



Universidad Nacional Autónoma De México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

**"EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ANGIOEDEMA
HEREDITARIO CON Y SIN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA"**

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

PRESENTA:

DRA. TANIA NAYELI DAMIAN ZAPIEN

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DEL ROSARIO CANSECO RAYMUNDO

CIUDAD DE MÉXICO, 2024



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Marco Antonio Venancio Hernández

Profesor Titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica
UMAE Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. María del Rosario Canseco Raymundo

Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
UMAE Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Tania Nayeli Damian Zapien

Médico Residente de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica
UMAE Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de Registro

R-2024-3501-027

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS	18
ANEXOS	22

RESUMEN

Título: Evolución clínica de los pacientes con angioedema hereditario con y sin infección por SARS-CoV-2 del Centro Médico nacional La Raza.

Métodos: Estudio de serie de casos retrospectivo de 12 pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario e infección por SARS-CoV-2; Se obtuvo información sobre los síntomas tras la infección por SARS-CoV-2, diagnóstico, evolución clínica y gravedad de las exacerbaciones y otras secuelas. Se realizó estadística descriptiva utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, mediana y prueba de muestras independientes.

Resultados: Se incluyeron 12 pacientes, 66.7% mujeres y 33.3% hombres con diagnóstico de angioedema hereditario, el 75% de los pacientes presentó infección por SARS-CoV-2, en el subgrupo de 31-40 años se obtuvo el mayor porcentaje de infectados. Todos los pacientes fueron sintomáticos con un predominio en cefalea, odinofagia, rinorrea y tos, la duración promedio de la infección fue de 8 días (± 6.4), la secuela más reportada fue fatiga, el sitio de exacerbaciones más común fue el abdomen en un 75 % antes y 88.8% después de la infección, en el análisis de exacerbaciones antes y después de la infección por SARS-CoV-2 el aumento de las crisis no fue estadísticamente significativo ($p=0.262$, IC=95%).

Conclusiones: Respecto a las exacerbaciones antes y después de la infección por SARS si bien se observó un aumento numérico de estas posterior a la infección no se observó una diferencia estadísticamente significativa ni en la totalidad ni en el análisis por subgrupos de acuerdo a la gravedad.

Palabras Clave: Angioedema hereditario, SARS-CoV-2, exacerbaciones de angioedema.

ABSTRACT

Title: Clinical course of patients with hereditary angioedema with and without SARS-CoV-2 infection at La Raza National Medical Center.

Methods: Retrospective case series study of 12 patients with a diagnosis of hereditary angioedema and SARS-CoV-2 infection; information was obtained on symptoms after SARS-CoV-2 infection, diagnosis, clinical course and severity of exacerbations and other sequelae. Descriptive statistics were performed using mean and standard deviation for quantitative variables with normal distribution, median and independent samples test.

Results: 12 patients were included, 66.7% women and 33.3% men with a diagnosis of hereditary angioedema, 75% of the patients presented infection by SARS-CoV-2, in the subgroup of 31-40 years of age the highest percentage of infected patients was obtained. All patients were symptomatic with a predominance of headache, odynophagia, rhinorrhea and cough, the average duration of infection was 8 days (± 6.4), the most reported sequela was fatigue, the most common site of exacerbations was the abdomen in 75% before and 88.8% after infection, in the analysis of exacerbations before and after infection by SARS-CoV-2 the increase in crises was not statistically significant ($p=0.262$, CI=95%).

Conclusions: With respect to exacerbations before and after SARS infection, although a numerical increase in exacerbations was observed after infection, no statistically significant difference was observed either in the totality or in the analysis by subgroups according to severity.

Key words: hereditary angioedema, SARS-CoV-2, angioedema exacerbations.

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética rara, autosómica dominante causada principalmente por la falta o la disminución de la función de un inhibidor de la enzima C1 (C1-INH) del sistema del complemento y la activación de los receptores de bradicinina (B2)(1), resultando de esta interacción la pérdida de la integridad vascular y la extravasación de líquido hacia el intersticio por lo que característicamente se manifiesta con ataques recurrentes de edema sin fóvea de las superficies corporales externas o mucosas que afectan la cara, los brazos, las manos, el tronco, las piernas, los intestinos y/o los genitales, la lengua y la laringe, que pueden provocar asfixia(2); Clásicamente no tienen urticaria asociada, lo que a menudo se denomina angioedema no histaminérgico (3)

C1-INH es un miembro de la superfamilia de la serpina (inhibidor de la serina proteasa). El gen, denominado SERPING1, se encuentra en el cromosoma 11 (p11.2-q13).(4) C1-INH inhibe pasos en las vías clásica y de lectina del complemento, la vía de coagulación intrínseca (sistema de contacto)(5), la vía fibrinolítica y las vías generadoras de cinina (más directamente relacionadas con la patogénesis del AEH).(6) El resultado final es la sobreproducción de bradicinina, la cual aumenta la permeabilidad localizada de los vasos sanguíneos lo que provoca la inflamación del tejido evento conocido como ataque agudo de angioedema. (2) Este trastorno produce síntomas debilitantes (e incluso potencialmente mortales), principalmente asfixia por edema laríngeo, pero los pacientes también pueden desarrollar hipotensión arterial por ataques abdominales debido a cambios de líquido hacia la cavidad peritoneal o el intersticio. (3)

El angioedema hereditario tipo 1 AHE-1, que ocurre en el 85% de los casos y AEH-2 ocurre en el 15% restante, se refieren a trastornos causados por mutación del gen SERPING1(8), sin embargo, hasta el 25 % de los pacientes presentan mutaciones de novo (2,9), esta última tiene una presentación clínica similar a los tipos I y II, pero no se debe a deficiencia o alteración funcional de C1-INH. (10)

El AEH es un problema de salud mundial para los pacientes y sus familias, (11) la prevalencia mundial se estima en 1 por cada 150,000 habitantes (4); Debido a que es una enfermedad poco prevalente y subdiagnosticada no causa una carga significativa desde una perspectiva poblacional, pero las personas con esta afección pueden sufrir un aumento sustancial en términos socioeconómicos y de la calidad de vida. (3) De hecho, se encuentra consistentemente que los pacientes con AEH tienen una peor calidad de vida relacionada con la salud que la población general debido a la recurrencia de ataques agudos de angioedema. (4) La frecuencia y gravedad de los ataques varían ampliamente entre cada paciente, lo que modifica los enfoques terapéuticos y los costos relacionados. (5)

La edad de inicio de los síntomas es variable y pueden presentarse antes del primer año de vida (2). Los pacientes presentan edema episódico no pruriginoso de piel y tejidos submucosos (extremidades, abdomen, tracto genitourinario, cara, orofaringe y laringe) siendo la inflamación periférica la más reportada hasta en el 58% de los ataques (3). Por lo general el edema se asocia con dolor, náuseas, vómitos, diarrea y en algunos casos con obstrucción de las vías respiratorias potencialmente mortal. (3). En algunos casos puede observarse un exantema eritematoso serpiginoso prodrómico no pruriginoso. (12) Los ataques laríngeos se presentan de manera tardía por lo que son poco comunes antes de los 3 años de edad (3), sin embargo, casi la mitad de los pacientes experimentarán al menos un episodio de edema laríngeo en su vida (5). El ataque agudo de angioedema se desarrolla durante 24 horas y cede de las 48 a 72 horas siguientes. (15)

Los eventos de angioedema a menudo empeoran con infecciones de cualquier tipo, esto debido a la participación del sistema calicreína-quinina plasmática (16), la producción de interferones tipo 1 y citocinas inflamatorias como mecanismos de defensa del sistema inmune innato tras las infecciones virales (17); Estas moléculas no sólo contienen rápidamente la infección viral al inhibir la replicación y el ensamblaje viral, sino que también desempeñan un papel crucial en la activación del sistema inmunológico adaptativo para erradicar el virus (16), otros desencadenantes descritos son los cambios hormonales como la pubertad, el uso de píldoras anticonceptivas que contienen estrógeno o el reemplazo hormonal, estrés, fatiga, trauma mecánico (2). Una cohorte de 133 pacientes con AEH registró prospectivamente todos los ataques de angioedema durante el período de un año, se informaron 1504 ataques con un número medio de 11 ataques por paciente en un año. (12)

Se debe sospechar del diagnóstico cuando los pacientes informan: antecedentes familiares positivos (1), inicio de síntomas en infancia/adolescencia (2), síntomas abdominales recurrentes y dolorosos (7), aparición de edema de las vías respiratorias superiores (4), falta de respuesta a los antihistamínicos glucocorticoides o epinefrina, presencia de signos o síntomas prodrómicos antes de la inflamación (7) y la ausencia de ronchas (8). A nivel bioquímico las mediciones de los niveles séricos/plasmáticos de función C1-INH, proteína C1-INH y C4 se utilizan para diagnosticar AEH (15). En HAE-1, que comprende aproximadamente el 85 % de los pacientes tanto la concentración como la función de C1-INH son bajas (<50 % de lo normal) (18), en HAE-2, las concentraciones de C1-INH son normales o elevadas, mientras que la función de C1-INH está reducida (<50 % de lo normal) (19). (1) Los niveles de C4 suelen ser bajos en pacientes con AEH-1/2, pero la sensibilidad y especificidad de C4 como marcador de AEH son limitadas (20), a pesar de su alto valor predictivo negativo (96%) la sensibilidad de C4 para AEH está entre 65-85% (21), sin embargo, no es recomendado como herramienta de

detección en niños <1 año (22).

El tratamiento para el AEH se puede dividir en dos estrategias: terapia a demanda y profilaxis a corto y largo plazo (23).

La terapia a demanda se debe considerar en todos los ataques agudos de angioedema, existen 3 medicamentos de primera línea aprobados con esta finalidad: C1 inhibidor derivado del plasma, antagonista específico y selectivo del receptor B2 de la bradicinina e inhibidor de la calicreína; El plasma fresco congelado debe considerarse como segunda línea de tratamiento. (24)

En adultos la profilaxis a corto plazo previa a algún procedimiento es recomendada en cirugías, extracciones dentales asociadas a cualquier impacto mecánico sobre el tracto respiratorio alto y aparato digestivo (25), el C1 inhibidor derivado del plasma es el tratamiento de primera línea, pero los andrógenos atenuados y el plasma fresco congelado se pueden utilizar como terapia de segunda línea cuando el C1 inhibidor no esté disponible. En cualquier opción la terapia de emergencia debe estar disponible ya que la profilaxis a corto plazo no es 100% efectiva (21).

La profilaxis a largo plazo está indicada en los siguientes escenarios: alteración en la calidad de vida, más de 1 ataque por mes, antecedente de intubación o internamiento en unidad de cuidados intensivos, edema laríngeo, ausencia en escuela o trabajo por >5 días por año, dependencia de narcóticos, accesos limitados a los servicios de salud, inicio rápido de los ataques agudos (23). Los medicamentos aprobados en México para la profilaxis a largo plazo son: C1 inhibidor purificado el cual es administrado de manera intravenosa cada 3-4 días, inhibidor de la calicreína plasmática en el cual la dosis depende del peso del paciente y medicamentos de segunda línea como los andrógenos atenuados y antifibrinolíticos (24).

El AEH en pacientes pediátricos actualmente es un área de necesidad insatisfecha que requiere avances terapéuticos adicionales, solo el C1 inhibidor derivado del plasma está aprobado para niños de todas las edades a dosis de 20 UI/kg vía intravenosa (27).

A finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China aparecieron reportes de neumonía de etiología desconocida, ligadas a un mercado de mariscos y animales. La Organización Mundial de la Salud nombró al virus SARS-CoV-2 (25) y la enfermedad respiratoria causada como COVID-19. Para julio de 2020 ya había infectado alrededor de 11 millones de personas en todo el mundo (26) y para agosto de 2021, 3,271,128 millones de casos confirmados y 255,452 muertes.

La transmisión se genera principalmente por transmisión persona a persona mediante contacto de la mucosa de ojos, nariz y garganta con gotas respiratorias liberadas al estornudar o toser por una persona infectada (25). El SARS-CoV-2 ingresa al epitelio respiratorio mediante la unión de su proteína S al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y posteriormente fusionándose con la célula e ingresando su material genético al interior; Una vez dentro de la célula agota la ACE2, que es necesaria para el metabolismo de la bradicinina. El agotamiento de ACE2 da como resultado la acumulación de des-Arg (9)-bradiquinina y posible bradiquinina, las cuales se unen a los receptores de bradiquinina e inducen vasodilatación que ocasiona una mayor permeabilidad vascular, lesión pulmonar e inflamación (28); Anteriormente se demostró un papel de la calicreína tisular en relación con las enfermedades virales, incluida la facilitación de la entrada celular del virus del papiloma humano y la mejora de la replicación de la influenza A en el tracto respiratorio. Más directamente, se han identificado niveles elevados de calicreína tisular humana activa en el líquido de lavado broncoalveolar durante infecciones experimentales por rinovirus. (16)

La activación desinhibida del sistema de contacto juega un papel importante en la fisiopatología del AEH. Cuando la bradiquinina se une a sus receptores, produce la liberación de mediadores derivados del endotelio, incluidos la prostaciclina, el óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. La actividad incontrolada de la bradicinina provoca síntomas de angioedema no histamínérgico, lo que provoca edema y dolor, mecanismo involucrado en la infección por SARS-CoV-2 y en AEH. (22) Teniendo en cuenta que C1-INH inhibe MASP-1 y MASP-2 al formar complejos con cada uno C1-INH también participa en la regulación de las cascadas proteolíticas del sistema de contacto y las cascadas de coagulación, la activación de la vía de la lectina en COVID-19 puede consumir aún más el bajo nivel innato de C1-INH funcional en pacientes con AEH, además, la infección por SARSCoV-2 de los hepatocitos puede afectar la producción de C1-INH (3).

Es bien sabido que un sistema de contacto sobreactivado y una producción excesiva de bradicinina comprenden los mecanismos clave que impulsan la patogenia del AEH, esta vía de contacto activa fXIIa, que posteriormente conduce a la activación de la calicreína plasmática. El factor XII se convierte en fXIIa, que luego convierte la precalicreína en calicreína misma que escinde el cininógeno de alto peso molecular en bradicinina, esta a su vez escinde el factor XII produciendo FXIIa, formando un fuerte circuito de retroalimentación positiva que amplifica sus efectos. (28)

Se ha demostrado que la activación de BDKB2R por bradicinina o lysl-bradiquinina suprime las respuestas de interferón tipo I, mecanismo de respuesta de la inmunidad innata necesario para

contención de la infección viral. El receptor de bradicinina B1 (BDKB1R), aunque no se expresa en tejido normal, es inducible en condiciones patológicas. Se ha demostrado que tanto la activación de BDKB2R como la del ARN bicatenario aumentan tanto la expresión como la función de BDKB1R. La calicreína tisular también se ha relacionado específicamente con la infección del epitelio humano por el coronavirus humano HKU1. (16)

La presentación clínica de COVID-19 varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad grave con alta mortalidad. Aunque característicamente es una enfermedad del tracto respiratorio, son evidentes consecuencias sistémicas más amplias que involucran los compartimentos cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematológico e inmunológico. (17)

Durante la fase sintomática inicial se producen interferones de tipo I, conteniéndose la infección en 80% de los pacientes en 10-14 días (29). Los pacientes que no contienen la replicación viral inicial generan una producción aumentada de citocinas y marcadores inflamatorios como IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN beta entre otros, esta respuesta inflamatoria genera reclutamiento de neutrófilos, células T CD4+ y CD8+, las cuales generan inflamación y lesión pulmonar. Las células del hospedero sufren apoptosis y liberan nuevas partículas virales, las cuales infectan células epiteliales alveolares vecinas, este es el mecanismo por el cual la infección por SARS-CoV-2 condiciona un mayor tiempo de inflamación sistémica comparado con la virulencia de otros microorganismos.(30)

El diagnóstico de COVID-19 puede realizarse mediante la detección material genético del virus mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR), pudiendo ser positiva a los 2-8 días de la infección (26).

Las secuelas de COVID-19 reportadas en la población general fueron fatiga, disnea, dolor torácico, alteraciones cognitivas y artralgias en pacientes con y sin comorbilidades, estas se presentan más allá de las 3 a 4 semanas del inicio de los síntomas agudos, su incidencia va de 32.6% a 87.4% a los 60 días de la enfermedad (25). Ha surgido la interrogante sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con AEH pues es razonable especular que SARS-CoV-2 puede aumentar la actividad de la enfermedad en términos del número de ataques de angioedema al año en pacientes con AEH y viceversa, obstaculizando el avance profesional o educativo de los pacientes que lo presentan, además, aquellos que estaban en la escuela o en el trabajo estimaron que faltaban, en promedio, 20 días al trabajo o a la escuela por año. (29) Los cambios en la vía de la cascada de formación de bradicinina (BK), la activación del complemento y el impacto en la producción de C1-INH en COVID-

19 podrían empeorar el AEH preexistente, o incluso predisponer a la aparición de AEH en portadores de mutaciones que no han presentado síntomas de AEH (30). Por el contrario, la activación preexistente del sistema de activación por contacto, el sistema del complemento y los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, así como el aumento de los niveles de ciertas citocinas y células Th17 en pacientes con AEH también podrían agravar las respuestas inflamatorias en la COVID-19, datos aún desconocidos por la falta de estudios en esta población previamente descrita. (3,27).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo serie de casos en la que se incluyeron 12 pacientes derechohabientes del IMSS, hombres, mujeres, niños y niñas, de todas las edades con diagnóstico de Angioedema Hereditario realizado mediante los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional La Raza, donde se evaluó la evolución clínica de los pacientes mexicanos con y sin infección por SARS-CoV-2 se incluyó edad y sexo, diagnóstico y síntomas tras la infección por SARS-CoV-2, secuelas, localización del angioedema en exacerbaciones, gravedad del angioedema.

Se realizó búsqueda de información de cada paciente en expediente clínico electrónico y físico, se capturó la información en un formato de recolección de datos (Anexo 1), y posteriormente se construyó una base de datos en el software SPSS V22, utilizando estadística descriptiva para frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, con intervalos de confianza de 95%.

El análisis descriptivo se realizó utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, mediana y prueba de muestras independientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes de los cuales 8 son mujeres (66.7%) y 4 son hombres (33.3%) con diagnóstico de angioedema hereditario (Figura 1).

De los 12 pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario, 9 presentaron infección por SARS-CoV-2 (75%) y 3 pacientes no presentaron infección por SARS-CoV-2 (25%) (Figura 2). El método diagnóstico más utilizado para la detección de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con AEH fue prueba de anticuerpos rápida (55.5%), seguida de RT-PCR (33.3%) y diagnóstico clínico (11.2%). En el análisis por subgrupos los pacientes de entre 31-40 años de edad presentaron el mayor número de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en un 33.3%. (Figura 3)

El 100% de los pacientes presentó síntomas durante la infección. Todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentaron cefalea, escurrimiento nasal, odinofagia y tos (100% cada uno), seguida de mialgias en el 88.8% artralgias y disnea en el 55.5% (cada uno), fiebre en un 44.4%, opresión torácica en un 33.3% y ningún paciente reportó conjuntivitis. (Figura 4) Los días promedio de duración de la infección fue de 8 días (\pm 6.4). Ningún paciente requirió hospitalización ni uso de oxígeno suplementario, pero 2 pacientes reportaron neumonía como complicación.

Respecto al desenlace de la infección por SARS-CoV-2 todos los pacientes reportaron secuelas, de éstas el 88.8% reportó fatiga, el 33.3% reportó anosmia y mialgias, el 22.2% reportó disnea y el 11.1% reportó dolor torácico, 1 paciente reportó otras secuelas: insomnio e hipogeusia (Figura 5), en el análisis del comportamiento de las exacerbaciones 89% de los pacientes reportaron que las exacerbaciones empeoraron después de la infección por SARS-CoV-2, en el 11% se mantuvieron igual y ningún paciente reportó mejoría de las exacerbaciones después de la infección por SARS-CoV-2. (Figura 6)

Se analizaron los sitios más frecuentes de exacerbación del angioedema antes de la infección por SARS-CoV-2 en donde 9 pacientes (75%) presentaron angioedema en abdomen, 8 en pies (66.7%), 7 en manos y cara (58.3% cada uno), 6 en vías respiratorias superiores (50%), 4 en cuello y región genitourinaria (33.3% cada uno) y uno en torso (8.3%) (Figura 7); Respecto al promedio de exacerbaciones totales previo a la infección por SARS-CoV-2 se obtuvo una media de 4.67 ataques mensuales (Tabla 1). Se analizaron los promedios de exacerbaciones por subgrupos de acuerdo a la gravedad, encontrándose una media de 3 exacerbaciones leves por mes (Tabla 3), 1.4 exacerbaciones moderadas por mes (Tabla 5) y 0.33 exacerbaciones graves por mes. (Tabla 7)

Respecto al desenlace en cuestión de las exacerbaciones de angioedema se evaluó el promedio

mensual total (independientemente de la gravedad), el promedio mensual de acuerdo a la gravedad (leve, moderado y grave) y sitios más comúnmente afectados en un periodo de tiempo de 6 meses posteriores a la infección por SARS-CoV-2, en donde se encontraron los siguientes resultados: 8 pacientes presentaron angioedema en abdomen (88.8%) , 7 en manos (77.7%), 5 en pies y región genitourinaria (55.5%), 6 en cara (66.7%), 5 en vías respiratorias superiores (55.5%), 3 en cuello (33.3%) y 2 en torso (22.2%) (Figura 8). El promedio total de exacerbaciones mensuales posterior a la infección por SARS-CoV-2 fue de 11.22 ($p=0.262$, IC=95% comparado con las exacerbaciones previo a la infección por SARS-CoV-2) (Tabla 2 , Figura 9). Se realizó la misma comparativa de acuerdo a la clasificación de gravedad, encontrándose un promedio de exacerbaciones leves mensuales posterior a la infección por SARS-CoV-2 de 4.4 ($p=0.663$, IC=95%)(Tabla 4) , moderadas de 3.3 ($p=0.257$, IC= 95%) (Tabla 6) y graves de 3.44 ($p=0.364$, IC=95%)(Tabla 8).

DISCUSIÓN

Este estudio describe la evolución clínica de los pacientes con angioedema hereditario con y sin infección por SARS-CoV-2 del Centro Médico Nacional La Raza, con el objetivo de describir las manifestaciones clínicas, características demográficas de los pacientes, la evolución de las exacerbaciones de angioedema y comparación del número de ataques agudos de angioedema antes y después de la infección por SARS-CoV-2. Se ha demostrado que la expresión y función de ACE2, que es importante en el metabolismo de la bradicinina, puede reducirse mediante la unión del virus al receptor y la endocitosis de ACE2. Esto generó preocupación de que el COVID-19 pudiera desencadenar exacerbaciones de angioedema que es caracterizada por ataques de angioedema doloroso en mucosa y submucosa mediados por bradicinina, y que esta unión aumentara la frecuencia y/o gravedad de los ataques. (34)

En nuestro análisis estadístico obtenemos una media en el número total de exacerbaciones mensuales antes de la infección por SARS-CoV-2 de 4.67 y posterior a la infección por SARS-CoV-2 de 11.2, tras lo cual se aplicó la prueba *t* de Student con una $p=0.262$ resultando no significativo este aumento de exacerbaciones en comparación con sus puntuaciones de actividad basal, por lo cual se acepta que la infección por SARS-CoV-2 no agrava el curso clínico de la enfermedad respecto a los ataques de angioedema presentados en pacientes con Angioedema hereditario.

En nuestra revisión de la literatura encontramos escasa información acerca de la evolución clínica de los pacientes con angioedema hereditario e infección por el coronavirus SARS-CoV-2; En una cohorte realizada en 2020 describieron ataques que afectaron la cara, la zona abdominal y las extremidades (34) como los sitios más frecuentemente afectados durante la infección, sólo el 31% de los pacientes con AEH en esta cohorte desarrollaron ataques durante la infección por SARS-CoV-2 y determinaron que los ataques agudos podrían ocurrir durante la fase de convalecencia de la enfermedad COVID-19, más comúnmente en pacientes con antecedentes de ataques frecuentes; Como último dato importante suman a la evidencia que los pacientes con un buen control de la enfermedad de AEH tienen un riesgo bajo de desarrollar ataques de angioedema (34), diferente a nuestro estudio ya que en él evaluamos a los pacientes antes de la administración de tratamiento específico para la enfermedad.

En otra serie de casos presentada en 2020 reportaron a 13 pacientes con AEH e infección por SARS-CoV-2 confirmada, siete (53%) pacientes habían confirmado COVID-19 por RT-PCR, 3 (23%)

confirmado por serología IgM y/o IgG SARS-CoV-2 y 1 (8%) confirmado por prueba de inmunodiagnóstico rápido de SARS-CoV-2, un paciente era altamente sospechoso de COVID-19 debido a síntomas sugestivos y contacto con casos confirmados en su hogar; Los sitios reportados como más comúnmente afectados fueron la cara y las extremidades (35) diferente a nuestros resultados donde el abdomen y las extremidades inferiores fueron los sitios más afectados. Los síntomas de COVID-19 más frecuentes fueron anosmia (10 de 13 [77%]), disgeusia (10 de 13 [77%]), fiebre, tos y malestar (6 de 13 [46% cada uno]), dolor de cabeza y disnea (4 de 13 [31%]) y faringitis (2 de 13 [15%]). Uno de los pacientes con AEH-nC1INH estuvo hospitalizado durante 10 días (35), en nuestros resultados encontramos que los síntomas de COVID-19 más frecuentes fueron cefalea, escurrimiento nasal, odinofagia y tos (100% cada uno), seguido de mialgias en el 88.8%, artralgias y disnea en el 55.5% (cada uno), fiebre en un 44.4%, opresión torácica en un 33.3% y ningún paciente reportó conjuntivitis, además ninguno de nuestros pacientes requirió hospitalización ni uso de oxígeno suplementario.

Por último, semejante a nuestros resultados mencionan que todos los pacientes con AEH reportados tuvieron síntomas leves de COVID-19, no presentaron complicaciones tromboembólicas por infección, esto a pesar de tener un trastorno del sistema del complemento. (35)

Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, el análisis de nuestros datos apoya que no hubo diferencias significativas en la frecuencia y la gravedad de los ataques de angioedema durante el curso de la COVID-19 en los pacientes con AEH.

Se necesitan más estudios basados en registros de la vida real para confirmar nuestros hallazgos y ampliar la evidencia de que el curso de la enfermedad de los pacientes con angioedema hereditario no tiene un desenlace peor en términos de exacerbaciones en comparación con sus puntuaciones de actividad basal.

CONCLUSIONES

Tras la realización de este estudio encontramos que las características demográficas de los pacientes con angioedema hereditario e infección por SARS-CoV-2 son muy similares a las reportadas en la literatura internacional, sin embargo, respecto a la evolución clínica de la COVID-19 los sitios más frecuentes afectados por angioedema, los síntomas más frecuentes y el desenlace de las exacerbaciones es diferente a lo reportado en la literatura.

Respecto a las exacerbaciones antes y después de la infección por SARS si bien se observó un aumento numérico de estas posterior a la infección no se observó una diferencia estadísticamente significativa ni en la totalidad ni en el análisis por subgrupos de acuerdo a la gravedad, por lo que concluimos aceptando la hipótesis nula: La infección por SARS-CoV-2 no agrava el curso clínico de la enfermedad respecto a los ataques de angioedema presentados en pacientes con Angioedema hereditario en el Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del CMN La Raza de la Ciudad de México.

Es necesaria la difusión y el conocimiento de esta entidad puesto que al haber un infradiagnóstico de este error innato de la inmunidad existe poca información de la evolución clínica del angioedema y otros padecimiento, en este caso el curso clínico de la enfermedad tras la infección viral por SARS-CoV-2.

Es necesaria la realización de estudios prospectivos de seguimiento de estos pacientes, conocer implicaciones de las comorbilidades, vacunación, uso de tratamiento específico y su relación con las exacerbaciones del angioedema hereditario.

REFERENCIAS

1. Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., AYGÖREN-PÜRSÜN, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodski, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A., Cohn, D. M., Csuka, D., ... Craig, T. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*, 77(7), 1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
2. Zafra H. (2022). Hereditary Angioedema: A Review. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 121(1), 48–53.
3. Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015 Apr 16;6:115-23. doi: 10.2147/JBM.S66825. PMID: 25931832; PMCID: PMC4404974.
4. Barmettler, Sara; Li, Yu; Banerji, Aleena (2019). New and evolving therapies for hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(1), 7–13. doi:10.2500/aap.2019.40.4195.
5. Lee EY, Hsieh J, Borici-Mazi R, Caballero T, Kanani A, Lacuesta G, McCusker C, Wasserman S, Betschel S. Quality of life in patients with hereditary angioedema in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Apr;126(4):394-400.e3. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.002. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33450396. Barmettler S, Li Y. New and evolving therapies for hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019;40(1):7-13.
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596. doi:10.1111/all.13384
7. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-1148. doi:10.1056/NEJMra1808012
8. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533-551. doi:10.2217/imt.14.33
9. Santacroce, R. and D'Andrea, G., 2021. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), p.2023.
10. Vázquez, D. and Josviak, D., 2021. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. *Revista Alergia México*, 68(6), pp.s1-s22.
11. A Navarro-Ruiz, C Crespo-Diz, JL J. Poveda-Andrés, A Cebollero-de-Torre. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm Hosp*, 37: 521-529, 2013

12. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*. 1998; 351(9117): 1693-1697.
13. Perego F, Crosta V, Federici C, Borsoi L, Zanichelli A, Wu MA, Gidaro A, Tarricone R, Cicardi M. Acute attacks in patients with Hereditary Angioedema (HAE): analysis of frequency, characteristics, treatment and direct costs in 133 patients observed prospectively for one year. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Volume 139, Issue 2, Supplement , ab234, February 2017 DOI: [hTTPS://DOI.oRG/10.1016/j.jaci.2016.12.754](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.754)
14. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1491-1493. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.034
15. Velasco, A., 2011. Fisiopatología y avances en el tratamiento del Angioedema Hereditario. *Revista de Alergia de México*, 58 (2): 2 2011
16. Veronez CL, Christiansen SC, Smith TD, Riedl MA, Zuraw BL. COVID-19 and hereditary angioedema: Incidence, outcomes, and mechanistic implications. *Allergy Asthma Proc*. 2021 Nov 1;42(6):506-514. doi: 10.2500/aap.2021.42.210083. PMID: 34871158; PMCID: PMC8654389.
17. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*. 2004; 57(2): 213-214.
18. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149(3): 513-516.
19. Aabom A, Bygum A, Koch C. Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*. 2017; 50(15): 816-821.
20. Lai Y, Zhang G, Inhaber N, et al. A robust multiplexed assay to quantify C1-inhibitor, C1q, and C4 proteins for in vitro diagnosis of hereditary angioedema from dried blood spot. *J Pharm Biomed Anal*. 2021; 195:113844.
21. Patel G, Pongracic J. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019;40(6):441-445
22. Magerl M, Germenis A. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. 2021.
23. Fijen L, Bork K. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021
24. Chen M, Riedl M. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017;37(3):585-595.

25. Bork, K. and Hardt, J., 2012. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), pp.692-697.
26. Rothan H, Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102433.
27. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*. 2020;97(1147):312-320.
28. Mexico: WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard with vaccination data [Internet]. Who.int. [consultado 2021 Ago 31]. Disponible en: <https://covid19.who.int/region/amro/country/mx20>
29. Fernández-Rojas M, Luna-Ruiz Esparza M, Campos-Romero A, Calva-Espinosa D, Moreno-Camacho J, Langle-Martínez A et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104:572-579
30. Xu, Y., Liu, S., Zhang, Y., & Zhi, Y. (2020). Does hereditary angioedema make COVID-19 worse?. *The World Allergy Organization journal*, 13(9), 100454. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100454>
31. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: art. 100 al 103 [Internet]. México; 1983 Feb 3 [Citado 2022 May 17]: 1-24. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
32. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos: CAPITULO I (Art.171984 Feb 07 [citado 2022 May 17]. Disponible: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
33. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación: NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 May 17]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.
34. Can Bostan O, Tuncay G, Damadoglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Effect of COVID-19 on hereditary angioedema activity and quality of life. *Allergy Asthma Proc*. 2021 Sep 1;42(5):403-

408. doi: 10.2500/aap.2021.42.210066. PMID: 34474710; PMCID: PMC8677498.

35. Grumach AS, Goudouris E, Dortas Junior S, Marcelino FC, Alonso MLO, Martins RO, Arpon MA, Valle SOR. COVID-19 affecting hereditary angioedema patients with and without C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):508-510. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.042. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33271349; PMCID: PMC7701890.

ANEXOS

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

“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON Y SIN INFECCIÓN POR SARS-COV-2 DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

NSS: _____ Edad: _____

Sexo: a) Masculino b) Femenino

1. Tiene usted diagnóstico de angioedema hereditario: a) Si b) No

2. Forma de diagnóstico de angioedema hereditario:

a) Cuantificación de la proteína C1 inh y su funcionalidad B) Estudio molecular

3. Tuvo usted COVID-19: a) Si b) No

4. Forma de diagnóstico:

b) Clínico b) PCR c) anticuerpos rápida d) anticuerpos serológica e) Antígeno

5. Síntomas durante la infección por SARS-CoV-2:

a) Si b) Asintomático

6. Tipo de síntomas por SARS-CoV-2

a) Mialgias

e) Dolor de garganta

i) Tos

b) Artralgias

f) Conjuntivitis

j) Fiebre

c) Cefalea

g) Dolor en el pecho

k) Otras: (especifique)

d) Escurrimiento nasal

h) Disnea

7. Duración de los síntomas (días o no aplica): _____

8. Hospitalización: a) Si _____ b) No _____

9. Días de hospitalización: _____

10. Necesidad de oxígeno suplementario: a) Si _____ b) No _____

11. Duración del oxígeno suplementario (días o no aplica): _____

12. Desenlace: a) Recuperación b) Secuela c) Muerte

13. Tipo de secuela por SARS-CoV-2

- a) Fatiga
- b) Anosmia
- c) Disnea
- d) Uso de oxígeno suplementario
- e) Mialgias
- f) Dolor torácico

- g) Ataques agudos de angioedema
 - a) Disminuyeron b) Aumentaron c) Se mantuvieron igual
- h) Otras: (especifique) _____

14. Número de ataques agudos de angioedema **antes** de la infección por SARS-CoV-2 en un año:

- a) 1-10 b) 11-20 c) 21-30 d) >30

15. Tipo de Ataque agudo de angioedema

- a) Leve _____ b) Moderado _____ c) Grave _____

16. Número de ataques agudos de angioedema **después** de la infección por SARS-CoV-2 en un año:

- a) 1-10 b) 11-20 c) 21-30 d) >30

17. Tipo de Ataque agudo de angioedema

- a) Leve _____ b) Moderado _____ c) Grave _____

Ataques por mes:

Mes 1 _____

Mes 3 _____

Mes 5 _____

Mes 2 _____

Mes 4 _____

Mes 6 _____

18. Sitio anatómico más comúnmente afectado durante los ataques agudos de angioedema **antes** de la infección por SARS-CoV-2

- a) Manos
- b) Pies
- c) Cara
- d) Cuello
- e) Torso
- f) Región genitourinaria
- g) Vías respiratorias superiores
- h) Abdomen
- i) Otras: (especifique) _____

19. Sitio anatómico más comúnmente afectado durante los ataques agudos de angioedema **después** de la infección por SARS-CoV-2

- a) Manos
- b) Pies
- c) Cara
- d) Cuello
- e) Torso
- f) Región genitourinaria
- g) Vías respiratorias superiores
- h) Abdomen
- i) Otras: (especifique) _____

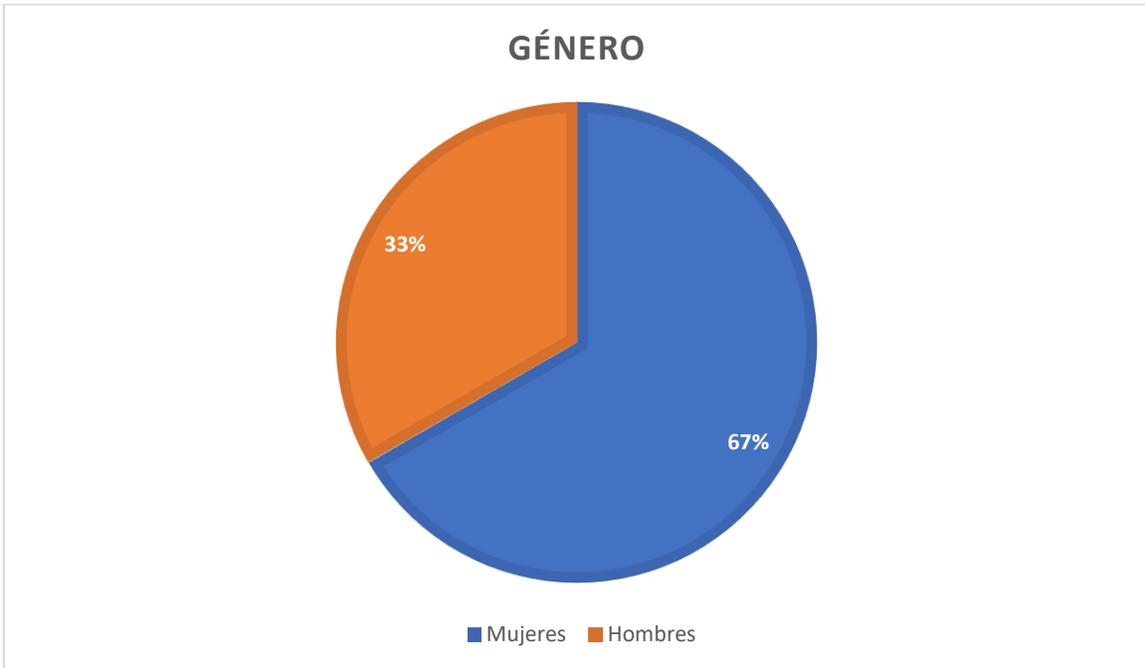


Figura 1: Género más afectado en pacientes con angioedema hereditario

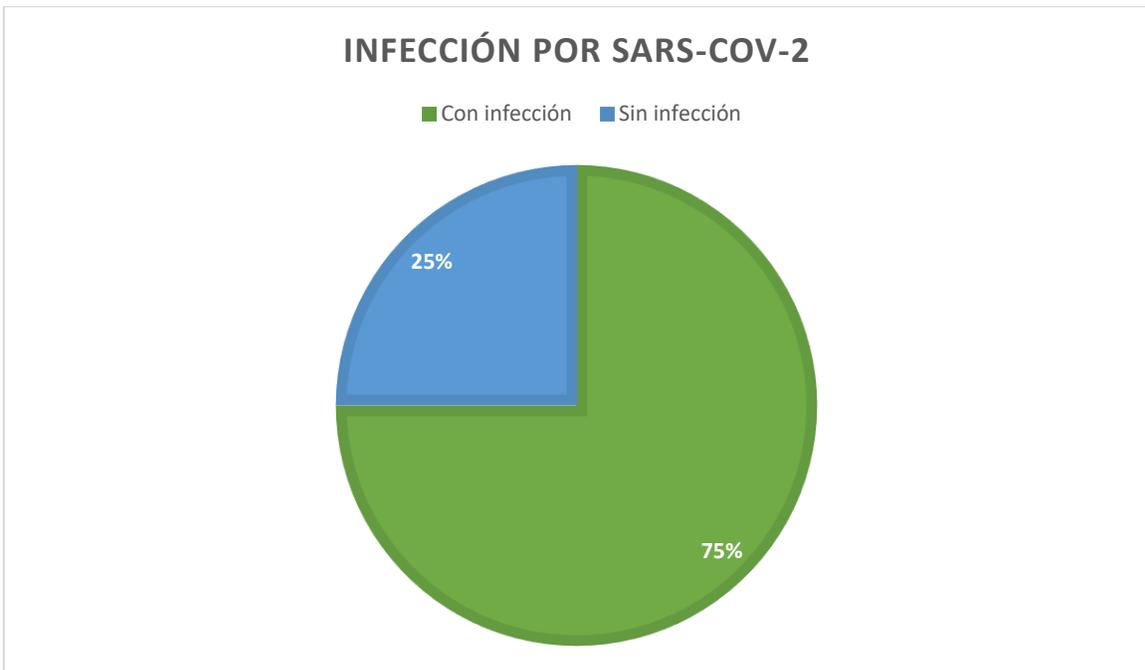


Figura 2: Pacientes que presentaron infección por SARS-CoV-2

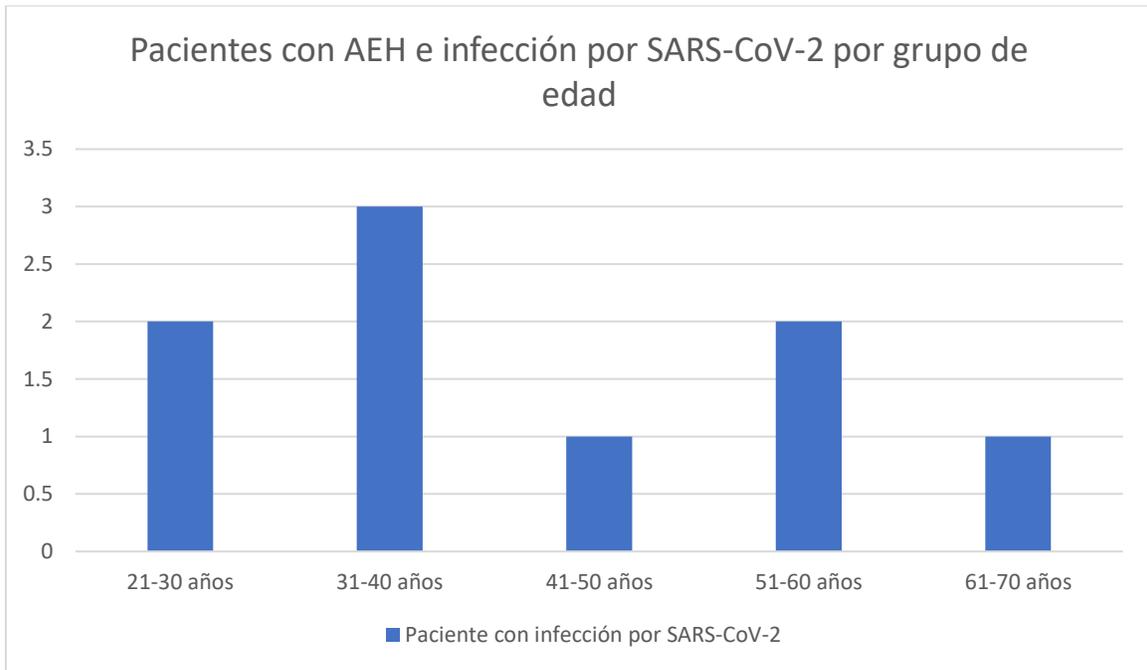


Figura 3: Subgrupos por edad de los pacientes con infección por SARS-CoV-2

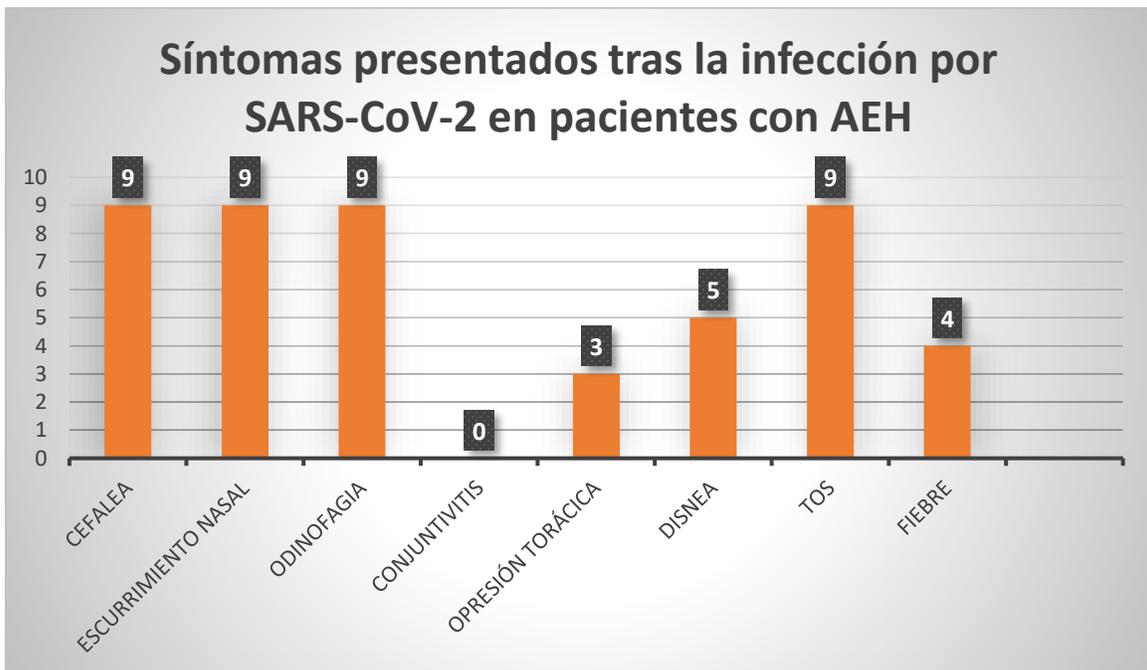


Figura 4: Síntomas presentados tras la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con AEH

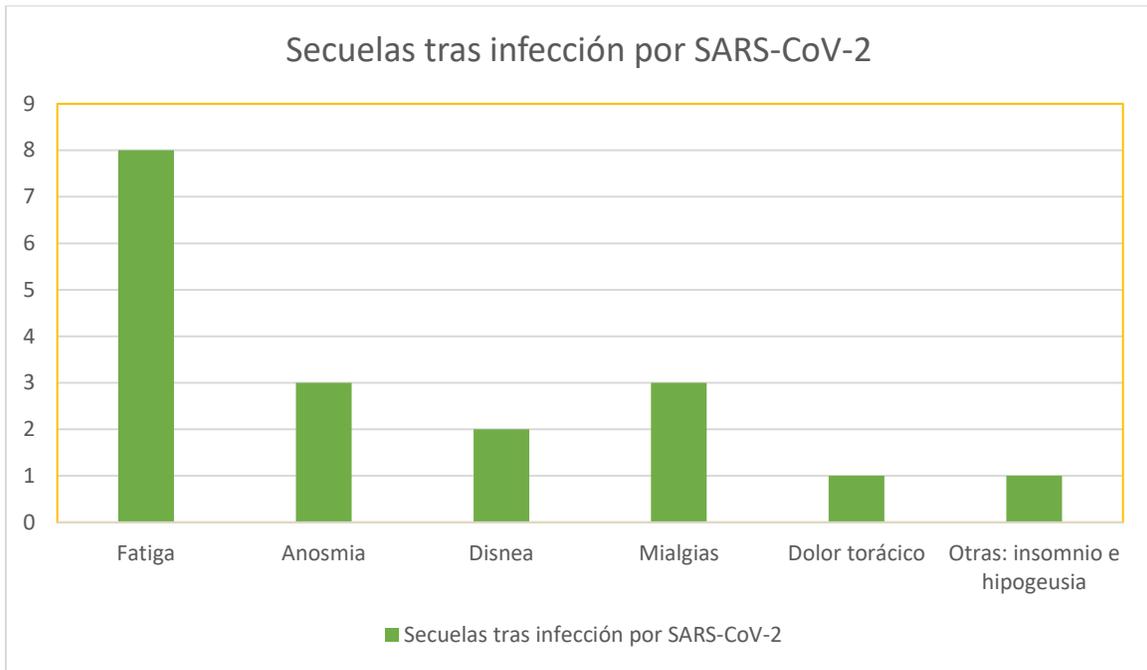


Figura 5: Secuelas presentadas tras la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con AEH

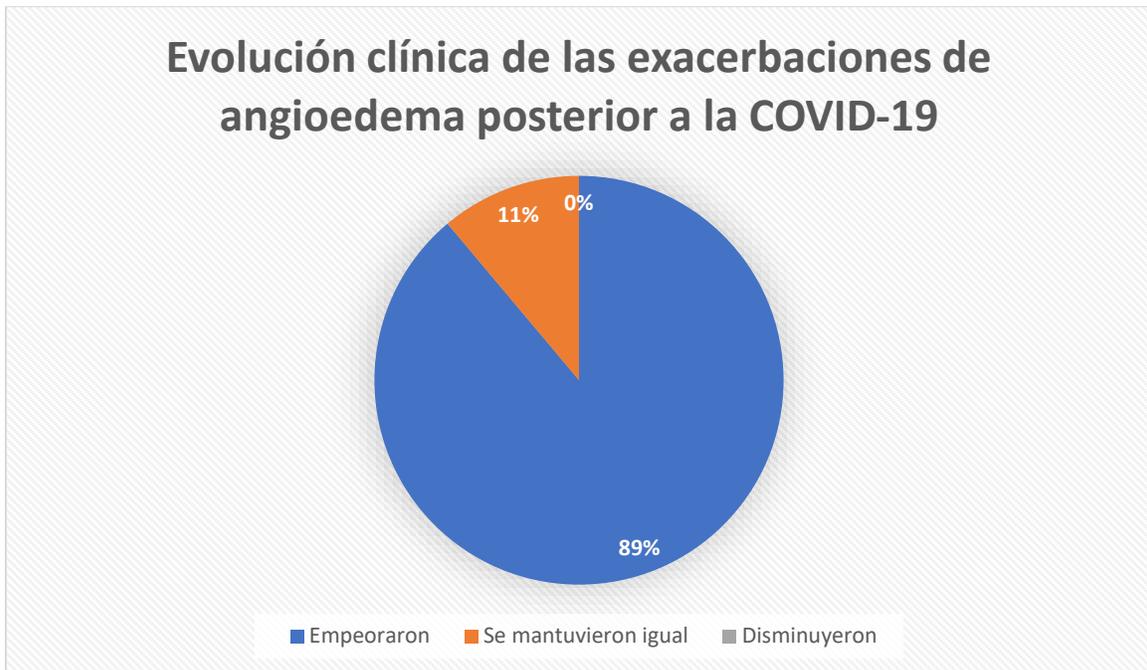


Figura 6: Evolución clínica de las exacerbaciones de angioedema posterior a la COVID-19

Sitios anatómicos más comunmente afectados por angioedema

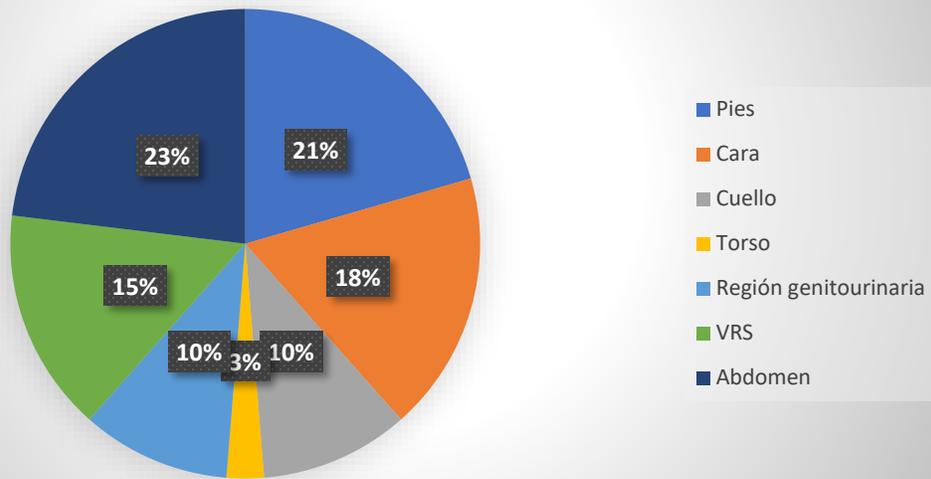


Figura 7: Sitios anatómicos más comunmente afectados por angioedema

Sitios anatomicos más comunmente afectados por angioedema posterior a la COVID-19

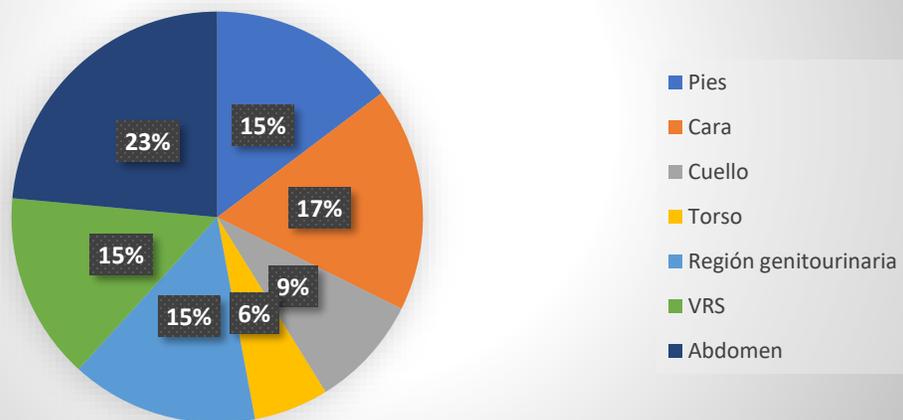


Figura 8: Sitios anatómicos más comunmente afectados por angioedema posterior a la COVID-19

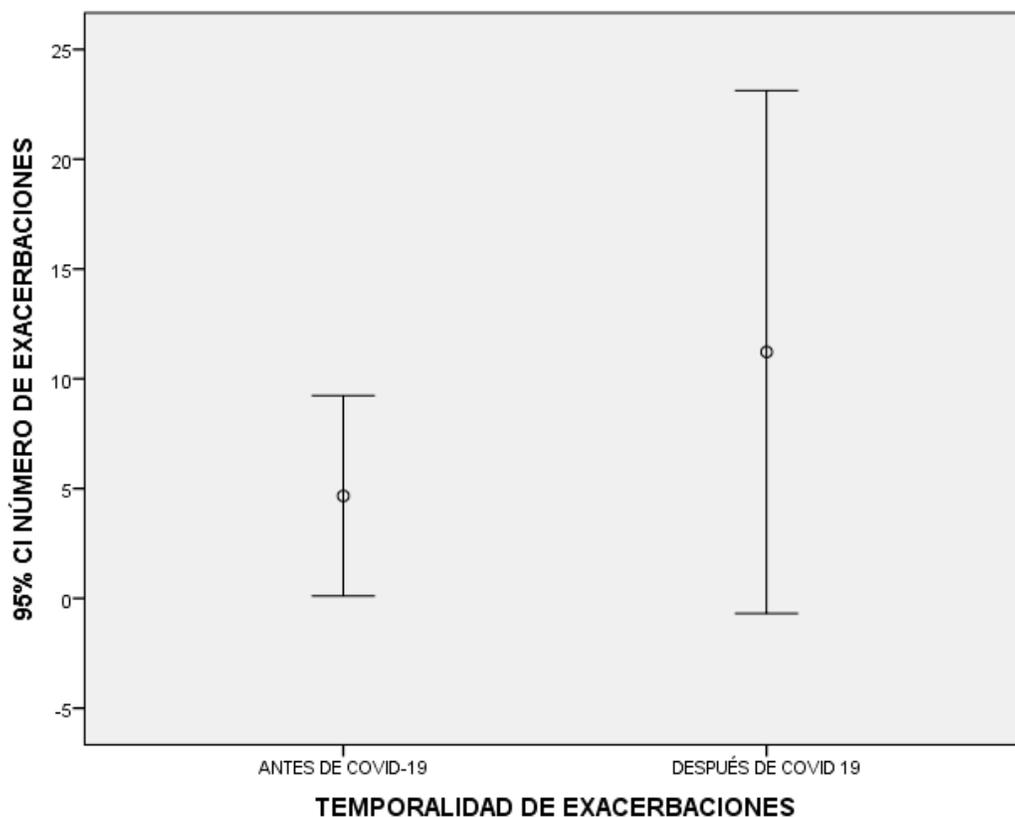


Figura 9. Media de exacerbaciones totales en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2

Estadísticas de grupo

	TEMPORALIDAD DE EXACERBACIONES	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
NÚMERO DE EXACERBACIONES MENSUALES	ANTES DE COVID-19	9	4.67	5.937	1.979
	DESPUÉS DE COVID 19	9	11.22	15.490	5.163

Tabla 1. Media de exacerbaciones totales en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
NÚMERO DE EXACERBACIONES MENSUALES	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	4.795	.044	1.186	16	.253	-6.556	5.530	-18.278	5.167
				1.186	10.301	.262	-6.556	5.530	-18.828	5.717

Tabla 2. Prueba de muestras independientes de exacerbaciones totales en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Estadísticas de grupo

	TEMPORALIDAD DE EXACERBACIONES	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
NÚMERO DE EXACERBACIONES LEVES	ANTES DE COVID-19	9	3.00	5.123	1.708
	DESPUÉS DE COVID 19	9	4.44	8.323	2.774

Tabla 3. Media de exacerbaciones leves en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
NÚMERO DE EXACERBACIONES LEVES	Se asumen varianzas iguales	1.215	.287	.443	16	.663	-1.444	3.258	-8.351	5.462
	No se asumen varianzas iguales			.443	13.301	.665	-1.444	3.258	-8.467	5.578

Tabla 4. Prueba de muestras independientes de exacerbaciones leves en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Estadísticas de grupo

	TEMPORALIDAD DE EXACERBACIONES	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
NÚMERO DE EXACERBACIONES MODERADAS	ANTES DE COVID-19	9	1.44	1.878	.626
	DESPUÉS DE COVID 19	9	3.33	4.444	1.481

Tabla 5 Media de exacerbaciones moderadas en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
NÚMERO DE EXACERBACIONES MODERADAS	Se asumen varianzas iguales	1.148	.300	-1.175	16	.257	-1.889	1.608	-5.298	1.520
	No se asumen varianzas iguales			-1.175	10.770	.266	-1.889	1.608	-5.438	1.660

Tabla 6. Prueba de muestras independientes de exacerbaciones moderadas en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Estadísticas de grupo

	TEMPORALIDAD DE EXACERBACIONES	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
NÚMERO DE EXACERBACIONES GRAVES	ANTES DE COVID-19	9	.33	.707	.236
	DESPUÉS DE COVID 19	9	3.44	9.964	3.321

Tabla 7. Media de exacerbaciones graves en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
NÚMERO DE EXACERBACIONES GRAVES	Se asumen varianzas iguales	4.325	.054	-.934	16	.364	-3.111	3.330	10.170	3.947
	No se asumen varianzas iguales			-.934	8.081	.377	-3.111	3.330	10.776	4.554

Tabla 8. Prueba de muestras independientes de exacerbaciones graves en pacientes con angioedema hereditario antes y después de la infección por SARS-CoV-2 (desviación estándar)

Dedicatoria.

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres amados Ángeles y Vicente, porque con gran esfuerzo me dieron la oportunidad de llegar hasta donde estoy, por confiar en mí, por siempre motivarme a seguir adelante.

A mis hermanas y hermanos, por estar presentes en cada momento, por darme sus positivos consejos y compartir su sabiduría.

Al amor de mi vida, esta tesis es un tributo a la colaboración, paciencia y comprensión que me has brindado a lo largo de este viaje académico.

A mis sobrinas y sobrinos, porque la luz de sus vidas ha guiado mi camino.

A mis amigas y amigos, por todos los momentos de apoyo y acompañamiento.

A mis maestras y maestros, que me formaron y me guiaron durante estos años. Gracias por compartir su sabiduría.

A mis mascotas, Cascabel, Papo y Loki: por acompañarme en esta travesía.

Y por último a mí misma, por la perseverancia y el esfuerzo.

Se las dedico de todo corazón, gracias a ustedes estoy aquí, dando mi último paso para culminar mis estudios, los amo.

Tania Nayeli Damián Zapién