identificado en el gen del Factor XII de la coagulación. ⁽⁸⁾ Actualmente se denomina AEH con C1INH normal.

Casi el 85% de los casos son tipo I y en México hasta el 90%. Siendo menos frecuente el tipo 2 con el 15% y 10% en México.

Forma parte de la clasificación de errores innatos de la inmunidad del 2019, en la que se encuentra en el apartado VIII de las deficiencias de complemento bajo, en otros.

6. FISIOPATOLOGÍA

El inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH) es una proteína plasmática codificada por SERPING1 en el cromosoma 11q. Esta proteína, llamada así por su capacidad para regular la activación de la vía clásica, también controla la activación de la vía de la lectina, así como las vías fibrinolíticas, de coagulación y cinina. El hígado es la principal fuente de C1-INH en plasma, pero los fagocitos mononucleares y los fibroblastos también lo sintetizan y secretan. C1-INH es una proteína monocatenaria fuertemente glicosilada que se une covalentemente a enzimas proteicas e inhibe C1r y C1s de la vía clásica y las MASP de la vía de la lectina. En el caso de unirse a C1r y C1s, provoca la disociación del complejo macromolecular C1 y la inhibición de las acciones enzimáticas de C1r y C1s. Originalmente se creía que la desregulación de la vía del complemento era responsable de los ataques de angioedema, pero ahora está claro que los ataques se deben a la desregulación del sistema de cininas y la generación no regulada de bradiginina. ⁽¹⁰⁾

En la fisiopatología del AEH los niveles séricos elevados de bradiginina en sangre son responsables de las manifestaciones clínicas observadas en pacientes. La bradiginina se genera en el cuerpo a través de una interacción compleja de varias moléculas involucradas en las vías de cinina, complemento, hemostático y fibrinolítico. El factor XII es activado al principio por superficies cargadas negativamente. ⁽¹¹⁾ El factor XII activado posteriormente activa la precalicreína a calicreína (la precalicreína también puede ser activada por la enzima prolilcarboxipeptidasa). La calicreína es capaz de convertir directamente el plasminógeno en plasmina y también con la ayuda del activador del plasminógeno

tipo uroquinasa. La plasmina y la calicreína a su vez aumentan el factor XIIa creando así un círculo de autoactivación. La bradicinina también se puede generar a partir de calidina mediante la acción de las aminopeptidasas. La quinasa I genera metabolitos activos a partir de la calidina y la bradicinina, mientras que la enzima convertidora de angiotensina, la ECA (también conocida como quinasa II) y las aminopeptidasas inactivan la bradiquinina y la calidina. ⁽⁴⁾

El angioedema es la manifestación física de aumentos transitorios de la permeabilidad vascular. La bradicinina, generada por la activación del sistema de contacto con el plasma, se ha identificado de manera concluyente como el mediador del edema en el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1. ⁽⁸⁾ El sistema de contacto con el plasma comprende factor de coagulación XII, precalicreína plasmática y cininógeno de alto peso molecular; la precalicreína plasmática y el cininógeno de alto peso molecular circulan como un complejo bimolecular 1:1. In vivo, los componentes se ensamblan en la superficie de las células endoteliales de una manera dependiente del zinc. A pesar de las interacciones entre el contacto con plasma activado y los sistemas fibrinolíticos, los pacientes con angioedema hereditario no parecen tener un mayor riesgo de hemorragia o trombosis. ⁽³⁾ La anomalía fundamental en el angioedema hereditario de tipos I y II es una deficiencia del inhibidor funcional de C1 (debido a una mutación en SERPING1), que regula múltiples proteasas involucradas en el complemento, el sistema de contacto, la coagulación y las vías fibrinolíticas. Dentro de la cascada de contacto, el inhibidor de C1 inactiva la calicreína plasmática, el factor XIIa y el factor XII_f, actuando como una "trampa molecular". Cuando se escinde el enlace Arg444-Thr445 en el bucle reactivo de la molécula, se desencadena un reordenamiento conformacional, llamado inactivación suicida, que entierra irreversiblemente la proteasa en la molécula inhibidora de C1. La inactivación suicida da como resultado un complejo inhibidor de C1-proteasa termodinámicamente estable. ⁽³⁾

En el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1, la activación del sistema de contacto con el plasma genera bradicinina, que traduce su efecto biológico mediante la participación de receptores acoplados a proteína G. El receptor de bradicinina B2 se expresa de forma constitutiva en las células endoteliales y se considera que es el principal responsable de la transferencia activa de líquido a los tejidos localizados, con el angioedema. Mecánicamente, la activación del receptor de bradicinina B2 da como resultado la disolución de la unión adherente, que juega un papel crítico en la limitación de la permeabilidad vascular. Después de la participación del receptor de bradicinina B2, la señalización fosforila las moléculas de cadherina endotelial vascular transmembrana, que luego se internalizan y degradan. La consiguiente contracción del citoesqueleto de actina aumenta el tamaño de los poros entre las células endoteliales, con la consiguiente fuga vascular. Además del receptor de bradicinina B2, la especulación se ha centrado en el papel del receptor de bradicinina B1. Aunque el receptor de bradicinina B1 no se expresa en el tejido normal, los estímulos inflamatorios, así como el compromiso del receptor de bradicinina B2, pueden inducir su expresión. A diferencia del receptor de bradicinina B2, que se desensibiliza rápidamente, el receptor de bradicinina B1 se desensibiliza lenta y parcialmente después de unirse con su agonista. Los experimentos ex vivo han proporcionado evidencia de que el

receptor de bradicinina B1 puede expresarse durante los ataques de angioedema, lo que podría explicar la duración prolongada de los episodios de hinchazón. ⁽³⁾

El mecanismo de inflamación en el angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 no está bien caracterizado, pero se cree que implica una señalización mejorada de bradicinina. El trastorno se clasifica en subtipos según la mutación genética asociada: una mutación que afecta al factor XII, angiopoyetina-1, plasminógeno o cadena pesada de cininógeno-129 o una mutación genética desconocida. Se encontró que el más común, la mutación del gen del factor XII, p. Thr309Lys, causaba un umbral reducido para la activación del sistema de contacto in vitro e in vivo. Las mutaciones del factor XII también crean nuevos sitios de escisión de plasmina y, por lo tanto, vías potenciales para la activación del sistema de contacto. ⁽¹²⁾

Los mecanismos subyacentes al angioedema en el angioedema hereditario con disfunción del plasminógeno, el angioedema hereditario con disfunción de la angiopoyetina-1 (ANGPT1) y el angioedema hereditario con disfunción de la cadena pesada del cininógeno 1 no están claros. La mutación del plasminógeno puede relacionarse con el papel de la plasmina en la activación del sistema de contacto. La mutación ANGPT1 previene la agregación de proteínas multiméricas que es necesaria para el bloqueo del receptor Tie2. Tie2 juega un papel en la limitación de la permeabilidad vascular de múltiples mediadores. La mayoría de los pacientes que tienen angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 permanecen en la categoría de mutación desconocida, por lo que quedan por investigar muchas explicaciones patogénicas potenciales. ⁽³⁾

La deficiencia o disfunción de C1-INH da como resultado niveles bajos del componente 4 del complemento (C4) porque el complejo C1 normalmente escinde C4 como parte de la vía clásica del complemento, y esto se exagera si C1INH es deficiente. C1INH es un inhibidor extremadamente potente de C1r y C1s en relación con las otras proteasas que inhibe, por lo que el resultado de la deficiencia de C1INH puede detectarse en esta vía fácilmente como un nivel bajo de C4. Por lo tanto, no se cree que el C4 bajo esté directamente relacionado con la patogénesis del HAE, sino más bien una prueba de detección sensible para la deficiencia de C1INH.

7. GENETICA

Las mutaciones que conducen al angioedema hereditario tipo I son diversas, con pérdida de sentido, sin sentido, deleción o inserción por desplazamiento de marco o defectos de empalme dispersos por todo el gen, lo que da como resultado un inhibidor de C1 truncado o mal plegado que no se secreta de manera eficiente. En el angioedema hereditario tipo II, el defecto es típicamente una mutación sin sentido en el exón que afecta al asa móvil e interfiere con la capacidad de inhibir las proteasas diana, con raras excepciones. ⁽³⁾ Los niveles de inhibidor de C1 funcional en el angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 son generalmente del 5 al 30% del nivel normal, a pesar de la presencia de un gen normal. Se ha propuesto que la causa de esta discrepancia implica un aclaramiento mejorado de los complejos inhibidor de C1-proteasa, escisión del inhibidor de C1 en una forma inactiva de 94 kD e inhibición del producto génico normal por el anormal, denominado "transinhibición". También se ha informado de un efecto negativo dominante sobre la secreción de la proteína inhibidora de C1. ⁽³⁾ El AEH con

concentración y función normales del inhibidor de C1 representa una enfermedad genética única que surge solo en mujeres. La genética formal de esta entidad sugiere un modo de herencia dominante ligado al cromosoma X. ⁽¹³⁾

7.1 Gen SERPING

Mutaciones del gen SERPING1 (que conducen al tipo 1 y al tipo 2 AEH), constituyen más del 95% de todos los casos de AEH. Las manifestaciones clínicas de AEH por deficiencia de CI-INH son muy variables y dependen de la ubicación de la mutación en el gen SERPING1. Este gen se caracteriza por una notable heterogeneidad alélica y se han informado aproximadamente 450 mutaciones diferentes según la base de datos de mutaciones de genes humanos (HGMD). ⁽¹⁴⁾

Las mutaciones en el gen SERPING1 pueden clasificarse: ⁽¹⁵⁾

- Mutaciones con pérdida del sentido 34%
- Mutaciones por desplazamiento de marco y pequeños indels 31%
- Grandes reordenamientos de genes 17%
- Defectos en el sitio de empalme 10%
- Mutaciones sin sentido 7%
- Mutaciones reguladoras 1%

Este gen está ubicado en la posición de la banda del cromosoma 11 11q12-q13.1 y tiene un promotor inusual desprovisto de caja TATA. Más bien contiene un iniciador similar a TdT y un tracto de pirimidina de polipurina. El gen SERPING1 consta de 8 exones y 7 intrones. Se han identificado varias mutaciones exónicas y mutaciones en las uniones intrón / exón en este gen y estas mutaciones se transmiten con un modo de herencia autosómico dominante. ⁽¹⁵⁾ Sin embargo, aproximadamente una cuarta parte de todos los pacientes con AEH con deficiencia de C1-INH son de naturaleza esporádica (es decir, son causadas por mutaciones de novo en el gen SERPING1)

Desde la disponibilidad de reportar varias mutaciones en el gen SERPING1, se ha vuelto más fácil predecir los atributos estructurales y funcionales de este gen explicando así los fenómenos de heterogeneidad alélica.

El gen SERPING1 es un ejemplo de riesgo mutagénico y se han postulado varias teorías para el mismo:

- 1) El gen SERPING1 está ubicado cerca de la región centromérica
- 2) La presencia de 17 repeticiones Alu en el intrón 7 del gen lo convierte en un punto de acceso para la recombinación no homóloga y causa deleciones parciales o duplicación en el gen, caracterizado por la ausencia de producto proteico que representa aproximadamente el 15-20% de todos los casos de AEH por deficiencia de CI-INH
- 3) La presencia de sitios CpG en la parte codificante del gen lo predispone a mutaciones debidas a la desaminación espontánea. ⁽¹⁵⁾

El residuo 466 del gen codifica el aminoácido arginina (CGC) que forma el centro reactivo de CI-INH y CpG es un objetivo natural para la sustitución recurrente de aminoácidos.

Las mutaciones sin sentido constituyen aproximadamente el 30-40% de todas las mutaciones en el gen SERPING1. Varias mutaciones sin sentido e indel conducen a la adición de codones de parada prematuros y mutaciones de cambio de marco

que eliminan la síntesis de proteínas a través de la desintegración del ARNm mediada sin sentido.

También se ha encontrado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen SERPING1 están asociados con algunas enfermedades no relacionadas con el AEH. El polimorfismo es una variante de sentido erróneo en la región codificante y se ha encontrado que está asociado con el transporte estafilocócico de las fosas nasales anteriores.

En poblaciones caucásicas, se ha encontrado que la presencia del intrón 6 SNP (rs2511989) en el gen SERPING1 está asociada con la degeneración macular relacionada con la edad. ⁽¹⁵⁾

Los individuos afectados son generalmente heterocigotos para las variantes negativas dominantes en el gen SERPING1. Durante mucho tiempo se consideró que la homocigosidad para las variantes patógenas de SERPING1 era embrionariamente letal; sin embargo, en la última década se han descrito cinco familias no emparentadas con un patrón recesivo de AEH. Se describieron 2 familias consanguíneas no relacionadas recientemente informadas con una presentación recesiva de AEH debido a variantes de SERPING1 en las regiones del bucle central reactivo (RCL) (Familia D; S438F) y puerta (Familia A; I379T). Los heterocigotos S438F (Familia D) mostraron niveles variables de isoformas intactas de 105 kDa y escindidas/inactivas de 96 kDa de C1INH, mientras que su pariente homocigoto presentó solo la banda de 96 kDa. Los estudios funcionales mostraron que S438F redujo la interacción de C1INH con las proteasas diana en heterocigotos (C1s, 32-38 % de los controles y FXIIa, 28-35 % de los controles) y homocigotos (C1s, 18-24 % de los controles y FXIIa, 4-8 % de los controles) portadores, lo que es coherente con la presentación más grave de AEH en la familia y la disminución de los niveles de C1q en pacientes homocigóticos. Por el contrario, el C1INH plasmático de heterocigotos I379T (Familia A) mostró una unión normal de C1INH/C1s (84–94 % de los controles) y una reducción estadísticamente no significativa en los complejos C1INH/FXIIa (50–70% de los controles). Sin embargo, el homocigoto no logró inhibir tanto C1s (25-42% de los controles) como FXIIa (14-18% de los controles). ⁽¹⁶⁾

7.2 Clasificación de diferentes tipos de AEH: ⁽⁵⁾

Angioedema Hereditario								
Deficiencia C1-Inh (C1-INH-AEH)		C1- Inh Normal (nC1-INH-HAE)						
Mutación SERPING1	Mutación F12	Mutación Plasminógeno	Mutación Angiopoyetina 1	Mutación Quininógeno 1	Mutación MYOF	Mutación HS3ST6	Desconocido	
C1-INH-AEH Tipo 1	C1-INH-AEH Tipo 2	AEH-F12	AEH-PLG	AEH-ANGPT1	AEH-KNG1	AEH-MYOF	AEH-HS3ST6	AEH-U origen

7.3 Gen del factor XII

En el año 2000, Bork et al describieron otro tipo de AEH con un C1-INH cuantitativa y cualitativamente normal. En este tipo raro de AEH, se encontró que las manifestaciones clínicas eran similares a las del AEH de tipo 1 y 2 clásico, pero no se detectó ninguna mutación en el gen SERPING1. El defecto genético para este tipo de AEH se descubrió en el año 2006 cuando se detectaron por primera vez dos mutaciones sin sentido (p. Thr309Lys y p. Thr309Arg) en el gen F12 en una familia alemana.

Durante los siguientes años después del descubrimiento de mutaciones en el gen F12, los investigadores descubrieron que estas mutaciones conducen a una mayor producción de Factor XII activado (FXIIa) a través de la plasmina.

Esto también proporciona una idea del efecto de medicamentos antifibrinolíticos en este tipo de AEH. Hasta la fecha se han informado alrededor de 300 pacientes con mutaciones del gen F12 el cual es similar pero no idéntico al promotor del gen de los elementos sensibles al estrógeno (ERE). Debido a esta similitud, el estrógeno también aumenta la concentración de FXII en el plasma y puede producir manifestaciones similares a este tipo de AEH. La mutación del gen F12 asociada con AEH es una mutación de ganancia de función y se transmite en un modo de herencia autosómico dominante. ⁽¹⁷⁾

El fenotipo clínico de AEH causado por mutaciones en el gen F12 es similar al AEH por deficiencia de C1INH, excepto que existe un mayor predominio femenino, más agravamiento durante el embarazo y más dependencia de estrógenos. La actividad del complemento C4 y C1-INH suele ser normal, excepto ocasionalmente durante el ataque. La evaluación de la actividad del factor de coagulación XII no es confiable para el diagnóstico. ⁽¹⁵⁾

7.4 Gen del plasminógeno

El plasminógeno es una proteína precursora inactiva de la enzima plasmina. La plasmina juega su papel en la producción de bradicinina mediante la activación del factor XII. Una mutación sin sentido recientemente identificada en el exón 9 del gen del plasminógeno (PLG), c.988A> G (o denominada c.1100A> G dependiendo del ensamblaje utilizado), describe el ácido glutámico que reemplaza a la lisina en la posición 330 (p. Lys330Glu) (denominado p.Lys311Glu según el esquema de numeración utilizado). ^(18,19)

La mutación ha sido descrita por varios grupos en aproximadamente 25 familias de diferentes países con individuos afectados que suman más de 100. La mutación conduce a un cambio en el dominio kringle 3 que altera la estructura de la proteína de tipo salvaje. La proteína mutante conduce a un aumento de la producción de bradicinina, lo que da como resultado AEH. El perfil clínico de los pacientes con mutación del plasminógeno es diferente del AEH por deficiencia de C1INH. Se presenta generalmente en la edad adulta en comparación con el inicio pediátrico en la mayoría de los pacientes con AEH por deficiencia de C1-INH. Además, estos pacientes tienden a tener mayores posibilidades de inflamación de la cabeza y el cuello (lengua, cara, edema laríngeo) y relativamente menos posibilidades de excreción. ⁽¹⁵⁾

7.5 Gen de la Angiopoyetina 1

Se identificó una nueva mutación en el gen de la ANGPT1 utilizando WES en pacientes con AEH C1-INH normal. Esta fue una mutación inusual, ya que no se ha

demostrado que este gen esté asociado con el sistema hemostático o la vía de las cininas. También se ha demostrado que la mutación p. Ala119Ser reduce los niveles plasmáticos de la proteína ANGPT1 y dificulta aún más su capacidad para formar multímeros. La deficiencia de la proteína ANGPT1 conduce a una capacidad reducida de la proteína mutante para unirse a su receptor afín túnica interna cinasa de células endoteliales 2 (TIE2). Esta cascada de señalización está involucrada en la inestabilización de la vasculatura y en la disminución de la permeabilidad vascular. La proteína ANGPT2, por otro lado, antagoniza la proteína ANGPT1 conduciendo a una mayor permeabilidad vascular. Se encontró que la proporción de ANGPT1 / ANGPT2 estaba disminuida en pacientes con la mutación p. Ala119Ser. ⁽¹⁵⁾

7.6 Gen heparán sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (3-OST-6)

El gen 3-OST-6 mutante no puede transferir grupos sulfo a la posición 3-OH del heparán sulfato, lo que da como resultado una biosíntesis incompleta de heparán sulfato. Es probable que esto afecte las interacciones de la superficie celular de los actores clave en la formación de angioedema y es un mecanismo novedoso para el desarrollo de enfermedades, está involucrado en la formación de AEH. ⁽²⁰⁾

7.7 MYOF

Gen candidato porque codifica para Myoferlin, una proteína de membrana integral tipo II de 230 kDa, ubicada en la membrana plasmática de las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos intactos, que modula la transducción de señales de VEGF, participa en la señalización y previene la ubiquitinación y degradación de VEGFR-2. La presencia de la variante MYOF p. Arg217Ser se confirmó mediante secuenciación directa del ADN genómico de las muestras de los pacientes y se detectó en un miembro de la familia adicional sin síntomas de AEH, pero no en dos familiares asintomáticos, lo que sugiere un mecanismo autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Los datos actuales muestran que la variante MYOF-217S participa en AEH mediante una activación abrumadora de la señalización intracelular mediada por VEGF ⁽²¹⁾

8. FACTORES MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

La alta variabilidad en la expresión clínica entre pacientes con la misma mutación llevó a la hipótesis de que las mutaciones en estos y otros genes relacionados podrían ser modificadores potenciales en el fenotipo clínico de pacientes con causas genéticas conocidas de AEH. En un estudio se analizaron varios polimorfismos en diferentes genes y sus efectos sobre el fenotipo clínico de los pacientes. Estos incluían p.Y244C, p.G354R y p.T916M en el gen ACE; p.C548Y en el gen KLKB1 (calicreína); y p.D287N en el gen NOS3 (óxido nítrico sintasa). Sin embargo, queda por aclarar el papel de estos polimorfismos en la modificación del fenotipo clínico del AEH. El portador F12-46C / T actúa como un modificador independiente de la gravedad de C1-INH-HAE independientemente del estado mutacional de SERPING1. Se demostró que el polimorfismo c.-4C / T (rs1801020) en la región 5-UTR del gen F12 influye significativamente en el grado de activación del sistema de contacto y la gravedad clínica de la enfermedad. Los pacientes portadores de FXII-HAE (variante p. Thr309Lys) y el genotipo c.-46CC mostraron manifestaciones más graves y frecuentes de la enfermedad.

También se investigó el polimorfismo c.428G / A (rs3733402) en el gen KLKB1, que codifica la calicreína plasmática. Los portadores del alelo G del polimorfismo KLKB1-428G / A exhibieron un inicio de la enfermedad significativamente retrasado. Dado que un inicio más temprano de los síntomas se correlaciona inversamente con el curso posterior de la enfermedad, estos polimorfismos pueden ser útiles biomarcadores de pronóstico de la gravedad de la enfermedad. ⁽⁵⁾

9. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

9.1 Deficiencia C1-Inh (C1-INH-AEH)

El paso más importante para hacer un diagnóstico de angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1 es mantener un alto índice de sospecha. Los ataques recurrentes de angioedema cutáneo (asimétrico, no pruriginoso, desfigurante y sin picaduras) sin urticaria o síntomas abdominales severos (dolor e hinchazón) que remiten espontáneamente o ambos deben alertar al médico para que considere el angioedema hereditario. Aunque los ataques cutáneos y abdominales son la característica más común, los pacientes con poca frecuencia presentan inflamación genital y, en casos raros, inflamación de la vejiga, los músculos o las articulaciones. ⁽¹⁰⁾ Los episodios laríngeos representan aproximadamente el 0,9% de todos los ataques; sin embargo, todos los pacientes tienen riesgo de sufrir un ataque de laringe y más del 50% tiene un ataque de laringe durante su vida. Un ataque de laringe letal puede ser la presentación inicial.

El angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1 se desarrolla típicamente en la niñez (edad promedio de inicio, 8 a 12 años), rara vez ocurre antes del año de edad y generalmente empeora durante la pubertad. La enfermedad puede fluctuar durante la vida de un paciente y puede variar en gravedad entre miembros de la misma familia genética. Un inicio temprano puede estar asociado con una enfermedad más grave. ⁽³⁾

El angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1 es un trastorno autosómico dominante (prevalencia, aproximadamente 1 caso por 50 000 personas). Debido a que es poco común, la afección a menudo no se reconoce. En consecuencia, los pacientes pueden recibir tratamientos dirigidos al angioedema mediado por histamina o por mastocitos (es decir, glucocorticoides, antihistamínicos y epinefrina), que son ineficaces para el angioedema hereditario. Algunos pacientes son acusados de comportamiento de búsqueda de drogas debido a múltiples visitas urgentes para aliviar el dolor. El angioedema submucoso del intestino puede simular un abdomen agudo, lo que resulta en una cirugía innecesaria. Los ataques periféricos se asocian con una morbilidad clínicamente significativa. Aunque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico ha disminuido con respecto a los informes anteriores de aproximadamente 22 años, los retrasos siguen siendo inaceptablemente largos, de 8 a 10 años. Una historia familiar, no siempre se traduce en un diagnóstico más precoz. ⁽²²⁾

Los pacientes con frecuencia informan una variedad de síntomas prodrómicos antes del inicio de un ataque, incluido un exantema serpiginoso, no pruriginoso, distintivo, Eritema Marginatum, en aproximadamente un tercio de los pacientes. Aunque el eritema marginal es el pródromo más específico del angioedema hereditario, su presencia se ha asociado con un retraso en el diagnóstico, presumiblemente debido a la confusión con la urticaria. También se han informado como síntomas

prodrómicos hormigueo, fatiga, astenia y malestar en el sitio de la hinchazón emergente.

Las explicaciones para el inicio de un ataque siguen siendo difíciles de alcanzar. Entre los factores desencadenantes informados, el estrés es el que se cita con más frecuencia. La cirugía, los procedimientos médicos (p. Ej., Colonoscopia), los traumatismos, las infecciones y la fatiga también se reconocen como factores precipitantes. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que bloquean el catabolismo de la bradicinina, están contraindicados debido al riesgo de que exacerben el angioedema hereditario. Deben evitarse los estrógenos exógenos debido a su reconocido potencial para aumentar la gravedad de la enfermedad. El efecto de la gestación sobre el angioedema hereditario varía entre las mujeres, así como entre las que tienen embarazos posteriores. El parto suele ser sencillo. ⁽³⁾

9.2 C1- Inh Normal

La presentación clínica es fenotípicamente similar a la del angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1, con ataques prolongados de inflamación cutánea y submucosa (que duran por aproximadamente 2 a 5 días). El angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 tiene un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta. Los hombres pueden ser portadores silenciosos de la enfermedad. Las influencias hormonales del embarazo o los estrógenos exógenos pueden ser pronunciadas, particularmente en pacientes que tienen angioedema hereditario con una mutación del factor XII. Los sitios de inflamación y la frecuencia de ataque difieren ligeramente entre el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1 y los subgrupos de angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1. ⁽³⁾

10. DIAGNÓSTICO

El establecimiento de un diagnóstico de angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 se ve obstaculizado por la ausencia de biomarcadores disponibles comercialmente, con la excepción de las mutaciones genéticas conocidas (que parecen ser raras o aún no se han informado en los Estados Unidos). Recientemente se ha descrito un ensayo prometedor para identificar a las personas con angioedema mediado por cininas. En la actualidad, el diagnóstico de angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 se basa en guías de consenso. ^(3, 23)

10.1 Laboratorio

Ambos tipos se caracterizan por niveles séricos bajos de C4 debido a la activación de la cascada del complemento, para la cual el inhibidor de C1 es una proteína reguladora clave. Los pacientes con angioedema hereditario tipo II tienen niveles de antígeno normales pero una función inhibidora de C1 baja como resultado de mutaciones que afectan el bucle reactivo de la molécula. Los angioedemas hereditarios tipo I y II son fenotípicamente indistinguibles.

El mayor riesgo de asfixia y muerte para los pacientes sin un diagnóstico establecido proporciona un ímpetu convincente para instar a todos los familiares de un paciente índice a hacerse la prueba. Hay dos tipos de análisis funcionales de inhibidores de C1 disponibles. El ensayo cromogénico (recomendado cuando esté disponible) es más sensible que el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Para los niños, la

medición del nivel de C4 y del inhibidor de C1 parece ser precisa durante el primer año de vida, pero debe repetirse para verificar. La secuenciación genética (si se conoce la mutación) se puede utilizar para establecer un diagnóstico temprano.

La distinción entre angioedema mediado por bradicinina y angioedema mediado por mastocitos o histamina es fundamental, con implicaciones para la morbilidad, la mortalidad y el tratamiento

10.2 Prueba genética

Se han identificado más de 400 mutaciones causantes de deficiencia en SERPING1. Solo 1 se asoció con un fenotipo normal en el que la proteína mutante no se acomplejó con C1r, pero retuvo la capacidad de inhibir las enzimas generadoras de cinina. Aproximadamente el 25% de las mutaciones son de novo. El angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1 tiene penetrancia completa y no varía según la raza o el grupo étnico. En una pequeña minoría de pacientes (5 a 10%), no se detecta variante patogénica en SERPING1.

La secuenciación de genes generalmente no se requiere para el diagnóstico, pero ha sido fundamental para establecer un diagnóstico en casos raros. Se ha detectado angioedema hereditario tipo I en dos hermanas con padres no afectados, como resultado de un mosaicismo gonadal paterno. plegamiento y secreción de proteínas. La mutación da como resultado la expresión intermitente de la enfermedad y la fluctuación en los niveles de inhibidor de C1 y C4. Se ha descrito enfermedad grave en un paciente con una mutación homocigota Arg378Cys32 cuyos familiares heterocigotos no tenían un fenotipo de angioedema hereditario. Otros casos notificados de angioedema hereditario homocigoto con deficiencia del inhibidor de C1 han variado en gravedad, lo que subraya la importancia de las influencias modificadoras de la enfermedad más allá de las mutaciones del inhibidor de C1 que aún no se han aclarado claramente.

10.3 Diagnóstico de angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1

Criterios de consenso*

- Antecedentes de angioedema recurrente en ausencia de urticaria concomitante o uso de un medicamento que se sabe que causa angioedema
- Nivel de C4 normal o casi normal, nivel y función del antígeno inhibidor de C1 normal
- Falta de respuesta documentada a dosis altas de antihistamínicos (antihistamínicos de segunda generación administrados 4 veces al día)
- Una mutación genética conocida (factor XII, angiopoyetina-1, plasminógeno o quininógeno-1) o antecedentes familiares de angioedema†

Datos de apoyo

- Antecedentes de falta de respuesta a la epinefrina y glucocorticoides
- Antecedentes de respuestas rápidas y duraderas a un medicamento dirigido contra la bradicinina†

- Angioedema visible documentado o evidencia de edema de la pared intestinal identificado por tomografía axial computarizada o resonancia magnética§

Biomarcadores emergentes

- Actividad de calicreína estimulada por umbral

* Se deben cumplir los cuatro criterios. Si no hay antecedentes familiares y no se ha determinado ningún biomarcador, los datos de apoyo convincentes pueden sugerir el diagnóstico.

† El análisis mutacional para plasminógeno, angiopoyetina-1 y cininógeno-1 está disponible solo en un número limitado de instalaciones de investigación.

‡ Las respuestas rápidas y duraderas son aquellas que ocurren dentro de los 30 a 120 minutos posteriores a la administración del medicamento y que duran más de 6 horas.

§ Podría utilizarse la ecografía, aunque es menos sensible. En caso de resultados negativos, recomendamos la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética.

11. TRATAMIENTO

En el pasado, los agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico) y los andrógenos atenuados como el danazol eran las opciones primarias para el cuidado profiláctico a corto y largo plazo. El mecanismo de acción del danazol sigue siendo en gran parte desconocido, pero se postula que incluye la inducción de metalopeptidasas, que inactivan la bradicinina, y una mayor producción del inhibidor funcional de C1. ⁽²⁴⁾ Aunque estos tratamientos son efectivos, los resultados han estado muy por debajo del objetivo de normalizar la vida de los pacientes y existe el riesgo de efectos secundarios graves. En la actualidad, estos agentes se consideran terapias de segunda línea. ⁽²⁵⁾

En la última década, se aprobaron varios tratamientos, pues hasta el 2009, no había terapias aprobadas por la FDA para los ataques de angioedema, se contaba con opciones limitadas a la atención de apoyo y los esfuerzos para proteger las vías respiratorias. Cada agente tiene como objetivo la interrupción de la mediación de la cascada del sistema de contacto de la fuga vascular a través de la generación de bradicinina. Aunque la disponibilidad de estas terapias para los ataques agudos ha aliviado la carga de la enfermedad, los efectos psicológicos persistentes, la interrupción de la vida diaria, el miedo a la asfixia y el miedo a tener un hijo con angioedema hereditario continúan teniendo un efecto sustancial en la vida de los pacientes. ⁽²⁶⁾ El plasma fresco congelado fue una excepción, aunque útil en algunos casos, conllevaba el riesgo de aumentar la gravedad de un ataque.

El inhibidor de C1 derivado de plasma intravenoso (Cinryze) fue la primera nueva terapia profiláctica dirigida aprobada por la FDA para el tratamiento del angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1. ⁽²⁷⁾

El acceso venoso represento un problema pues causaba coagulación e infección, lo que condujo a la colocación de puertos permanentes para muchos pacientes.

Un avance importante en la atención profiláctica para el angioedema hereditario ha sido la aprobación de tratamientos subcutáneos, incluido el inhibidor de C1 derivado

del plasma y lanadelumab, un inhibidor monoclonal humano de la calicreína plasmática, en ambos casos eludiendo el requisito de acceso intravenoso y eficacia probada, el control logrado con estos tratamientos se acerca al objetivo de normalizar la vida de los pacientes. ⁽³⁾

11.1 Tratamiento a demanda para ataques agudos

La comprensión del mecanismo fisiopatológico del edema ha permitido el diseño y la aprobación de cuatro productos específicos para uso bajo demanda en el tratamiento del angioedema hereditario.

Estos tratamientos para los ataques agudos reemplazan el inhibidor de C1 derivado del plasma (Berinert, CSL Behring) y el inhibidor de C1 humano recombinante (Ruconest, Pharming), inhiben el receptor de bradicinina B2 (icatibant) o inactivan la calicreína plasmática (ecallantide). ⁽³⁾

En estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado que cada uno es eficaz y seguro para el tratamiento del angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1. ^(28,29) Estudios abiertos de extensión, junto con los datos del registro, han subrayado eficacia y seguridad de estos fármacos. Sin embargo, no se han completado estudios aleatorizados y controlados de tratamiento a demanda en pacientes con angioedema hereditario y niveles normales de inhibidor de C1.

11.2 Profilaxis a corto plazo

La profilaxis a corto plazo para el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1 puede estar indicada antes de los procedimientos médicos, quirúrgicos o dentales, que son desencadenantes conocidos del edema.

La mejor profilaxis es el inhibidor de C1, administrado de 1 a 12 horas (idealmente dentro de 2 horas) antes del procedimiento. En caso de que no se disponga de inhibidor de C1 derivado del plasma, plasma fresco congelado (2 unidades administradas de 1 a 12 horas antes del procedimiento) o un andrógeno atenuado (danazol a dosis de 400 a 600 mg por día, iniciar 5 a 7 días antes) se puede utilizar. Icatibant, ecallantide y el inhibidor de C1 humano recombinante no se recomiendan como profilaxis a corto plazo debido a sus vidas medias más cortas.

Hay pocos datos disponibles sobre la profilaxis a corto plazo para el angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1.

11.3 Profilaxis a largo plazo

Reemplazo del inhibidor C1 intravenoso

El inhibidor de C1 derivado del plasma (Cinryze) fue aprobado por la FDA en 2008 como profilaxis a largo plazo en adolescentes y adultos que tienen angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1, sobre la base de la evidencia de que dicho tratamiento reduce ataques en aproximadamente un 50%. ⁽²⁷⁾ En un estudio de fase 3, los resultados fueron favorables, las indicaciones se ampliaron en 2018 para incluir el tratamiento de niños de hasta 6 años de edad. ⁽²⁹⁾ Se reporta mejores resultados con el uso continuado y con la exposición a largo plazo.

Se han publicado datos favorables de fase 2 para la profilaxis a largo plazo con recombinantes inhibidores de C1 humano en pacientes que tienen angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1. ⁽³⁰⁾ El tratamiento profiláctico con inhibidor de C1 derivado de plasma también se ha utilizado de manera efectiva para

pacientes que tienen angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1, con o sin mutación del factor XII, incluso en mujeres embarazadas. ^(31,32) Se necesitan más estudios controlados para respaldar el uso general del inhibidor de C1 en esta población de pacientes.

11.4 Sustitución subcutánea del inhibidor de C1

El inhibidor de C1 subcutáneo es muy eficaz para prevenir los ataques de angioedema en pacientes que tienen angioedema hereditario con deficiencia de inhibidor de C1. Se ha reportado una reducción del 95% en la mediana de la tasa de ataque con C1 subcutáneo. ^(3,33) Administrado a una dosis de 60 UI por kilogramo de peso corporal, se vio una reducción dramática en la medicación de rescate, lo que llevó a la aprobación de la FDA. Un análisis mostró una mejora significativa en las medidas de calidad de vida relacionada con la salud. ⁽³⁴⁾

11.5 Inhibidor de anticuerpos monoclonales de calicreína plasmática

Lanadelumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano inhibidor de la calicreína plasmática administrado por vía subcutánea se analizó en un estudio de fase 3 de grupos paralelos controlado con placebo. ⁽³⁵⁾ Durante un período de 26 semanas, el tratamiento con 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas o 300 mg cada 2 semanas redujo significativamente las tasas de ataque en un 73,3 % y un 86,9 %, respectivamente, en pacientes con angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1. El uso de tratamiento a demanda y las tasas de ataques de alta morbilidad se redujeron sustancialmente. Estos hallazgos respaldan el uso de lanadelumab como terapia profiláctica para el angioedema hereditario. ⁽³⁾ Al igual que con la terapia con inhibidores de C1 subcutáneos, las medidas de calidad de vida mejoraron durante el estudio. ⁽³⁶⁾ Lanadelumab está aprobado en una dosis de 300 mg cada 2 semanas, con orientación para considerar la administración de 300 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad estable (libre de ataques) después de 6 meses. Dado que el angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 parece implicar la generación de bradicinina por la calicreína plasmática, lanadelumab puede ser una terapia eficaz en pacientes con este tipo de enfermedad. Sin embargo, no hay datos disponibles para respaldar el tratamiento en tales pacientes. Se necesita más investigación para determinar la seguridad y la eficacia a largo plazo.

11.6 Terapia Hormonal

Por la función de los estrógenos en el aumento de la gravedad de la enfermedad en pacientes con angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1, la suspensión de los estrógenos exógenos es un primer paso en el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

Se ha demostrado que las progestinas son beneficiosas para el tratamiento profiláctico del angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1. En Estados Unidos, se ha utilizado noretindrona (0,35 mg por día), aunque no se han establecido estándares de dosificación. Además, los beneficios del tratamiento con andrógenos atenuados se han documentado en múltiples casos de angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1, con las mismas preocupaciones con respecto a un perfil de efectos secundarios adversos. ⁽³⁷⁾

11.7 Agentes antifibrinolíticos

El ácido tranexámico (Lysteda, Ferring Pharmaceuticals) se ha utilizado con éxito para la profilaxis en pacientes que tienen angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1, con la especulación de que reduce la sensibilidad a la escisión de la plasmina. A una dosis inicial habitual, 650 a 1000 mg administrados dos veces al día. ⁽³⁷⁾ Los eventos adversos incluyen un ligero riesgo de trombosis, con efectos secundarios adicionales de malestar gastrointestinal, mialgia y dismenorrea. ⁽³⁾

12. GRAVEDAD

En 2004, un monográfico ⁽³⁸⁾ publicado en el Journal of Allergy and Clinical Immunology incluyó una clasificación, donde se obtiene la gravedad de la enfermedad en el último año. Fue elaborada por expertos en la enfermedad de 10 países en el contexto de una beca de la Comisión Europea para el proyecto denominado “Novedades en la Predicción, Prevención y Tratamiento de los Ataques de Pacientes con Angioedema Hereditario (PREHAEAT)”. Los autores establecieron unas puntuaciones para distintos aspectos relacionados tanto con la gravedad y frecuencia de los ataques (número de ataques, duración de los ataques y la limitación para la realización de las actividades diarias) como con la necesidad de tratamiento (tanto de los ataques agudos como la necesidad de tratamiento de mantenimiento). La suma de estas puntuaciones da como resultado una puntuación final que tiene su equivalencia en un grado de gravedad. Así, la puntuación 0 equivale a asintomático, de 1-10 gravedad mínima, de 11-20 leve, de 21-30 moderada y si la puntuación es mayor de 30 se considera grave. Esta clasificación puede tener varios aspectos limitantes, como no tener en cuenta el tipo de fármaco utilizado ni la dosis en el tratamiento de mantenimiento, concediéndosele además a este dato la misma puntuación que al requerimiento de intubación o traqueotomía. ⁽³⁸⁾

Otra clasificación de la enfermedad intentó elaborar una escala sencilla de aplicar, enfocada a los últimos 6 meses y que incluyese el tratamiento de mantenimiento, la frecuencia de los episodios y la existencia de episodios amenazantes para la vida. Dentro del tratamiento de mantenimiento, se consideró a parte como indicador de gravedad el uso de cphC1INH.

-Asintomático: No episodios de angioedema y no profilaxis a largo plazo (PLP).

-Leve: No episodios de angioedema amenazantes para la vida y ≤ 3 episodios en los últimos 6 meses y no PLP.

-Moderado: No episodios de angioedema amenazantes para la vida y: ≤ 6 episodios en los últimos 6 meses con PLP (no incluido cphC1INH de mantenimiento) o 4-12 episodios en los últimos 6 meses sin PLP.

-Grave: Episodio de angioedema amenazante para la vida o >6 episodios en los últimos 6 meses con PLP (no incluido cphC1INH) o PLP con C1 inhibidor o > 12 episodios en los últimos 6 meses sin PLP

Esta escala tampoco está validada y también tiene sus limitaciones, ya que no se tuvo en cuenta la afectación funcional en los episodios ni se hizo distinción entre las localizaciones de los ataques.

En el 2020 se publicó por Benerji un estudio descriptivo de AEH con deficiencia del inhibidor de C1 con el objetivo de evaluar la carga de AEH desde la perspectiva de los pacientes, fue una encuesta no intervencionista de pacientes de la Asociación de Angioedema Hereditario de los Estados Unidos, mayores de 18 años, con 1 o más ataques de AEH o síntomas prodrómicos en el último año y antecedente de haber recibido medicación de AEH para un ataque en los últimos 2 años. Un total de 445 pacientes completaron la encuesta. La mayoría de los pacientes (92,8%) tenían entre 18 y 64 años con AEH tipo I (78,4%) y antecedentes familiares positivos (78,4%). Las edades medias al inicio de los síntomas y al diagnóstico fueron 12,5 (9,1) y 20,1 (13,7) años, respectivamente. La mayoría de los pacientes (78,7%) experimentaron un ataque en el último mes. El abdomen (58,0%) y las extremidades (46,1%) fueron los sitios comúnmente afectados; el dolor (73,9%) y edema abdominal (57,0%) y no abdominal (55,1%) fueron síntomas frecuentemente informados. La mayoría de los pacientes (68,5%) habían recibido o estaban recibiendo profilaxis a largo plazo. La mayoría de los pacientes (88,8%) informaron haber visitado a alergólogos o inmunólogos, mientras que el 9,2% visitó departamentos de emergencia o clínicas de atención urgente. ⁽³⁹⁾

13. CALIDAD DE VIDA

El término calidad de vida (CV) comenzó a utilizarse en el lenguaje culto de los países occidentales a partir de los años 50. Sugiere connotaciones filosóficas sobre bienestar y satisfacción en aspectos relacionados con el juicio personal y los estándares sociales. La CV presenta diferentes significados para cada persona, reflejando los diversos conocimientos, la experiencia, y los valores individuales. Depende en gran medida de la escala de valores por la que cada individuo ha optado más o menos libremente y de sus recursos personales y emocionales. Además, está sometida a determinantes económicos, sociales y culturales y se modifica en un mismo individuo con el paso de los años.

El concepto calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) surge derivado principalmente de la evolución del estado del bienestar (en el que desde presupuestos iniciales de desarrollo económico y de nivel de vida se impulsa el bienestar personal y social como valor importante para todos los ciudadanos) y del concepto postmoderno e interdisciplinar de salud propuesto por la OMS en 1948 (“la salud es un estado de completo bienestar físico, psíquico y social, y no únicamente la ausencia de enfermedad”). Se nutre de las definiciones de salud, estado de salud, capacidad funcional y CV. (40) Se considera que la CVRS es una evaluación subjetiva del impacto de la enfermedad y el tratamiento en los dominios físicos, psicológicos, sociales y somáticos del funcionamiento y el bienestar ^(41,42)

En la literatura científica, los instrumentos utilizados para medir variables psicológicas han recibido distintas denominaciones: tests, escalas, cuestionarios, inventarios, etc., y no siempre ha quedado claro por qué de esa distinción. Se ha utilizado la palabra test como término para referirnos a cualquier herramienta de medición psicológica. Se ha usado especialmente para hacer referencia a los instrumentos de medición de variables de tipo cognitivo (aptitudes, conocimientos, habilidades...) en los que las respuestas de los sujetos son correctas o incorrectas y la puntuación total en la prueba viene dada por la suma de todas las respuestas correctas obtenidas, generándose una escala jerárquica o acumulativa. ⁽⁴³⁾

El cuestionario se define como un instrumento utilizado para la recogida de información y diseñado para poder cuantificar y universalizar la información y estandarizar el procedimiento de la entrevista. Los cuestionarios están formados por una serie de ítems o preguntas que no están necesariamente relacionados unos con otros, que pueden ser puntuados e interpretados individualmente y en los que no hay respuestas correctas o incorrectas. Se considera una escala de evaluación aquel instrumento o cuestionario que permite un escalamiento acumulativo de sus ítems dando puntuaciones globales al final de la evaluación. Su carácter acumulativo lo diferencia de los cuestionarios de recogida de datos, los inventarios de síntomas, las entrevistas estandarizadas o los formularios. ⁽⁴³⁾

13.1 CALIDAD DE VIDA Y AEH

La falta de disponibilidad de algunas terapias específicas de HAE-C1-INH, así como los posibles efectos secundarios y contraindicaciones de los tratamientos, podrían dificultar significativamente el manejo de los pacientes con HAE-C1-INH. Además, la falta de conocimiento de HAE-C1-INH entre los profesionales de la salud puede hacer que los pacientes teman por su seguridad y podría tener un efecto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Varios aspectos de HAE-C1-INH (transmisión hereditaria, diagnóstico incorrecto, imprevisibilidad de los ataques, síntomas incapacitantes, riesgo de ataques fatales, cirugías innecesarias, tratamientos inadecuados, necesidad frecuente de intervención de emergencia, falta de información sobre la enfermedad entre profesionales de la salud, efectos adversos del tratamiento o falta de disponibilidad de un tratamiento específico, etc.) podrían disminuir la CVRS, y se debe evaluar el impacto de HAE-C1-INH en la calidad de vida. Sin embargo, hay datos limitados sobre este tema en la literatura publicada. ^(42, 44, 45) Hasta donde sabemos, aún no se ha puesto a disposición un instrumento específico para evaluar el impacto de HAE-C1-INH en la CVRS.

Dentro de las utilidades de la medición de la CVRS están: Identificación de problemas de salud, mejora en la comunicación entre el paciente y el personal sanitario, investigación de salud en la comunidad, evaluación de intervenciones sanitarias, evaluación de políticas en salud, evaluación de prácticas clínicas, resultados en investigación, comparación de enfermedades diferentes, auditoría clínico-médica, farmacoeconomía: análisis costo-utilidad, asignación de recursos y toma de decisiones, relación directa con demanda y consumo de recursos sanitarios, predictor de respuesta y factor pronóstico. ⁽⁴²⁾

En los últimos años han aumentado los datos publicados sobre el impacto en la CVRS del AEH-C1INH, fundamentalmente en el contexto de intervenciones terapéuticas o en el desarrollo de nuevos fármacos, utilizaron los cuestionarios SF-36, Pain Disability Index, EQ-5D, AE-QoL y DLQI. Se han utilizado para medir cambios en la calidad de vida con diferentes tratamientos

Banerji et al realizaron un esbozo de diagrama conceptual en base a la revisión de la literatura en el que se distinguen 5 factores que influyen en la carga total de la enfermedad: el curso de la enfermedad, la naturaleza de los ataques, el tratamiento, los costos (directos e indirectos) y la CVRS (con sus aspectos psicológicos y sociales).

El proyecto HAE-QoL tuvo como objetivo desarrollar una herramienta psicométrica sólida para evaluar la CVRS en HAE-C1-INH. Se diseñó en varias fases: la primera fue para desarrollar la versión preliminar del cuestionario en un estudio multicéntrico español, la segunda fase fue la internacionalización de la versión española, la tercera fase fue un estudio piloto internacional con 332 pacientes de 12 países con la versión HAE-QoLv 1.2 + SF-36. La fase cuatro el análisis de datos, en donde obtuvieron la versión final con 25 ítems y 7 dimensiones. Y la fase restante fue la preparación del cuestionario para su uso y evaluar sus características psicométricas. ⁽⁴⁵⁾

En HAE-QoL el rango de la puntuación total del HAE-QoL es de 25-135, siendo una puntuación mayor sinónimo de una mejor CVRS o de un menor detrimento en una dimensión en particular.

En este estudio español, realizado en Madrid, se realizó el diseño y validación del primer cuestionario específico para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes adultos con Angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa (AEH-C1INH). El diseño del HAE-QoL corresponde al de una escala de evaluación, es decir, al de un instrumento o cuestionario que permite un escalamiento acumulativo de sus ítems, dando puntuaciones globales al final de la evaluación. Se decidió un formato de autocumplimentación al considerar que otorgaba al paciente un mayor grado de libertad y comodidad y por una cuestión de ahorro de recursos. Además con este tipo de formato se evita la posible influencia del investigador en las respuestas de los pacientes por el tono de voz o la expresión facial. ⁽⁴⁵⁾

La metodología utilizada para la elaboración de los ítems del cuestionario ha estado basada en un enfoque cualitativo desde el punto de vista del paciente, incluyendo también las opiniones de los expertos, asegurando así la inclusión de aquellos aspectos relevantes de la enfermedad. En cuanto al tipo de respuestas, fue en forma de escala Likert (con 5 o 6 opciones de respuesta). La puntuación de cada ítem englobado en una dimensión se suma para obtener la puntuación de dicha dimensión y las puntuaciones de las dimensiones se suman a su vez obtener la puntuación global del cuestionario. Se decidió incluir un número de 5 o 6 opciones de respuesta dado que estudios previos habían mostrado que de esta forma se maximizaba la sensibilidad de la escala mientras que se evitaba la posible confusión entre términos cuando el número de respuestas es ≥ 7 . Respecto a la finalidad del cuestionario es por un lado evaluativa (es decir, dirigida a detectar cambios longitudinales en la CVRS en el tiempo) y por otro discriminante (enfocada a detectar diferencias en la CVRS entre individuos o grupos conocidos con la enfermedad). El análisis psicométrico del HAE-QoL ha proporcionado datos óptimos sobre las propiedades necesarias que debe cumplir un instrumento en cuanto a consistencia, fiabilidad y validez de constructo, incluyendo el poder discriminante entre grupos conocidos. La distribución del HAE-QoL está centralizada y regulada por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). El HAE-QoL permite realizar una evaluación multidimensional de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con Angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa, tras haberse identificado en el proceso de desarrollo del cuestionario las siguientes dimensiones: “Dificultad para el tratamiento”, “Función física y salud”, “Estigma asociado a la enfermedad”, “Rol social y emocional”,

“Preocupación respecto a la descendencia”, “Percepción de control sobre la enfermedad” y “Salud mental”. ⁽⁴⁵⁾

13.1.1 Formato del cuestionario: ⁽⁴⁵⁾

DIMENSION	ITEMS
Función física y salud	1,2,3,19
Estigma asociado a la enfermedad	4,7,9
Rol social y emocional	5, 6, 8, 10
Preocupación respecto a la descendencia	11, 12
Percepción de control sobre la enfermedad	13, 14, 18, 25
Salud mental	15, 16, 17, 23
Dificultad para el tratamiento	20, 21, 22, 24

Puntuación: ⁽⁴⁵⁾

Ítems con formato de respuesta:

- Mucho – 1 punto
- Bastante – 2 puntos
- Regular – 3 puntos
- Poco – 4 puntos
- Nada - 5 puntos

Ítems con formato de respuesta:

- Siempre – 1 punto
- Casi siempre – 2 puntos
- Muchas veces – 3 puntos
- Algunas veces – 4 puntos
- Solo alguna vez – 5 puntos
- Nunca – 6 pu

Cuanto mayor puntuación mejor calidad de vida respecto a la enfermedad.

El HAE-QoL ha seguido un proceso de validación siguiendo las recomendaciones de expertos en calidad de vida relacionada con la salud. Ha mostrado muy buenas propiedades psicométricas. Se ha demostrado que el HAE-QoL tiene una alta consistencia interna y buenas evidencias de validez (de contenido, de constructo y de criterio, con buena discriminación entre grupos) y que la fiabilidad test-retest es excelente. Se ha estudiado la validez convergente con el cuestionario genérico SF-36, obteniéndose correlaciones mayormente leves a moderadas y estadísticamente significativas entre los dos instrumentos. ⁽⁴⁵⁾

Se ha confirmado que el HAE-QoL es discriminante entre los sujetos con distintos grados de gravedad global del Angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa. ⁽⁴⁵⁾

El proceso de reducción de ítems ha permitido obtener una versión corta y manejable del HAE-QoL y los datos obtenidos tras el estudio piloto internacional confirman la aceptabilidad del cuestionario. El HAE-QoL se ha desarrollado y validado en un ámbito internacional y está disponible en 18 idiomas lo que permite su aplicabilidad en distintos países y la realización de estudios internacionales que comparen la calidad de vida relacionada con la salud en diferentes países. ⁽⁴⁵⁾

En 2021 fue publicado un estudio en *Annals of Allergy Asthma Immunology*, en donde utilizaron este primer cuestionario de calidad de vida específico para Angioedema Hereditario tipo I y II en Canadá, en donde incluyeron 72 pacientes en donde la media del total de AEH-QoL fue 102 +/- 23. en una escala de 25 a 135, donde las puntuaciones más altas indican una mejor CdV. Aunque las puntuaciones totales de CdV se correlacionaron positivamente con el nivel de satisfacción y el control percibido de los pacientes ($P < 0,001$ para ambos), se correlacionaron negativamente con el número de ataques agudos ($P = 0,03$). Sin embargo, los tipos de tratamiento no tuvieron impacto en la calidad de vida. Los predictores, incluido el sexo, las comorbilidades y el número de ataques, solo explicaron el 12 % de la varianza en las puntuaciones totales de calidad de vida. ⁽⁴⁶⁾

En el estudio publicado el 2020 por Benerji, donde entre los cuestionarios que utilizaron fue AEH-QoL, se reportó que según la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, el 49,9% y el 24,0% de los encuestados tenían ansiedad y depresión, respectivamente. Las puntuaciones medias de angioedema hereditario-calidad de vida fueron generalmente más bajas con una frecuencia de ataque más alta. El estado general de salud era "malo" o "regular" para el 24,8% de los pacientes. Las deficiencias porcentuales medias (DE) fueron del 5,9 % (14,1 %) para el ausentismo, del 23,0 % (25,8 %) para el presentismo, del 25,4 % (28,1 %) para la pérdida de productividad laboral y del 31,8 % (29,7 %) para la incapacidad para la actividad. ⁽³⁹⁾

En febrero 2020 Ana Láinez Nuez publico los resultados del estudio que realizo en el que utilizo 2 cuestionarios de calidad de vida (QoL) para la evaluación de la autopercepción del paciente con angioedema hereditario (AEH): el AE-QoL y el HAE-QoL. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de las características de los ataques en su CV. Se encontró una correlación positiva significativa entre la puntuación total de HAE-QoL y el número anual de episodios de EA ($r = 0,637$, $p < 0,001$), específicamente en el dominio funcionamiento ($r = 0,35$, $p > 0,062$). ⁽⁴⁷⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Angioedema Hereditario, es de herencia predominantemente autosómica dominante que, a pesar de los avances del tratamiento, este padecimiento puede suponer un importante impacto en la calidad de vida relacionada con la salud. En México existe muy poca información respecto a calidad de vida en estos pacientes con AEH y pocas herramientas para evaluarla lo cual retrasa diagnósticos e inicio de tratamiento oportuno.

Basado en esto planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario?

JUSTIFICACIÓN.

La forma de herencia más común es autosómica dominante y se cree que tiene un gran impacto en la calidad de vida relacionada a su salud sin embargo no se existen grandes estudios al respecto. Recientemente se validó en España un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida debido a que en el mundo se utilizaba un cuestionario no específico para evaluar la calidad de vida en estos pacientes. ⁽³⁾

En pacientes con AEH usualmente no se considera la calidad de vida en las consultas de seguimiento para evaluar la evolución y ajuste en el tratamiento, posiblemente debido a que no existen herramientas para poder evaluarla, utilizándose en el mejor de los casos cuestionarios de calidad de vida inespecíficos. Recientemente se validó en España un cuestionario específico para evaluar calidad de vida en estos pacientes, informando buenos resultados en pacientes en estadios I y II. ⁽⁴⁷⁾

Considerando que la calidad de vida puede variar de acuerdo con diferentes grupos étnicos y socioculturales, proponemos ajustar el cuestionario validado en población española en población mexicana atendida en el CMN 20 de Noviembre y de acuerdo con este ajuste, posteriormente aplicarlo a pacientes con AEH, atendidos en los servicios de Inmunología Clínica y Alergia y Genética, para caracterizar la calidad de vida mediante una evaluación objetiva que permita identificar la necesidad de establecer estrategias de atención en estos pacientes.

HIPÓTESIS.

Por tratarse de un diseño estrictamente descriptivo no se requiere planteamiento de hipótesis

OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario del servicio de Inmunología clínica y alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer el ajuste del cuestionario AEH-QoL en población mexicana derechohabiente del CMN "20 de Noviembre"
- Conocer que dimensión de la calidad de vida se encuentra más afectada
- Comparar las características de calidad de vida entre pacientes con AEH I y II

OBJETIVOS SECUNADRIOS

- Conocer características generales y demográficas de los pacientes con Angioedema Hereditario

- Determinar tipo de Angioedema Hereditario más frecuente (Tipo I o II)
- Conocer familiares afectados con la enfermedad Angioedema Hereditario
- Determinar la genealogía de los pacientes con angioedema hereditario

METODOLOGIA

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo, con un estudio piloto previo.

Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario que se encuentren en seguimiento en la consulta externa del servicio de Inmunología clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre derechohabientes al ISSSTE y familiares afectados no derechohabientes.

Universo de trabajo

Pacientes atendidos en el servicio de Inmunología clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y familiares.

Tiempo de ejecución. 12 meses

Definición del grupo a intervenir.

Pacientes en seguimiento por el servicio de Inmunología y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre derechohabientes al ISSSTE y sus familiares no derechohabientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario a quienes se les aplicará el cuestionario de calidad de vida.

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico Clínico y por laboratorio de Angioedema Hereditario tipo I y II
- Que se encuentren en seguimiento en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del CMN 20 de noviembre
- Que acepten participar en el estudio
- Derechohabientes y no derechohabientes del ISSSTE
- Que sepan leer y escribir
- Que firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión.

- Pacientes con angioedema hereditario secundario
- Pacientes con discapacidad que no puedan contestar los reactivos
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no completen el cuestionario
- Pacientes que no acepten continuar en el estudio retirando su consentimiento informado

Muestreo no probabilístico, por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

El Angioedema Hereditario es considerado una enfermedad rara, el grupo de pacientes diagnosticados es pequeño, pues la prevalencia general de AEH relacionada con la deficiencia de C1INH mencionada en la literatura se estima que varía entre 1:30.000 y 1:80.000 en la población general.

Muestreo no probabilístico en bola de nieve: los pacientes del estudio se incluirán de manera discrecional de forma Bola de Nieve que se aplica de acuerdo a juicio del investigador en enfermedades raras, poco frecuentes, que ocupan tratamientos caros y en poblaciones bien caracterizadas como en nuestro estudio.

Se incluirán todos los pacientes que cuenten con el diagnóstico de Angioedema Hereditario del Servicio de Inmunología clínica y alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y sus familiares con la misma patología.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Al ser un estudio de muestreo no probabilístico no requiere fórmula para cálculo de tamaño de muestra.

Se tomarán en cuenta todos los pacientes que tengan diagnóstico de Angioedema hereditario tipo I y II, que hayan sido atendidos en la consulta externa del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE y sus familiares con el mismo diagnóstico.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Descripción operacional de las variables.			
Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
SEXO	Definición conceptual: características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres Definición Operativa: Sexo consignado en el expediente.	Cualitativa, nominal dicotómica.	0: Hombre, 1: Mujer
EDAD	Definición conceptual: El número de años cumplidos, tiempo que ha vivido una persona. Definición operativa: El número de años cumplidos consignado en el expediente a la fecha de realización del estudio.	Cuantitativa discontinua	Años (números)

TIPO DE AEH	<p>Definición conceptual: Clasificación del AEH según la cantidad de C1-INH y su funcionalidad</p> <p>Definición operativa: Clasificación del AEH según la cantidad de C1-INH y su funcionalidad reportada por laboratorio</p>	Cualitativa, politomica	0: tipo1, 1: tipo 2, 2: C1-INH normal
NUMERO DE FAMILIARES AFECTADOS CON AEH	<p>Definición conceptual: Número de familiares afectados con AEH obtenido de la genealogía</p> <p>Definición operativa: Número de familiares afectados con AEH obtenido de la genealogía</p>	Cuantitativa discontinua	Números
ANTECEDENTES DE FAMILIARES CON AEH	<p>Definición conceptual: Familiares de 1er y 2do grado con diagnostico de AEH</p> <p>Definición operativa: Familiares de 1er y 2do grado con diagnostico de AEH consignado en el expediente o referido por paciente</p>	Cualitativa, politomica	0: madre, 1: padre, 2: abuelos, 3: hermanos, 4: tíos, 5: primos, 6: hijos, 7: sobrinos
PUNTAJE DEL CUESTIONARIO AEH-QoL	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 1-24</p>	Cuantitativa discontinua numérica	Puntaje
PUNTAJE EN LA DIMENSION FUNCION FISICA	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión función física que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 1, 2, 3, 19</p>	Cuantitativa discontinua numérica	Puntaje

<p>PUNTAJE EN LA DIMENSION ESTIGMA ASOCIADO A LA ENFERMEDAD</p>	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión estigma asociado a la enfermedad que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 4, 7, 9</p>	<p>Cuantitativa discontinua numérica</p>	<p>Puntaje</p>
<p>PUNTAJE EN LA DIMENSION ROL SOCIAL Y EMOCIONAL</p>	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión rol social y emocional que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 5, 6, 8, 10</p>	<p>Cuantitativa discontinua numérica</p>	<p>Puntaje</p>
<p>PUNTAJE EN LA DIMENSION PREOCUPACION RESPECTO A LA DESCENDENCIA</p>	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión preocupación respecto a la descendencia que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 11, 12</p>	<p>Cuantitativa discontinua numérico</p>	<p>Puntaje</p>
<p>PUNTAJE EN LA DIMENSION PERCEPCION DE CONTROL SOBRE LA ENFERMEDAD</p>	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión percepción de control sobre enfermedad que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 13, 14, 18, 25</p>	<p>Cuantitativa discontinua numérica</p>	<p>Puntaje</p>
<p>PUNTAJE EN LA DIMENSION SALUD MENTAL</p>	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión salud mental</p>	<p>Cuantitativa discontinua numérica</p>	<p>Puntaje</p>

	<p>que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 15, 16, 17, 23</p>		
PUNTAJE EN LA DIMENSION DIFICULTAD PARA EL TRATAMIENTO	<p>Definición conceptual: Puntaje total de los ítems de la dimensión dificultad para el tratamiento que forma parte del cuestionario AEH-QoL</p> <p>Definición operativa: El número del total de los ítems 20, 21, 22, 24</p>	Cuantitativa discontinua numérica	Puntaje
COMORBILIDADES	<p>Definición conceptual: padecimiento previo o concomitante</p> <p>Definición operativa: padecimiento previo o concomitante consignado en el expediente o referido por paciente</p>	Cualitativa, dicotómica	0: Si, 1: No
TRATAMIENTO	<p>Definición conceptual: Administrar de forma periódica algún fármaco con el fin de tratar o prevenir ataques de AEH</p> <p>Definición operativa: Tratamiento consignado en el expediente o referido por paciente</p>	Cualitativa, dicotómica	0: Si, 1: No
TIPO DE TRATAMIENTO	<p>Definición conceptual: Fármaco administrado con el fin de tratar el AEH</p> <p>Definición operativa: Fármaco administrado con el fin de tratar el AEH consignado en el</p>	Cualitativa, politómica	0: Inhibidor de C1 recombinante, 1: Danazol, 2: Plasma fresco congelado, 3: Acido tranexámico, 4: heparina de bajo peso molecular

	expediente o referido por paciente		
NUMERO DE ATAQUES DE ANGIOEDEMA	<p>Definición conceptual: El número de ataques de AEH en 1 mes</p> <p>Definición operativa: El número de ataques de AEH en 1 mes referido por el paciente o consignado en el expediente</p>	Cuantitativa discontinua	Números
SITIO DE EDEMA SUBCUTANEO	<p>Definición conceptual: Parte del cuerpo mas común en el que se presento edema en tejido subcutáneo durante el ataque de AEH</p> <p>Definición operativa: Sitio de edema subcutáneo en el ataque de AEH consignado en el expediente o referido por paciente</p>	Cualitativa nominal	0: cara, 1: laringe, 2: abdomen, 3: extremidades, 4: tórax, 5: genitales
TIEMPO DURACION DEL ANGIOEDEMA	<p>Definición conceptual: Tiempo que tarda en resolverse el edema subcutáneo</p> <p>Definición operativa: Tiempo en minutos que tarda en resolverse el edema subcutáneo referido por el paciente o consignado en el expediente.</p>	Cuantitativa discontinua	Minutos
C1 INHIBIDOR	<p>Definición conceptual: proteína plasmática codificada por SERPING1 en el cromosoma 11q, con capacidad para regular la activación de la vía clásica, también controla la activación de la vía de la lectina, así como las vías fibrinolíticas, de coagulación y cinina.</p>	Cuantitativa discontinua	Miligramos por decilitro (mg/dL)

	Definición operativa: nivel de proteína reportada por laboratorio		
FUNCION INHIBIDOR	<p>Definición conceptual: función de la proteína plasmática codificada por SERPING1 en el cromosoma 11q, con capacidad para regular la activación de la vía clásica, también controla la activación de la vía de la lectina, así como las vías fibrinolíticas, de coagulación y cinina.</p> <p>Definición operativa: función de la proteína C1-INH en porcentaje reportada por laboratorio</p>	Cuantitativa discontinua	%
C1q	<p>Definición conceptual: cadenas polipeptidicas que tienen como función principal iniciar la activación de la vía clásica.</p> <p>Definición operativa: nivel de C1q reportada por laboratorio</p>	Cuantitativa discontinua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
C4	<p>Definición conceptual: Glicoproteina, activación por C1s da como resultado la generación de un producto de escisión C4b y C4a</p> <p>Definición operativa: nivel de C4 reportada por laboratorio</p>	Cuantitativa discontinua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
C3	Definición conceptual: Componente 3 del complemento, activación a través de la vía clásica, lectina o vía alternativa, importante de las enzimas de escisión de C5 y es	Cuantitativa discontinua	Miligramos por decilitro (mg/dL)

	<p>fundamental para la coestimulación de las células B.</p> <p>Definición operativa: nivel de C3 reportada por laboratorio</p>		
--	--	--	--

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.

Posterior a la autorización del protocolo. El investigador principal abordará a los pacientes que cumplan con los criterios de selección explicándoles las características del estudio solicitando la firma de consentimiento informado. Los investigadores solicitaron y obtuvieron la sublicencia para uso del cuestionario de Angioedema Hereditario-QoL (HAE-QoL) ya validado en el idioma español (Anexo 3).

El estudio se dividirá en 2 etapas: 1. Ajustar el cuestionario para la comprensión de los ítems por la población derechohabiente del CMN 20 de Noviembre. 2. Aplicar cuestionario a pacientes con AEH tipo I y II

Etapa 1: se seleccionará a un grupo de pacientes del CMN 20 de noviembre para que lean y refieran su entendimiento de cada uno de los ítems del cuestionario de Angioedema Hereditario-QoL (HAE-QoL).

Etapa 2: Una vez ajustado el cuestionario. Se revisará el expediente electrónico (Sistema Integral de Administración Hospitalaria) en busca de expedientes de pacientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario (Edema Angioneurotico) mayores de 18 años, atendidos en el Centro médico nacional 20 de noviembre en el periodo comprendido de 1 de marzo del 2021 al 1 de mayo del 2022. Se realizará contacto por vía telefónica para invitarlos a participar en el estudio y en consecuencia acudan a la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia. Los pacientes que se recluten posterior a la autorización del protocolo se les incluirá en este invitándolos a participar.

De los expedientes de pacientes con el diagnóstico y características clínicas se corroborará por estudios de laboratorio ya reportados previamente (C3, C4, C1-INH). De ser necesario se solicitará los expedientes en archivo clínico para corroborar la información previamente estipulada y de ser necesario buscar datos extras.

La aplicación del cuestionario para ambas etapas se realizará de manera privada en el consultorio 03 del servicio de Inmunología clínica y alergia, en el edificio de consulta externa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE ubicado en avenida Coyoacán. Adicional a la respuesta del cuestionario se les realizará el árbol genealógico mediante interrogatorio directo con el apoyo y supervisión de la Dra. María del Carmen Chima Galán, jefa del servicio de Genética del CMN 20 de noviembre.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre 1975,

la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia , Italia, Octubre 1983, 41 Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48 Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, y la 52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas para la realización de este protocolo, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

De acuerdo con las directivas de las buenas prácticas clínicas, durante el desarrollo del presente protocolo, se evaluó los posibles riesgos e inconvenientes sobre los beneficios que se pudieran obtener/para los participantes del estudio y para la sociedad médica en general.

También se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el capítulo III Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos, además del artículo 17.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, nuestra investigación se encuentra dentro de la clasificación:

I. Investigación con riesgo mínimo:

Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran/ pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 MI en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones dosis y vías de administración establecidas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Si, se adjunta en archivo anexo

ANALISIS ESTADISTICO

Para la descripción de las características generales del grupo se utilizaron medidas de resumen estadístico de las variables de estudio como media, mediana, frecuencias y porcentajes, mínimo, máximo, utilizadas también en las medidas de resumen estadístico de las variables demográficas.

Se hicieron análisis comparativos de la respuesta media para las variables en estudio según el puntaje de cada ítem del cuestionario de calidad de vida de Angioedema Hereditario-QoL (HAE-QoL), así como la comparación con el género.

Se realizaron graficas de dispersión de los años de diferencia entre la edad de inicio de los síntomas y el diagnóstico, así como del promedio de episodios de angioedema al inicio del padecimiento y al momento de la realización del estudio.

Se realizaron diagramas de dispersión de cada una de las variables, se analizó la distribución de la frecuencia observada de las comorbilidades más frecuentes encontradas en estos pacientes, así como el tratamiento.

RESULTADOS

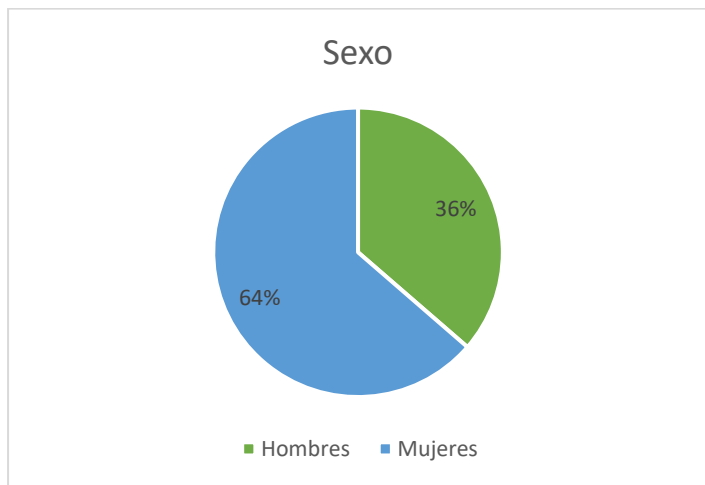
Durante la primera etapa se seleccionaron 20 pacientes del CMN 20 de noviembre de manera aleatoria, a los que se les solicito referir su entendimiento de cada uno de los 25 ítems del cuestionario de Angioedema Hereditario-QoL (HAE-QoL). El 100% (N=20) de los casos se obtuvo un adecuado entendimiento conforme a la finalidad de cada uno de los ítems.

En la segunda etapa se revisaron 63 expedientes electrónicos (Sistema Integral de Administración Hospitalaria) con diagnóstico de Angioedema Hereditario (Edema Angioneurotico) del 2012 al 2022, de los cuales se excluyeron 4 menores de 18 años y 54 mal clasificados que correspondían a un angioedema secundario, urticaria y angioedema, episodios aislados sin especificar o finados.

Durante el periodo Marzo 2021 a Enero 2023, solo 5 pacientes cumplían con los criterios de inclusión, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico y por laboratorio de Angioedema Hereditario, que continuaban en atención medica en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre y que aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado.

Algunos de los sujetos de estudio se contactaron vía telefónica y otros derechohabientes se abordaron en la consulta externa. Tales pacientes nos condujeron a otros y estos a otros los cuales se consideraron también para aplicación del cuestionario, dando como resultado una N total de 11 pacientes.

De los 11 pacientes evaluados, contamos con 4 hombres y 7 mujeres, lo que corresponde a un 36.36% y 63.63% respectivamente. Con una media de edad de 42.5 años, una mediana de 48 y una moda de 66 años. (Grafica 1)



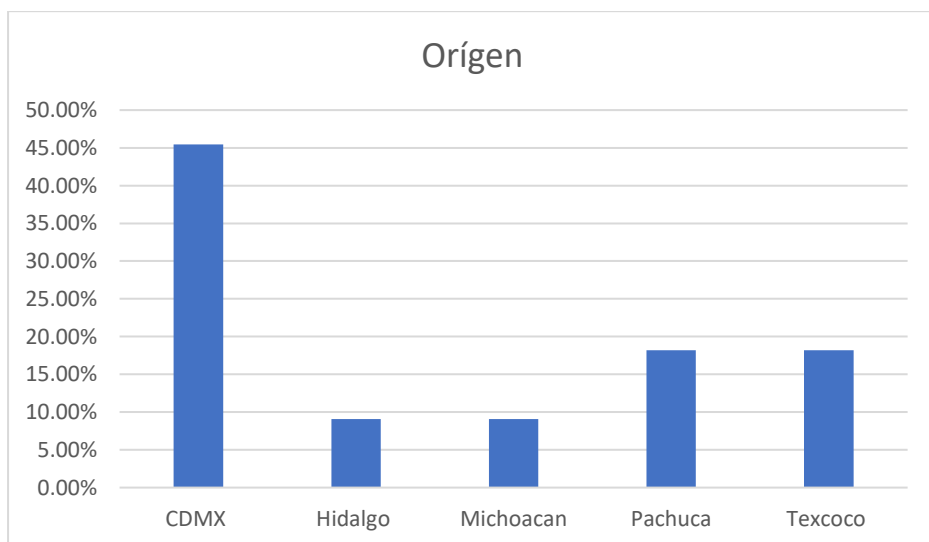
Grafica 1

Dentro de sus características, el 54.54% (N=6) eran solteros y el 45.45% (N=5) casados. La mayoría 54.54% (N=6) contaba con atención médica tanto privada como pública, el 36.36% (N=4) únicamente pública y solo el 9.09% (N=1) privada.

5 de los pacientes (45.45%) eran originarios de la Ciudad de México, 1 (9.09%) de Hidalgo, 1 (9.09%) de Michoacán, 2 (18.18%) de Pachuca y 2 (18.18%) de Texcoco. (Gráfica 2)

De los cuales 8 contaban afiliación al ISSSTE dando como resultado el 72.72%, 1 con Seguro popular 9.09% y 2 (18.18%) no contaban con ninguna afiliación.

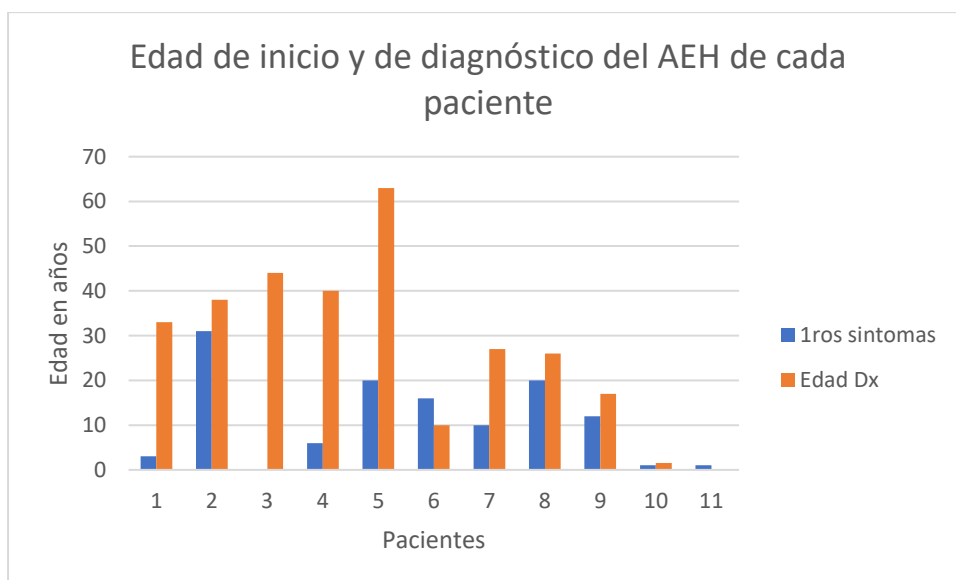
El 100% (N=11) de los pacientes evaluados padecen AEH tipo 1.



Grafica 2

Características N total = 11	N	%
Edad (Media)	42.5	--
Sexo		
-Hombres	4	36.36%
-Mujeres	7	63.63%
Tipo de AEH-C1INH		
-Tipo I	11	100%
-Tipo II	0	0
Estado civil		
-Soltero	6	54.54%
-Casado	5	45.45%
-Divorciado	0	0
-Viudo	0	0
-Unión libre	0	0
Atención medica		
-Privado	1	9.09%
-Publico	4	36.36%
-Ambos	6	54.54%
Afiliación		
-ISSSTE	8	72.72%
-Seguro popular	1	9.09%
-Ninguno	2	18.18%

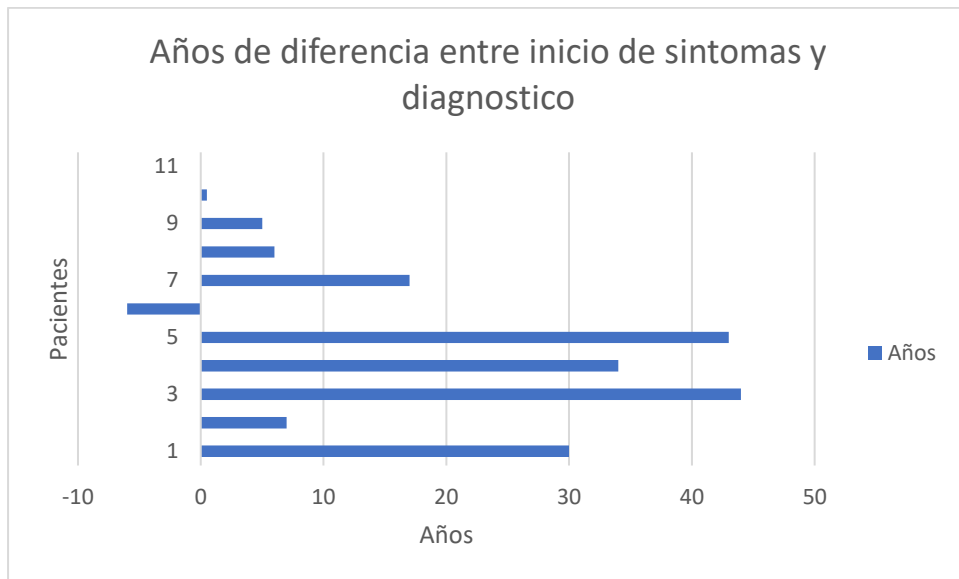
La media de edad de inicio de los síntomas fue 10.81 años y la mediana de 10 años. Siendo la media de la edad al diagnóstico 27.22 años con una mediana de 27 años. (Grafica 3)



Grafica 3

Solo 1 (9.09%) de los 11 pacientes se le realizo el diagnostico de AEH el mismo año en el que inicio con síntomas, con solo 6 meses de diferencia, a otro (9.09%) de ellos se le realizo desde el nacimiento y a un tercero se le realizo 6 años antes de presentar su primer episodio de

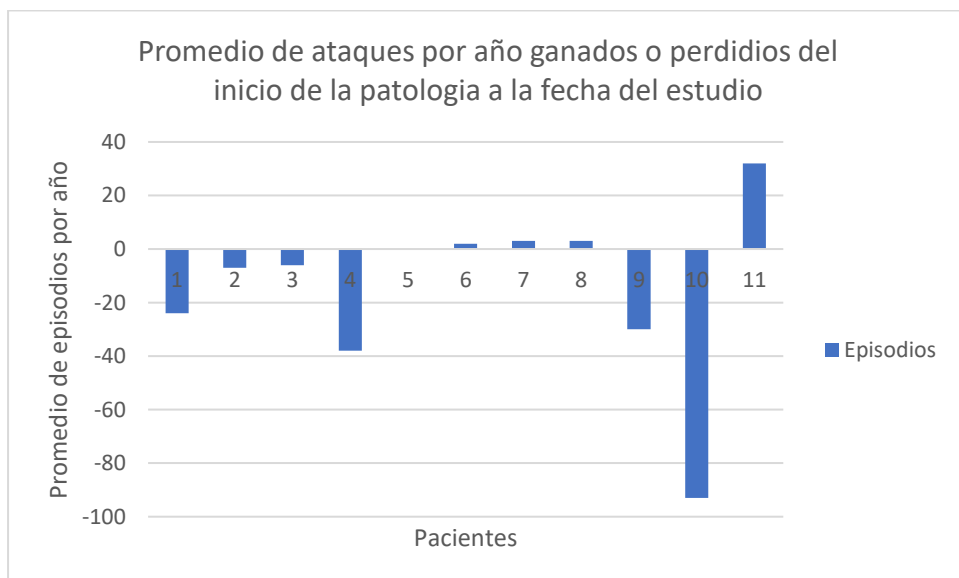
angioedema, al resto (N=8) el 72.72% de los pacientes el diagnóstico tuvo un retraso en promedio de 16.4 años, siendo el periodo más alto de 43 años. (Grafica 4)



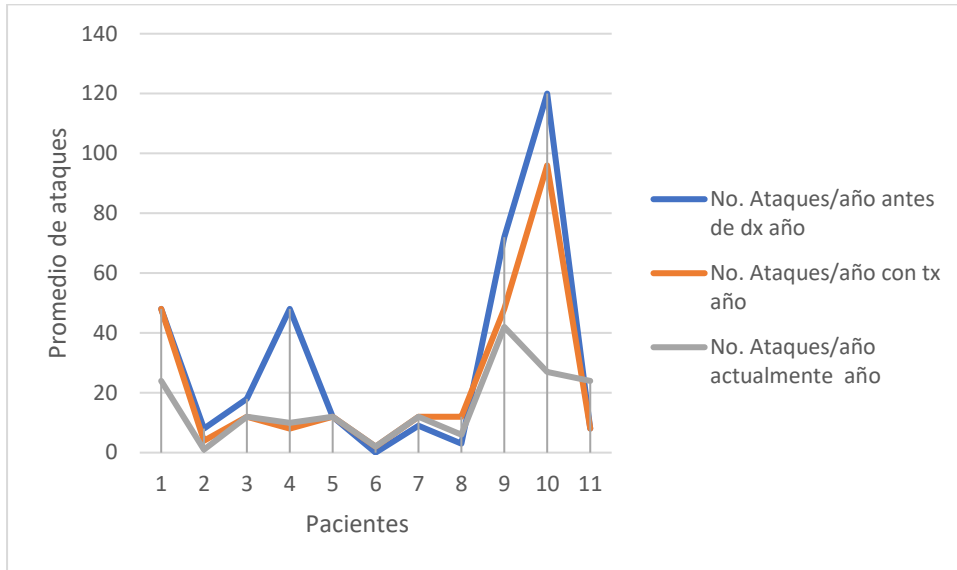
Grafica 4

Los 11 (100%) pacientes estudiados fueron interrogados respecto al número de ataques/año antes de su diagnóstico y la media encontrada fue de 31.45 con una mediana de 12 ataques por año. El número de ataques/año ya con tratamiento resultó en una media de 23.81 y una mediana de 12.

Y el número de ataques/año al momento del estudio tuvo una media de 15.63 con una mediana de 12 ataques año. En la grafica 5 se ejemplifica el promedio de ataques por año que cada paciente perdió o ganó desde el inicio de la enfermedad a la fecha de estudio.



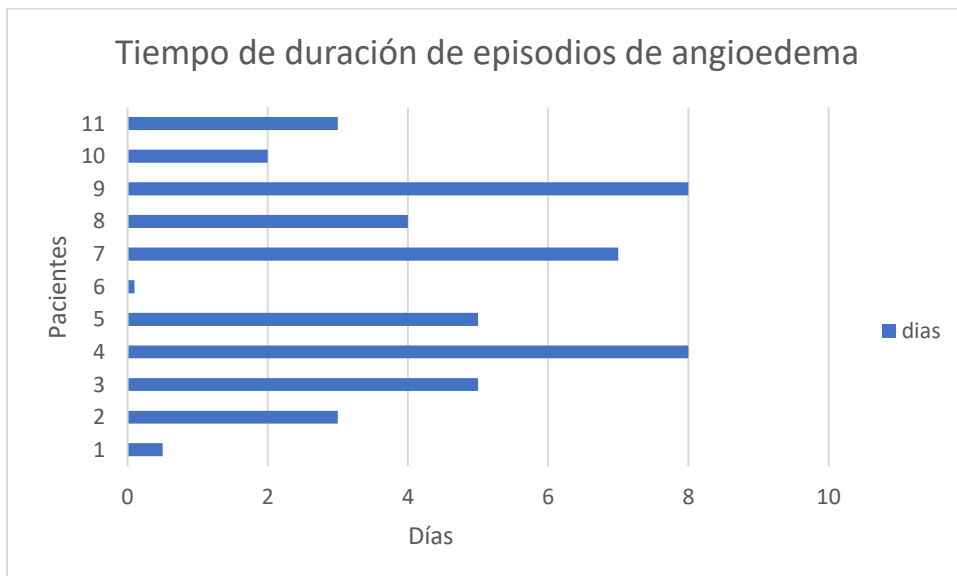
Grafica 5



Grafica 6

Encontramos que las mujeres (N=7) tuvieron un promedio de 9.57 ataques de angioedema al año, mientras que los hombres (N=4) refirió en promedio 26.25 ataques de angioedema al año, dando una diferencia de 16.68.

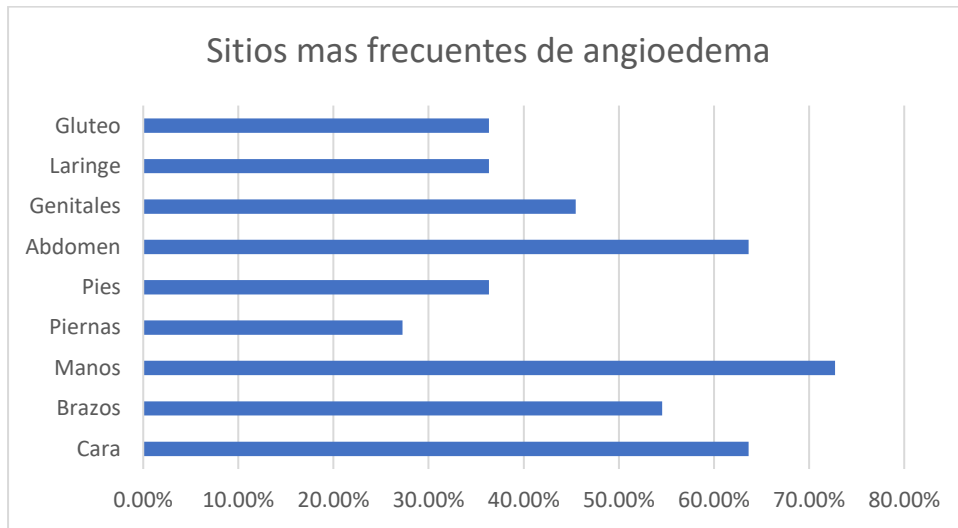
Tiempo de duración del angioedema referido por los 11(100%) pacientes resulto en una media 4.145 mediana 4.



Grafica 7

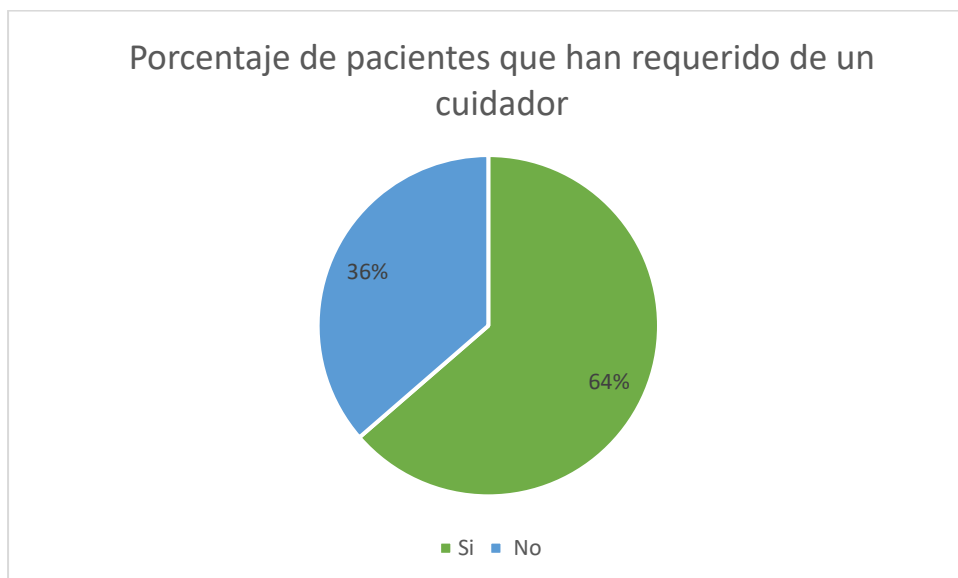
Los sitios de angioedema más frecuentes referidos por los pacientes fueron: manos 72.72% (N=8), abdomen 63.63% (N=7), cara 63.63% (N=7), brazos 54.54% (N=6), genitales 45.45% (N=5), glúteos 36.36% (N=4), pies 36.36% (N=4), laringe 36.36% (N=4) y piernas 27.27% (N=3). (Grafica

8). Uno de nuestros pacientes refirió el antecedente de hasta 6 procedimientos quirúrgicos abdominales.



Grafica 8

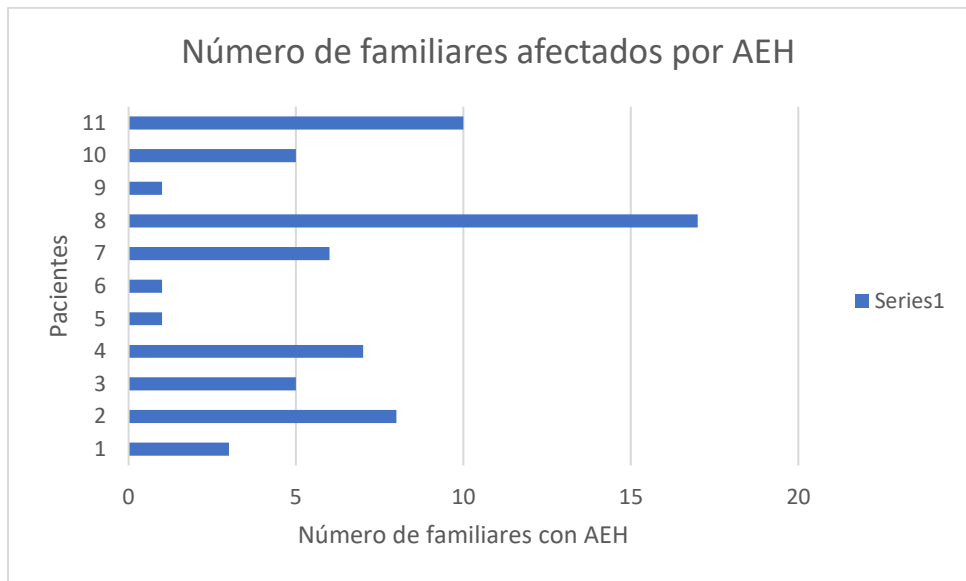
El 63.63% (N=7) refirió que en algún momento requirió de un cuidador debido al AEH y el 36.36% (N=7) no lo ha necesitado aún. Como se muestra en la grafica 9.



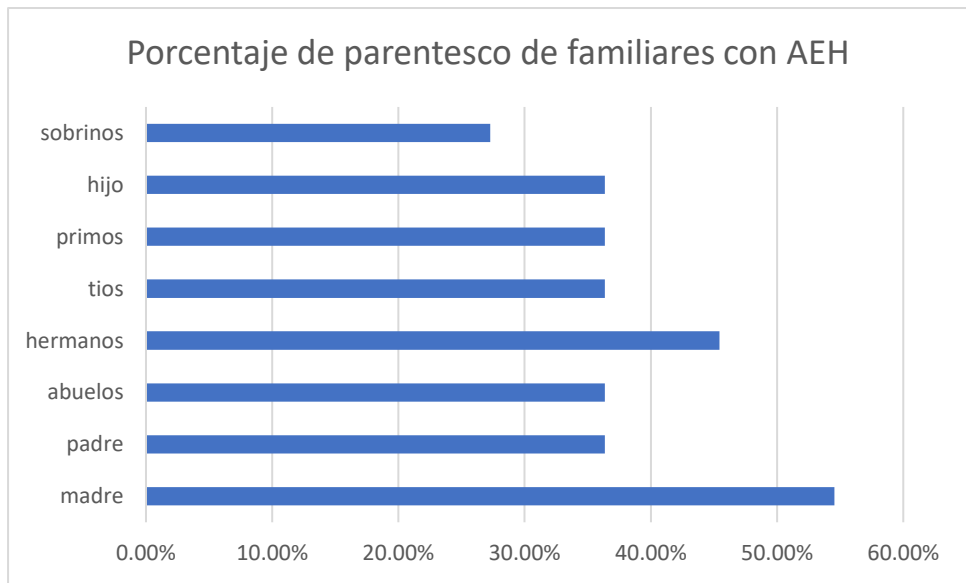
Grafica 9

El 100% (11) cuenta con al menos 1 familiar con Angioedema Hereditario, siendo la media del número de familiares afectados 5.81 (Grafica 10), de los cuales el parentesco familiar más frecuentemente referido dentro de los familiares afectados con la misma patología fue: madre en una 54.54% (n=6), hermanos 45.45% (n=5), padre 36.36% (n=4), abuelos 36.36% (n=4), tíos 36.36% (n=4), primos 36.36% (n=4), hijo 36.36% (n=4) y sobrinos 27.27% (n=3). El 72.72% aun

no tienen hijos afectados y el 27.27% si tienen descendencia con síntomas o con el diagnostico ya confirmado. (Grafica 10 y 11)



Grafica 10

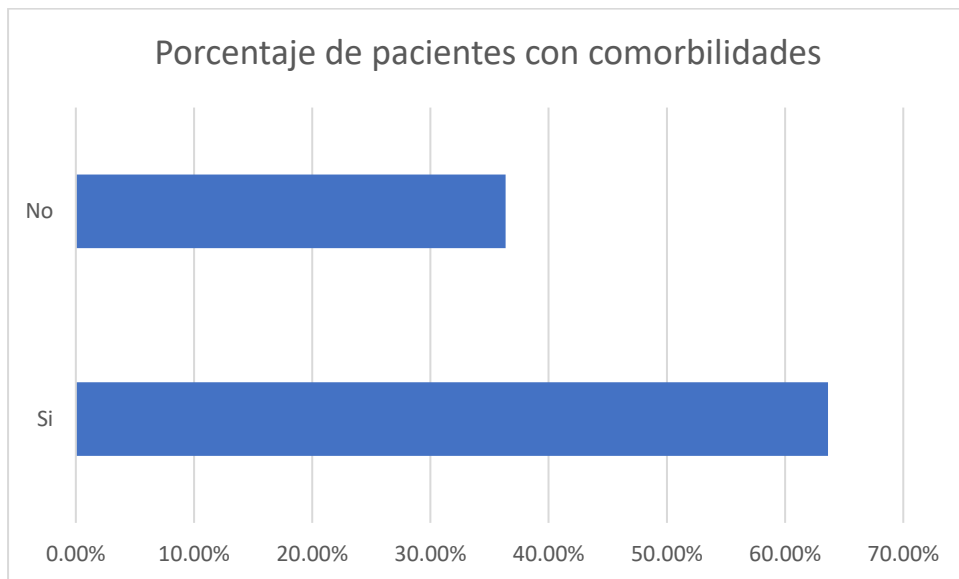


Grafica 11

El 63.63% (n=7) cuentan con otras comorbilidades y el 36.36% (n=4) el AEH es su único padecimiento. (Grafica 12)

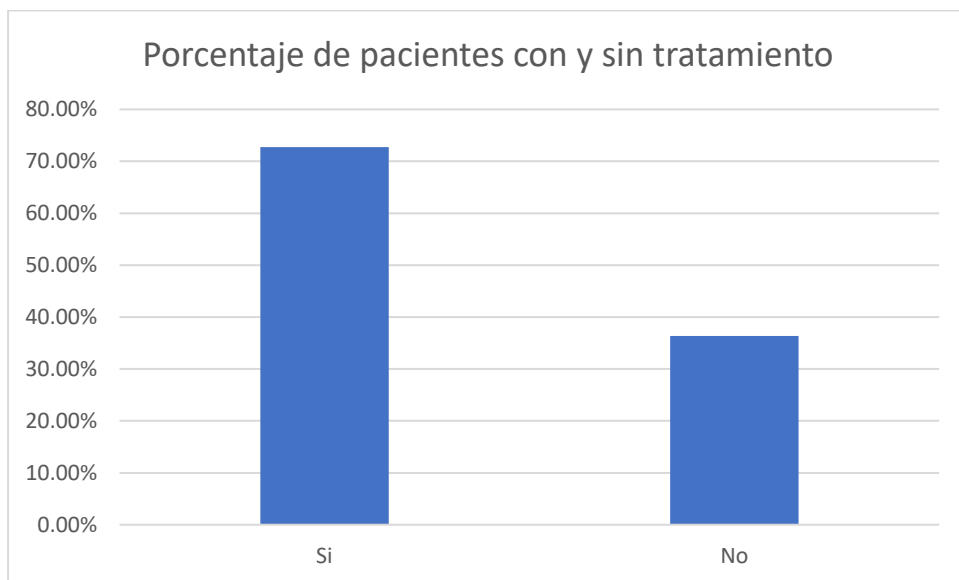
Las comorbilidades más frecuentes fueron: dislipidemia (n=4) en un 36.36%, osteopenia/osteoporosis (n= 2) en un 18.18%, síndrome climatérico (n= 2) un 18.18% e hipersensibilidad a AINES (n= 2) en un 18.18%, dentro de otras referidas al menos en 1 ocasión dentro de la población de estudio estuvieron: alteraciones funcionales de células T CD8, alergia alimentaria, urticaria y Angioedema, alergia a penicilina, rinitis alérgica, litiasis renal, hígado graso,

fibromialgia, hipotiroidismo, dermatosis cenicienta, hernia lumbar, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable, insuficiencia venosa profunda, hiperplasia prostática benigna, hipertensión arterial sistémica, miopía, obesidad y Tourette.



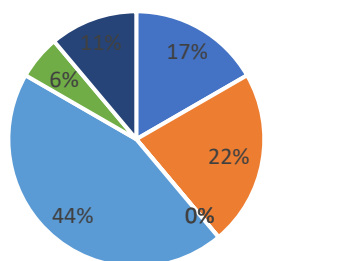
Grafica 12

Con respecto al tratamiento, el 72.72% (n=8) recibían tratamiento y el 36.36% (n=3) no tenían tratamiento específico de AEH. (Grafica 13) El fármaco referido con mas frecuencia fue Heparina de bajo peso molecular en 72.72% (n=8), seguido por Inhibidor de C1 recombinante 27.27% (n=3), Danazol 36.36% (n=4), 2 pacientes refirieron solo tomar esteroide 18.18% (n=2), Apixaban 9.09% (n=1), ningún paciente refirió estar en tratamiento con plasma fresco congelado o acido tranexamico. (Grafica 14)



Grafica 13

Tipo de tratamiento mas frecuente



- Inhibidor de C1 recombinante
- Plasma fresco congelado
- Heparina de bajo peso molecular
- Esteroides
- Danazol
- Acido tranexamico
- Apixaban

Grafica 14

De los 11 pacientes incluidos en el estudio, solo de 5 se pudieron recabar estudios de laboratorios, de los cuales 4 (36.36%) contaban con C1INH y función de C1INH (%), 1 (9.09%) con C1q, 1 (9.09%) con diagnostico molecular y el 100% (N=11) de esos 5 pacientes con C3 y C4 del complemento.

Tabla 2

	Valores normales	Paciente 1 (valor mas bajo-valor mas alto*)	Paciente 2 (valor mas bajo-valor mas alto*)	Paciente 3 (valor mas bajo-valor mas alto*)	Paciente 4 (valor mas bajo-valor mas alto*)	Paciente 5 (valor mas bajo-valor mas alto*)
C1INH	21-39 mg/dl	---	11.3-14.2	6		<3
Función de C1INH	%	---	<67%	5% - 36%	11%	<7%
C1q	mg/dl	---	17.1			
C3	90-180 mg/dl	128-181	75.8- 108	108-126	125-158	108-124
C4	10-40 mg/dl	3-6.2	5.4-19.8	1.8- 22	5.8-9.2	1.8-6
Dx molecular		SERPING (MLPA), SERPING 1 (secuenciación variante heterocigótica c1327-133del16Bp (p.His443-Gin444del)				

*Valores mínimos y máximos reportados en el expediente

Se les realizó a los 11 (100%) pacientes el cuestionario AEH-QoL en el que obtuvimos una media del puntaje total de 62 con una mediana de 57, en la dimensión física en el cual se tomó en cuenta la suma de los ítems 1, 2, 3, 19 se obtuvo una media de 10.72 y una mediana de 11, dimensión estigma asociado a la enfermedad de los ítems 4, 7, 9 media 9.45 mediana 10, dimensión rol social y emocional de los ítems 5, 6, 8, 10, una media 11.18 y mediana 12, dimensión preocupación respecto a la descendencia de los ítems 11, una 12 media 4.09 y mediana 2, dimensión percepción de control sobre la enfermedad de los ítems 13, 14, 18, 25 una media 6.63 con una mediana de 5, dimensión salud mental de los ítems 15, 16, 17, 23 media 9.09 con una mediana de 9 y en la dimensión dificultad para el tratamiento de los ítems 20, 21, 22, 24 una media de 10.81 con una mediana de 11.

En la tabla 3 se resume los resultados obtenidos en la aplicación del cuestionario AEH-QoL, con valores máximo y mínimos posibles en cada dimensión, comparando los niveles mínimos y máximos obtenidos en nuestra población, así como la mediana y la media.

Tabla 3

Dimensión	N ítems	Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo obtenido	Valor máximo obtenido	Media	Mediana
Física y salud 1, 2, 3, 19	4	4	23	5	21	10.72727273	11
Estigma asociado a la enfermedad 4, 7, 9	3	3	15	4	15	9.454545455	10
Rol social y emocional 5, 6, 8, 10	4	4	20	5	20	11.18181818	12
Preocupación respecto a la descendencia 11, 12	2	2	10	2	10	4.090909091	2
Percepción de control sobre la enfermedad 13, 14, 18, 25	4	4	20	4	18	6.636363636	5
Salud mental 15, 16, 17, 23	4	4	24	5	21	9.090909091	9
Dificultad para el tratamiento 20, 21, 22, 24	4	4	23	5	19	10.81818182	11

Total AEH-QoL	25	25	135	31	123	62	57
----------------------	----	----	-----	----	-----	----	----

En la tabla 4 se compara la media y mediana total obtenía de los 11 pacientes estudiados, comparado con la media y mediana de los hombres y de las mujeres.

Tabla 4

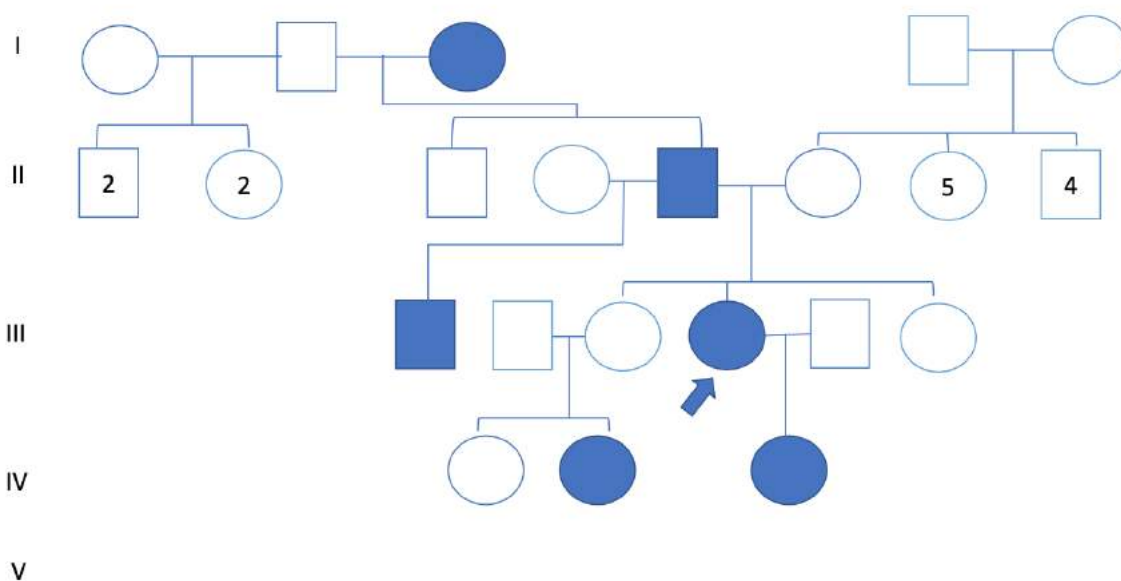
Dimensión	Media Total	Mediana Total	Media Hombres	Mediana Hombres	Media Mujeres	Mediana Mujeres	Diferencia entre media hombres y mujeres
Física y salud 1, 2, 3, 19	10.72727273	11	51.5	51.5	68	62	16.5
Estigma asociado a la enfermedad 4, 7, 9	9.454545455	10	7.75	7	12.42857144	13	4.678571429
Rol social y emocional 5, 6, 8, 10	11.18181818	12	8.5	8.5	10	10	1.5
Preocupación respecto a la descendencia 11, 12	4.090909091	2	11.25	11	11.14285711	13	-0.107142857
Percepción de control sobre la enfermedad 13, 14, 18, 25	6.636363636	5	2	2	5.285714289	6	3.285714286
Salud mental 15, 16, 17, 23	9.090909091	9	5	5	7.571428577	5	2.571428571
Dificultad para el tratamiento	10.81818182	11	7.25	7.5	10.14285711	10	2.892857143

20, 21, 22, 24							
Total AEH- QoL	62	57	9.75	10	11.428571 4	11	1.6785714 29

Adicional a la respuesta del cuestionario se les realizo el árbol genealógico mediante interrogatorio directo, obteniendo los siguientes árboles genealógicos.

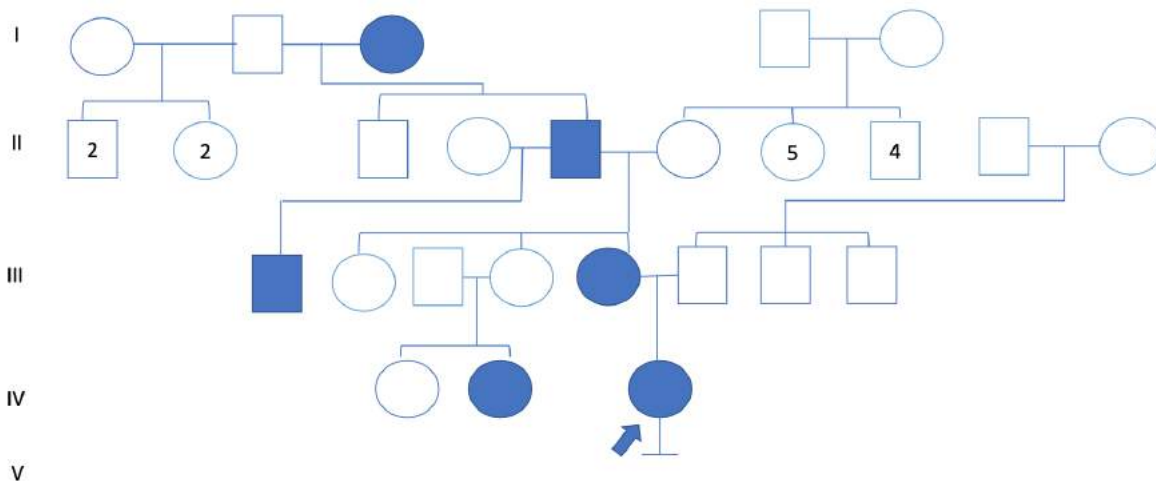
Paciente 1: Femenino de 48 años de edad, con diagnostico de AEH tipo I a los 33 años de edad, dimensión mas afectada respecto a la descendencia, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 1



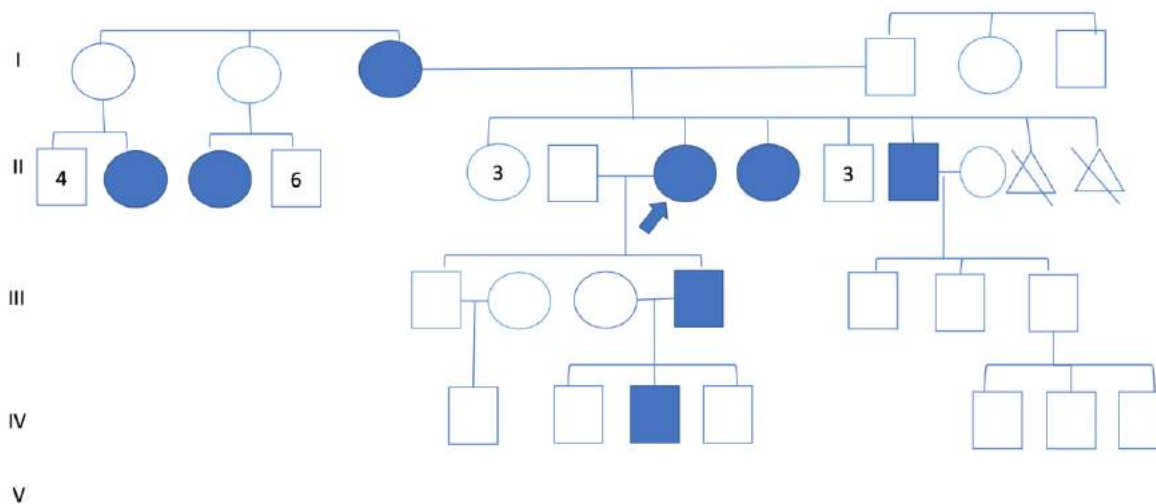
Paciente 2: Femenino de 23 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 10 años de edad, por antecedente de AEH por rama materna, dimensión más afectada respecto a la descendencia, dimensiones menos afectadas estigma asociado a la enfermedad y rol social y emocional.

PACIENTE 2



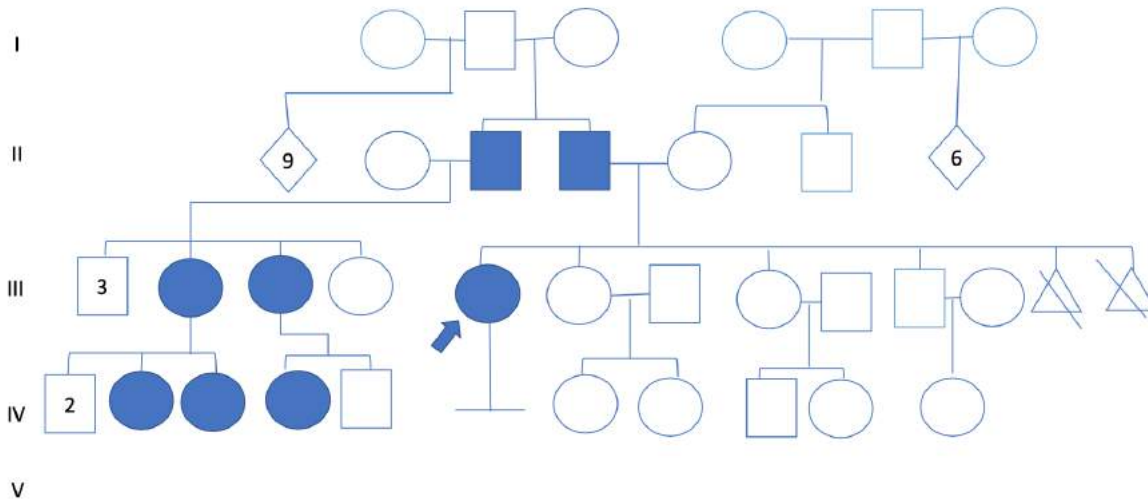
Paciente 3: Femenino de 66 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 38 años de edad, dimensión más afectada percepción sobre el control sobre la enfermedad, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 3



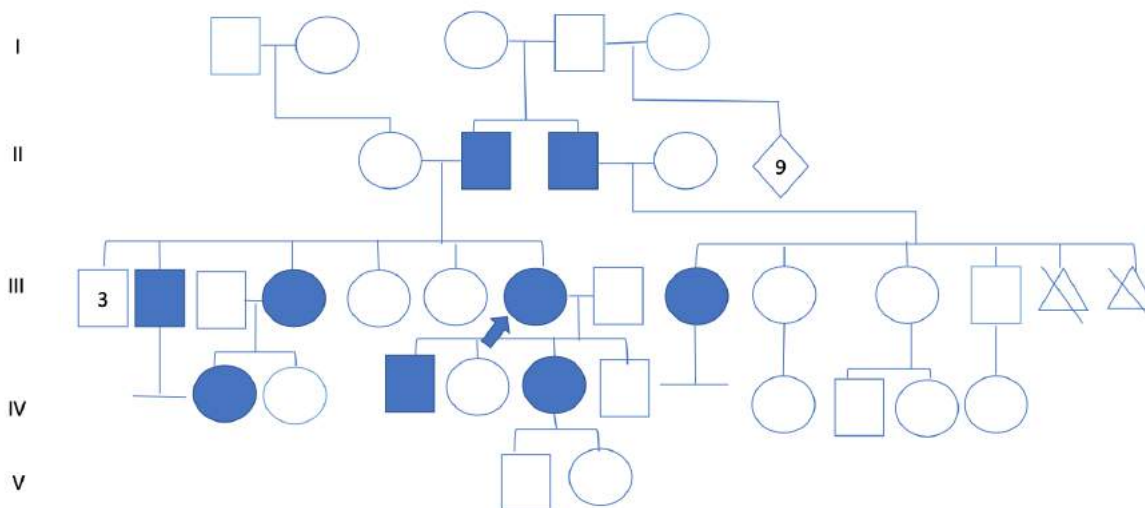
Paciente 4: Femenino de 51 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 44 años de edad, dimensión más afectada preocupación respecto a la descendencia, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 4



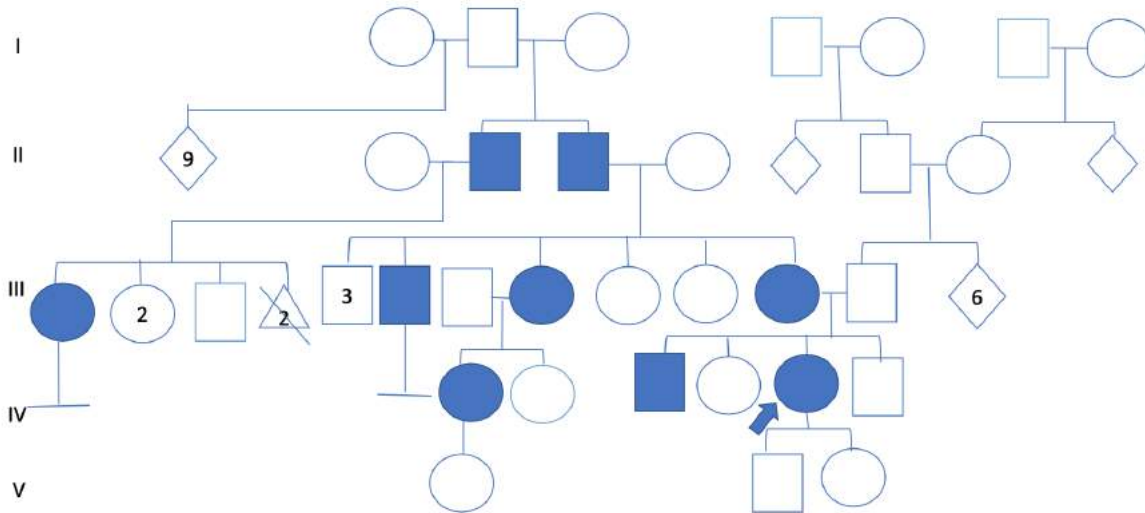
Paciente 5: Femenino de 50 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 26 años de edad, dimensión más afectada preocupación respecto a la descendencia y percepción del control sobre la enfermedad, dimensión menos afectada física y salud.

PACIENTE 5



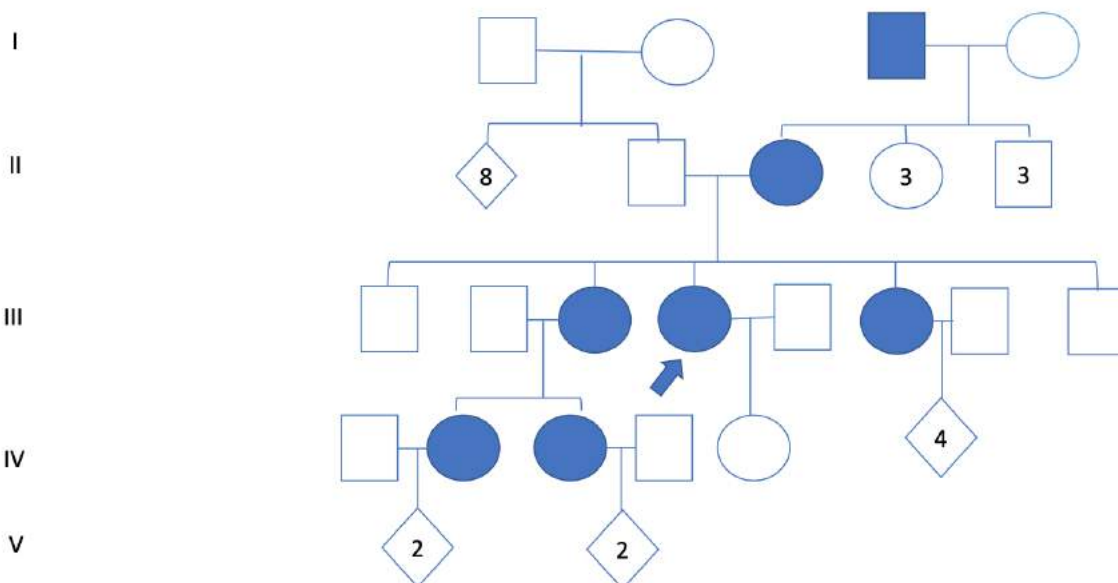
Paciente 6: Femenino de 27 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I reciente, dimensión más afectada percepción del control sobre la enfermedad, dimensión menos afectada preocupación respecto a la descendencia.

PACIENTE 6



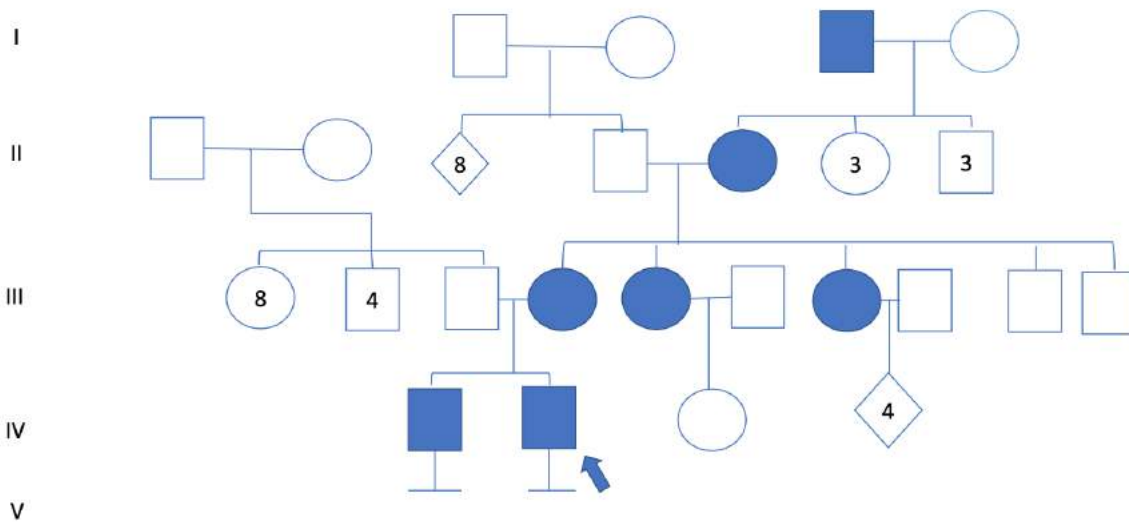
Paciente 7: Femenino de 66 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 40 años de edad, dimensión más afectada percepción del control sobre la enfermedad, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 7



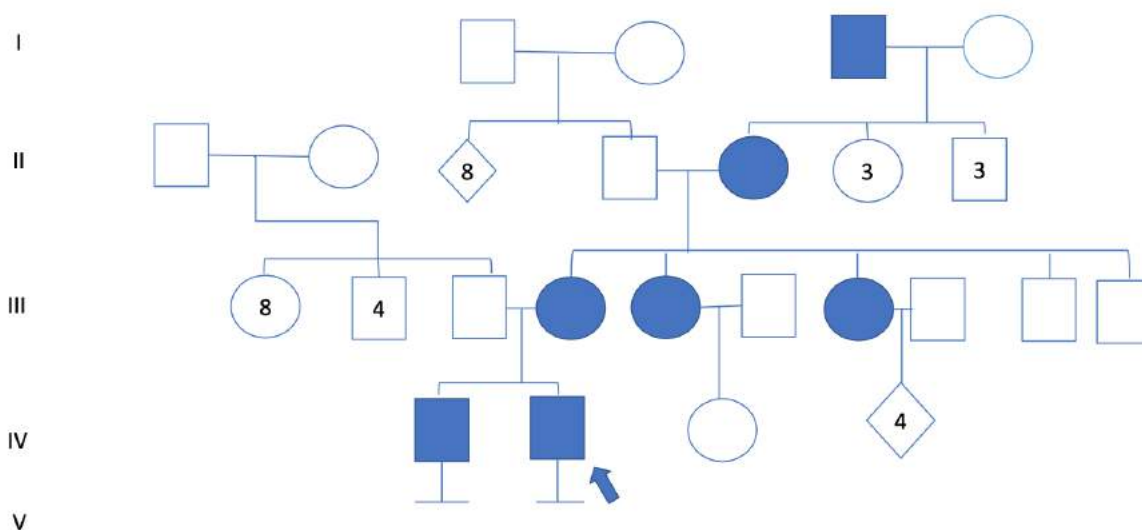
Paciente 8: Masculino de 24 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 1.5 años de edad por antecedente de AEH por rama materna, dimensiones más afectadas preocupación respecto a la descendencia y percepción del control sobre la enfermedad, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 8



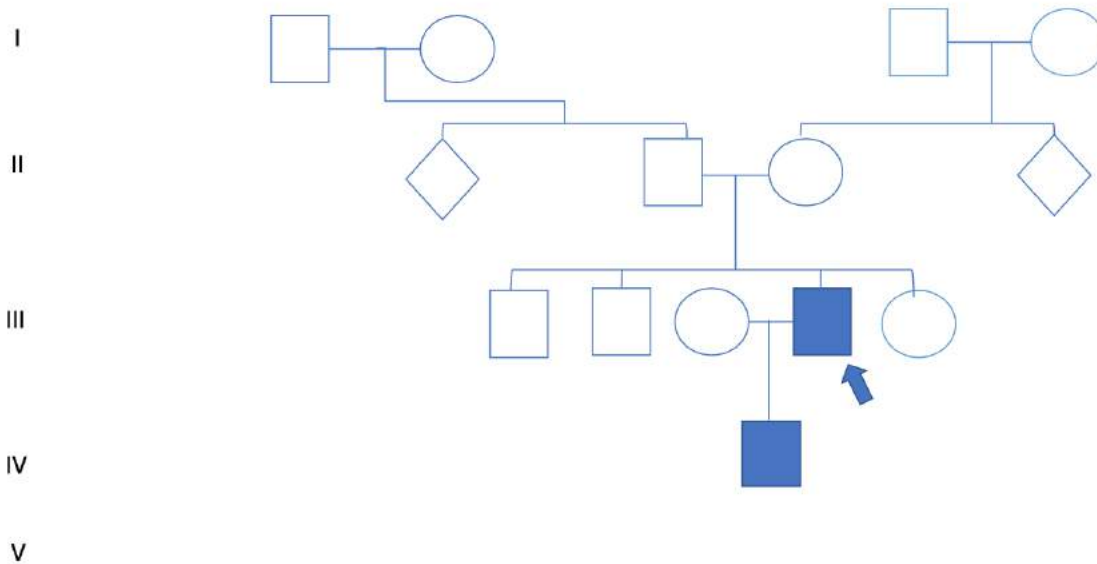
Paciente 9: Masculino de 23 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I al nacimiento por antecedente de AEH por rama materna, dimensión más afectada preocupación respecto a la descendencia, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 9



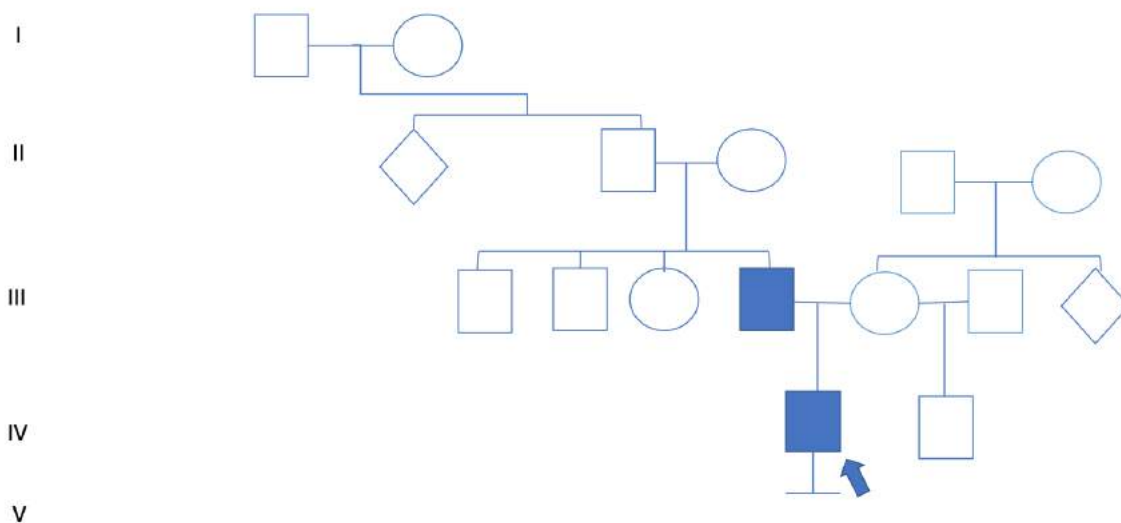
Paciente 10: Masculino de 66 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 63 años de edad, refirió no contar con ningún antecedente familiar con diagnóstico o síntomas sugestivos de AEH, únicamente su hijo, dimensión más afectada preocupación respecto a la descendencia, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 10



Paciente 11: Masculino de 24 años de edad, con diagnóstico de AEH tipo I a los 17 años de edad con único antecedente de AEH por parte de su padre, dimensión más afectada preocupación respecto a la descendencia, dimensión menos afectada estigma asociado a la enfermedad.

PACIENTE 11



DISCUSION

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo en pacientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario en seguimiento en la consulta externa del servicio de Inmunología clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, así como a sus familiares afectados, dando un total de 11 pacientes. En la literatura no se describe un predominio de género, sin embargo, en nuestro estudio encontramos un predominio por el género femenino. Todos nuestros pacientes fueron adultos.

Determinamos el tipo de Angioedema Hereditario más frecuente (Tipo I o II). El AEH tipo I alcanza casi el 85% de los casos y en México hasta el 90%. Siendo menos frecuente el tipo 2 con el 15% y 10% en México, mientras que en nuestro estudio fue el Tipo 1 el 100%.

Se logró conocer características generales y demográficas de los pacientes con Angioedema Hereditario. Encontramos que el género masculino presenta más episodios de angioedema al año que el género femenino, con una diferencia de 16.68 episodios.

Confirmamos que actualmente existe una deficiencia importante en el diagnóstico oportuno de AEH, ya que en promedio nuestra población de estudio tuvo un retraso en el diagnóstico de hasta 16.40 años desde el inicio de los primeros síntomas. Solo en 1 de nuestros pacientes se hizo el diagnóstico desde el nacimiento, ya que contaba con el antecedente de AEH por parte de uno de sus padres.

El sitio de Angioedema más frecuentemente reportado fueron las manos con un 72.72%, seguido de abdomen y cara con un 63.63%. Y el tiempo de duración del angioedema en promedio fue de 4.14 días, sin embargo, la mayoría de los pacientes refirieron que dependía si contaban con disponibilidad de tratamiento para los episodios agudos o no.

Con respecto al ajuste del cuestionario AEH-QoL en población mexicana derechohabiente y no derechohabientes del ISSSTE, no tuvimos que hacer ajuste a ninguno de los ítems, ya que se entendió y comprendieron el 100% de ellos en el 100% de los individuos encuestados.

En cuanto al resultado de calidad de vida, se logró el conocer que dimensión de la calidad de vida se encuentra más afectada en nuestra población. Las dimensiones en las que más bajo fue el promedio de puntaje tuvieron en general fue preocupación respecto a la descendencia y percepción de control sobre la enfermedad, seguido de estigma asociado a la enfermedad y salud mental. Y el promedio de puntaje más alto fue en la dimensión: rol social y emocional. Los hombres tuvieron un menor puntaje total, lo que nos traduce que tienen menor calidad de vida a diferencia de las mujeres. Y las dimensiones en las que más diferencia tuvieron entre hombres y mujeres fue: en la dimensión física y salud, siendo menor en hombres que en mujeres. En la que no hubo gran diferencia entre géneros fue en la dimensión sobre la preocupación respecto a la descendencia.

Conocimos los familiares afectados con la enfermedad Angioedema Hereditario. La forma de herencia es autosómica dominante, lo cual confirmamos en nuestro estudio ya que el 100% de nuestros pacientes cuentan con al menos 1 familiar afectado con AEH y solo en 1 caso no contaba con alguno de los padres o abuelos con síntomas asociados a AEH, sin embargo, si con un hijo con diagnóstico confirmado de AEH.

Determinamos también la genealogía de los pacientes con angioedema hereditario con la realización de los árboles genealógicos, observamos que 9 (%) de los 11 (100%) pacientes

estudiados tenían al menos 3 generaciones con familiares afectados, con herencia tanto de rama materna como de paterna.

Una debilidad de nuestro estudio es que la cantidad de pacientes estudiados fue poca, pero significativa considerando lo poco común que es esta patología y que el predominio de pacientes fue del género femenino con un 63.63%.

No logramos comparar las características de calidad de vida entre pacientes con AEH I y II, ya que no contamos con ningún paciente con angioedema hereditario tipo II.

CONCLUSIONES

El angioedema hereditario (AEH) es una inmunodeficiencia primaria por alteraciones en el complemento, con episodios recurrentes de angioedema, sin urticaria ni prurito, que afectan con mayor frecuencia la piel o los tejidos de las mucosas.

El Angioedema Hereditario, es de herencia predominantemente autosómica dominante que, a pesar de los avances del tratamiento, este padecimiento puede suponer un importante impacto en la calidad de vida relacionada con la salud. En México existe muy poca información respecto a calidad de vida en estos pacientes y pocas herramientas para evaluarla lo cual retrasa diagnósticos e inicio de tratamiento oportuno.

La falta de disponibilidad de algunas terapias específicas de HAE-C1-INH, así como los posibles efectos secundarios y contraindicaciones de los tratamientos, podrían dificultar significativamente el manejo de los pacientes con HAE-C1-INH. Además, la falta de conocimiento de HAE-C1-INH entre los profesionales de la salud puede hacer que los pacientes teman por su seguridad y podría tener un efecto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud.

Concluimos que el cuestionario AEH-QoL es una buena herramienta para evaluar la calidad de vida en pacientes adultos con AEH ya que toma en cuenta diferentes dimensiones, "Dificultad para el tratamiento", "Función física y salud", "Estigma asociado a la enfermedad", "Rol social y emocional", "Preocupación respecto a la descendencia", "Percepción de control sobre la enfermedad" y "Salud mental". Incluso podría ayudar a monitorizar en la consulta externa el control de la enfermedad, sin embargo, se requieren más estudios para lograr su validación en población mexicana. Ya se está llevando a cabo un protocolo de estudio para lograr validar cuestionarios que evalúan calidad de vida en AEH en la población mexicana, en la que nuestros pacientes serán incluidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Hernández-Martínez C, et al. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx.* 2016 abr-jun;63(2):180-189
2. Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Al-Herz (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*
3. Paula J. Busse, Sandra C. Christiansen. Hereditary Angioedema, Review Article. *N Engl J Med* 2020; 382:1136-48.
4. Longhurst Hilary, et al. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment, *British Journal of Hospital Medicine*, July 2019, Vol 80, No 7
5. Rosa Santacroce, Giovanna D'Andrea. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2023
6. Bruce L. Zuraw, Sandra C. Christiansen, Capitulo 36 Hereditary Angioedema and Bradykinin-Mediated Angioedema, *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 2020.29, 576-590
7. Brix ATH, et al. Case report. Hereditary angioedema: the challenges of cross- border family investigation and treatment. *BMJ Case Rep* 2020;13:-231906
8. Velasco-Medina AA. et al. Fisiopatología y avances en el tratamiento del Angioedema Hereditario, *Rev Alergia Mex*, Vol. 58, Núm. 2, 2011
9. Bruce L. Zuraw. Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibitor: Four Types And Counting. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:884-5.
10. Michael M. Franka and Kathleen E. Sullivan, Stiehm's Immune Deficiencies. Chapter 42 Complement deficiencies 2020 Elsevier Inc.
11. Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper. ASCIA, Autralian Society of Clinical Immunology and Allergy, 2020 Allergy.org
12. Zonne L. M. Hofman, Anurag Relan, Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Local manifestations of a systemic activation process, *J Allergy Clin Immunol* August 2016, Volume 138, Number 2
13. Konrad Bork, Sven-Erik Barnstedt, Petra Koch, Heiko Traupe, Angioedema hereditario con actividad normal del inhibidor de C1 en mujeres, *Lancet* 2000; 356: 213–17
14. Ljerka Karadža-Lapić, Peter Korošec, et al (2016) Frequent life-threatening laryngeal attacks in two Croatian families with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency harbouring a novel frameshift mutation in SERPING1, *Annals of Medicine*, 48:7, 485-491
15. Aaqib Zaffar Bandy, Anit Kaur, et al. Review Article. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes & Diseases* (2020) 7, 75-83
16. Nihal Mete Gökmen, César Rodríguez-Alcalde, et al. Novel homozygous variants in the SERPING1 gene in two Turkish families with hereditary angioedema of recessive inheritance. *Dr Nihal Mete* 2020
17. M. Speletas et al. Hereditary angioedema in Greek families caused by novel and recurrent mutations. *Human Immunology* 70 (2009) 925–929
18. Huang, Et Al. Hereditary Angioedema Family Study. *Asian Pacific Journal Of Allergy And Immunology* (2005) 23:227-233
19. Recke et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy* (2019) 9:9
20. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, Meinke P, Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2021)

21. A. Ariano , D'Apolito M , Bova M , Bellanti F , Loffredo S , D'Andrea G , Intrieri M, Petraroli A, Maffione AB, Spadaro G , Santacroce R, Margaglione M.A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 Jun 16
22. Diego S. Fernandez Romero, Pamela Di Marco, Et Al. Angioedema Hereditario Historia Familiar Y Manifestaciones Clinicas En 58 Pacientes. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 601-606
23. Régis de Albuquerque Campos, Solange Oliveira Rodrigues Valle, et al. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *Jornal de Pediatria* 97 (2021) S10-S16
24. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:429-33.
25. Magerl et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 37 (2017) 571–584
26. Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:145-50.
27. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
28. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.
29. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801-8.
30. Aygören-Pürsün E, Soteris DF, Nieto-Martinez SA, et al. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:553-61.
31. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2017; 390:1595-602.
32. Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, et al. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1406-8.
33. Marc A Riedl, Vesna Grivcheva-Panovska, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-edema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2017; 390: 1595–602
34. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1733-1741.
35. E. Aygören-Pürsün, A. Bygum, et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N ENGL J MED*; July 26, 2018
36. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2108-21.
37. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy* 2017;72: 320-4.
38. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley K, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:S51-S131.

39. Aleena Banerji, Kimberly H. Davis, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 124 (2020) 600-607
40. Badia X. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos. In: Sacristán J, Badía X, Rovira J, eds. *Farmacoeconomía. Evaluación Económica de Medicamentos*. Vol Madrid: Editores Médicos S.A.; 1995:49-74.
41. Benyamini Y, Idler E. Community studies reporting association between self-rated health and mortality: additional studies, 1995 to 1998. *Res Aging*. 1999; 1:392-401.
42. Revicki D, Osoba D, Faiclough D, et al. Recommendations on health-related quality of life research to support labelling and promotional claims in United States. *Qual Life Res*. 2000; 9:887-900.
43. Barbero M, Vila E, Suárez J. Principios básicos para la construcción de instrumentos de medición psicológica. In: *Psicometria*. Vol Segunda ed. Madrid: UNED Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2006:83-84
44. Badia X, Lizán L. Reflexiones sobre la investigación de resultados en salud. *Atención Primaria*. 2002;30(6):388-391.
45. Nieves Prior Gómez. Desarrollo y validación del HAE-QoL (cuestionario específico de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos con angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la c1 esterasa), Tesis doctoral dirigida por: María Teresa Caballero Molina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, septiembre 2015
46. Erika Yue Lee; Jane Hsieh, et al. Quality of life in patients with hereditary angioedema in Canada *Ann Allergy Asthma Immunol* 126 (2021) 394-400
47. Ana Lainez Nuez. Hereditary Angioedema: Association Between Quality Of Life And Disease Activity. *J Allergy Clin Immunol* February 2020

ANEXOS

ANEXO1

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: Caracterización de la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario (AEH) Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será

conocer el árbol genealógico de los pacientes con Angioedema hereditario en nuestro servicio, a fin de corroborar la forma de herencia y posibles consecuencias para su descendencia. Lo anterior con la finalidad de conocer la calidad de vida en pacientes y familiares con Angioedema Hereditario con deficiencia de C1 inhibidor del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

Su participación en el estudio es de manera voluntaria y consiste en contestar un interrogatorio enfocado a antecedentes médicos familiares, así como el llenado del cuestionario de calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario

BENEFICIOS: El presente estudio tendrá un beneficio directo a usted, al identificar la calidad de vida que tiene que servirá para apoyarlo en lo que usted requiere para mejorarla. Gracias a su participación altruista se pondrá en práctica el cuestionario específico para esta enfermedad para medir la calidad de vida y necesidades de pacientes que tengan una enfermedad similar a la que usted padece.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud por lo que no requerirá ningún tratamiento médico adicional a los ya prescritos. Entendiendo que sus traslados al hospital corren por cuenta propia.

Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, los cuestionarios, no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el **ASENTIMIENTO** del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma
Parentesco: _____
Domicilio. _____

(2) Nombre y firma
Parentesco: _____
Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.
Dra. María Eugenia Vargas Camaño
Nombre y firma
Teléfono de contacto: 55 52005003

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

ANEXO 2

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Caracterización de la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario

Número de registro: 374.2022

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Domicilio: Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez CP 03100

Teléfono: 55 5200 5003 Correo electrónico: debora.smtz@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de ponernos en contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre resultados del cuestionario, información sobre su padecimiento, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre, fecha de nacimiento, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: utilizar códigos, iniciales, número de expediente y se almacenaran en archivo electrónico a cargo del investigador principal.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida al / la investigador responsable Dra. María Eugenia Vargas Camaño o con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:

Fecha:

Angioedema Hereditario-QoL (HAE-QoL). Versión para adultos.

Fecha de cumplimentación del cuestionario: _____ / _____ / _____

Nombre y Apellidos: _____

Edad: _____ **Fecha de nacimiento:** _____ / _____ / _____

SEXO: Varón Mujer

Instrucciones: Antes de contestar el cuestionario deben leer detenidamente las siguientes instrucciones:

- Las respuestas deben referirse a los **últimos 6 meses**.
- **Cada pregunta tiene 5-6 opciones de respuesta.** Marque con una X la opción que mejor se adapte a su caso.

Ejemplo:

EN LOS ULTIMOS 6 MESES:					
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada
¿ Le ha preocupado que aumenten sus síntomas o se agrave su enfermedad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IMPORTANTE: Marque una sola opción por pregunta.

EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
1. ¿hasta qué punto han dificultado los episodios de angioedema que pueda realizar las actividades básicas de la vida diaria (asearse, comer, caminar,...)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
2. ¿con qué frecuencia ha impedido el angioedema que hiciera las actividades que tenía planeadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿con qué frecuencia ha limitado la enfermedad su capacidad de concentrarse o de desarrollar adecuadamente su trabajo / estudios?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
4. ¿hasta qué punto se ha sentido discriminado a la hora de optar a un puesto de trabajo o ha tenido que ocultar su enfermedad por miedo a esa discriminación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. ¿hasta qué punto le ha afectado esta enfermedad para disfrutar de su tiempo libre o de practicar un determinado hobby o deporte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
6. ¿hasta qué punto le ha afectado esta enfermedad a la hora de realizar viajes o desplazamientos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. ¿hasta qué punto le ha influido en su vida diaria el hecho de evitar situaciones estresantes o que requieran un esfuerzo físico por miedo a que desencadenen un episodio de angioedema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
8. ¿hasta qué punto ha afectado esta enfermedad a su vida social (p. ej.: visitar a familiares y amigos,...)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. ¿hasta qué punto le ha influido esta enfermedad para tener relaciones sexuales con normalidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. ¿hasta qué punto le ha limitado esta enfermedad para establecer una relación de pareja?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
11. ¿hasta qué punto ha influido esta enfermedad en su decisión de tener hijos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. ¿hasta qué punto ha tenido sentimiento de culpabilidad o de responsabilidad por la posibilidad de transmitir esta enfermedad a sus hijos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
13. ¿hasta qué punto le ha preocupado desconocer la parte del cuerpo que se va a afectar en un episodio de angioedema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. ¿hasta qué punto le ha afectado desconocer la gravedad que tendrá un episodio de hinchazón?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
15. ¿con qué frecuencia se ha sentido triste, enojado o asustado debido a lo inesperado o imprevisible de los ataques de angioedema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
16. ¿con qué frecuencia se ha sentido decaído o deprimido en relación con su enfermedad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿con qué frecuencia se ha sentido triste o enojado por la influencia de los ataques de angioedema en su vida familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
18. ¿hasta qué punto le ha afectado o preocupado el riesgo de asfixia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
19. ¿con qué frecuencia ha decidido no acudir al dentista o no hacerse otras exploraciones médicas por miedo a sufrir un ataque de angioedema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿con qué frecuencia ha tenido dificultades para desplazarse a un centro sanitario para recibir tratamiento adecuado (falta de medio de transporte, lejanía del centro sanitario,...)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada	
21. ¿hasta qué punto se ha visto afectada su vida diaria por la necesidad de desplazarse a un centro sanitario para recibir tratamiento para los episodios agudos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:						
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
22. ¿con qué frecuencia le ha preocupado la posibilidad de que no se disponga de tratamiento cuando lo necesite?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EN LOS ULTIMOS 6 MESES:							
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca	
23. ¿con qué frecuencia se ha sentido inseguro, desatendido, insatisfecho, o ha sentido malestar por el desconocimiento de su enfermedad o del tratamiento de los ataques de angioedema en los medios sanitarios?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
24. ¿con qué frecuencia ha renunciado a acudir a un centro sanitario por la posibilidad de no recibir el tratamiento apropiado debido al desconocimiento de su enfermedad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EN LOS ULTIMOS 6 MESES:							
	Mucho	Bastante	Regular	Poco	Nada		
25. ¿hasta qué punto le ha preocupado que aumenten sus síntomas o se agrave su enfermedad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Por favor, compruebe si ha contestado todas las preguntas y con una sola respuesta

¡MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!



Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Enseñanza
Pre-registros de Protocolos de Investigación.



Ciudad de México a 27 de mayo del 2022.

Oficio.96.230.1.3.1/ SN /2022

Asunto: **Protocolo (tesis) en trámite.**

DR. PAUL MONDRAGON TERAN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
PRESENTE

Entrego protocolo de investigación (anexo 3) del médico residente:
Dra. Débora Salero Martínez quien cursa Inmunología Clínica y Alergia lo anterior para su trámite conducente (Tesis).

Título: **Caracterización de la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario.**

Jefe del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia. Dra. María Eugenia Vargas Camaño.
Profesora Titular de Inmunología Clínica y Alergia. Dra. María Eugenia Vargas Camaño.
Investigador responsable: Dra. María Eugenia Vargas Camaño.
Investigador asociado 1: Débora Salero Martínez.
Investigador asociado 2: Dra. María del Carmen Chima Galán.
Investigador asociado 3: Dra. María Isabel Castrejón Vázquez.
Investigador asociado 4: Dr. Fernando Lozano Patiño.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

JLACH/Alma.





Gobierno de México



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD
TRABAJADORES DEL ESTADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"**

**Dirección
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación**

**Oficio: No. 96.230.1.3.2/1817/2022
Asunto: Protocolo Aprobado**

Ciudad de México a 12 de septiembre del 2022

Dra. María Eugenia Vargas Camaño
Responsable del Proyecto
Servicio Inmunología Clínica y Alergia
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación Titulado: **Caracterización de la calidad de vida en pacientes con Angioedema Hereditario**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Inmunología Clínica y Alergia** De la residente: **Dra. Dédora Salero Martínez.**

El cual ha sido evaluado por los comités de Investigación: Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **374.2022**


Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo, deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE

Vo. Bo.


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación


Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc

Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14465 www.issste.gob.mx

