



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

**“ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
DÍMERO D CON LA GRAVEDAD DE LOS EVENTOS
DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO 1”**

T E S I S

Para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
OSCAR AQUINO ARANGO

ASESORES DE TESIS:
DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO
DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ
DR. FERNANDO LOZANO PATIÑO

Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 423.2023

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Diciembre de 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.

“ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE DÍMERO D CON LA GRAVEDAD DE LOS EVENTOS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO 1”

Registro: 423.2023

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN

Subdirector de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. CHRISTIAN GABRIEL TOLEDO LOZANO

Encargado de la Coordinación de Investigación del CMN 20 de Noviembre.



DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

Jefe de Enseñanza e Investigación del CMN 20 de Noviembre.



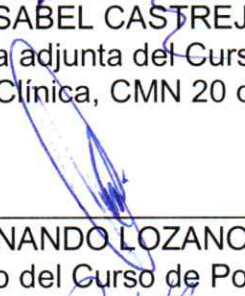
DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica
Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre



DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VAZQUEZ

Asesora 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 médico adscrito del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre



DR. OSCAR AQUINO ARANGO

Médico residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica,
CMN 20 de Noviembre



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE POSGRADO
SERVICIOS ESCOLARES

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Asociación entre las afecciones séricas de Dímero D con la gravedad de las afecciones de Angioedema Hereditario tipo 1 y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Ma. Eugenia Vargas Carrasco

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Osor Aguino Arango

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Ma. Eugenia Vargas Carrasco

Fecha de entrega de tesis 30 / Noviembre / 2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle, C.P. 03229,

Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX

Teléfono: 5200 9003

www.issste.gob.mx



2023
AÑO DE
Francisco
VILLA
EL RETO DEL COMANDO DEL PUEBLO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su eterno apoyo incondicional. Sin ellos yo no sé lo que hubiera sido de mi.

A Abigail, mi casa, mi motor, mi hélice, mi siempre desde que la conocí y todos los días, hasta mi último instante.

A la Dra. María Eugenia Vargas Camaño, por su invaluable ayuda y colaboración para hacer posible esta tesis, así como su incansable inspiración.

A la Dra. María Isabel Castrejón por sus enseñanzas, orientación y ayuda en cada momento de consulta, soporte de este trabajo de investigación.

Al Dr. Fernando Lozano quien, a través de sus enseñanzas y consejos, me ayudó a culminar este proyecto de investigación.

A mis compañeros residentes, por ayudarme a seguir en este viaje.

A todos y cada uno de los pacientes incluidos en este proyecto, sin ustedes, esto no habría sido posible.

A Dios y al Universo, por haber conspirado para mantenerme firme y nunca decaer durante este gran esfuerzo que comprendió la realización de la subespecialidad.

CONTENIDO

PORTADA	1
AUTORIZACIONES	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	22
METODOLOGÍA	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	23
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	24
TÉCNICAS Y PROCESAMIENTO A EMPLEAR	29
METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
ASPECTOS ÉTICOS	30
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	31
INVOLUCRADOS Y RESPONSABILIDADES.....	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	47

ABREVIATURAS.

AEH: angioedema hereditario

AEH-C1-INH tipo 1: Angioedema hereditario tipo 1

AEH-C1-INH tipo 2: Angioedema hereditario tipo 2

AINEs: antiinflamatorios no esteroides

C1-INH: inhibidor de la esterasa C1

C1-INHrh: C1-INH humano recombinante

DT2: diabetes tipo 2

DE: desviación estándar

EACA: ácido ϵ -aminocaproico

ECA: enzima convertidora de angiotensina

ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

ERC: enfermedad renal crónica

FDA: Food and Drug Administration

FXII: Factor XII de la coagulación

HAS: hipertensión arterial sistémica

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

NA: no aplica

PFC: plasma fresco congelado

SERPING1: miembro 1 de la familia G de las serpinas

tPA: activador tisular del plasminógeno

TTTPa: Tiempo parcial de tromboplastina activada

UCI: unidad de cuidados Intensivos

RESUMEN.

Introducción:

El angioedema hereditario (AEH), es un error innato de la inmunidad poco frecuente, de transmisión autosómica dominante, que conduce a episodios de inflamación cutánea, de tejidos subcutáneos y submucosas (paredes intestinales y vías respiratorias superiores) impredecibles, incapacitantes y potencialmente mortales. En la literatura reciente se ha reportado la activación de la cascada de la coagulación durante los episodios, lo que puede elevar el producto final de la degradación de la fibrina, el dímero D. Este trabajo analiza la asociación entre el dímero D y los eventos de AEH tipo 1.

Objetivo:

Determinar la asociación entre los niveles séricos de dímero D con la gravedad de los eventos de AEH tipo .

Metodología:

Se llevó a cabo un estudio transversal, observacional, donde se recabaron datos de los expedientes de pacientes con AEH-C1-INH tipo 1 del 1 de marzo de 2023 al 25 de abril de 2023. La asociación se determinó con tau de Kendall (b).

Resultados:

Se incluyeron a 6 pacientes con AEH en este estudio, 5 fueron del sexo femenino (83.3%), la media de edad fue de 58.33 años (58.33 ± 9.223) y la media de IMC fue de 28.4 (28.4 ± 5.473). Ya que la escala de gravedad de AEH solo pudo ser calculada en 2 pacientes, no fue incluida en el análisis estadístico. No se identificó asociación entre el dímero D y el número de eventos de AEH, sin embargo, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la disminución de los niveles de C4 del complemento y el número de episodios de AEH ($\tau = -0.889$, $p = 0.017$).

Conclusión:

No se encontró asociación entre los niveles de Dímero D con la gravedad de eventos de AEH, sin embargo, se encontró una correlación entre la disminución de C4 con el número de episodios de AEH.

INTRODUCCIÓN.

El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante, raro y potencialmente mortal, resultado de niveles reducidos del inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH) en la mayoría de los casos. Se manifiesta clínicamente por eventos de edema (intermitente o episódico) del tejido subcutáneo y/o de la submucosa de las vías respiratorias superiores y gastrointestinales ⁽¹⁾.

Secundario al alto riesgo de obstrucción de las vías respiratorias y la mortalidad que los eventos de AEH conllevan, resulta imprescindible que los médicos de primer contacto y especialistas en Inmunología clínica y Alergia cuenten con los conocimientos de esta enfermedad; para poder otorgar las opciones de tratamiento que hasta ahora se encuentran disponibles ⁽¹⁾.

Desde su primera descripción en 1882 por Heinrich Quincke, y la posterior identificación de un patrón hereditario documentado por William Osler en 1888, se han obtenido valiosos y trascendentales avances en la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del AEH a través del mejor entendimiento de los mecanismos patológicos que la desencadenan y a la división en múltiples tipos ^(1, 2).

Desde que fue aprobado el primer medicamento específico para esta enfermedad por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 2008, ha habido grandes avances en las opciones de tratamiento que se centran en el bloqueo del sistema de contacto, para evitar la formación de bradisinina, la cual, al unirse a su receptor, conduce al aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación de líquido a nivel de tejido subcutáneo y submucosas de los aparatos respiratorio y gastrointestinal⁽³⁾.

No se tienen datos numéricos exactos del número de pacientes que existen en el mundo con esta enfermedad. No existen cifras precisas de la incidencia y prevalencia a nivel nacional del AEH. Esto se debe a las limitaciones para acceder a los sistemas de salud, la dificultad para ser valorados por médicos especialistas en Inmunología clínica y Alergia, al retraso en el diagnóstico, la poca especificidad de las manifestaciones clínicas y a que, en muchos casos, los pacientes no buscan atención médica debido a que sus síntomas son leves, aislados, intermitentes, de corta duración u ocasionales. Es vital que el médico que otorgue la atención a los pacientes con esta patología cuente con conocimientos sobre los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento en la etapa aguda, a corto y largo plazo de esta enfermedad⁽⁴⁾.

Hasta ahora no existen estadísticas nacionales ni institucionales publicadas que detallen el número de eventos, número de complicaciones (obstrucción de la vía respiratoria superior, cirugías innecesarias), la intensidad de la gravedad de los eventos y los fallecimientos (relacionados o no con complicaciones del AEH) en los pacientes con AEH.

Se desconoce el número de días de trabajo perdidos al año en estos pacientes, así como los gastos médicos que su tratamiento conlleva, por lo tanto, se requiere realizar más estudios a nivel nacional e institucional que investiguen estas variables. Aunque actualmente sabemos que los pacientes con AEH presentan activación de la cascada de la coagulación sin aumento del riesgo trombótico, es necesario realizar más estudios que nos ayuden a esclarecer si esto los conduce a tener una mayor gravedad de eventos de AEH, de mayor gravedad y mortalidad.

Los episodios de AEH activan la cascada de la coagulación por la vía intrínseca, lo que conduce a la elevación de factores de la degradación del fibrinógeno, principalmente el Dímero D, sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado que dicha elevación se asocie con fenómenos trombóticos, por ello, en la presente investigación se busca determinar si existe una asociación entre la elevación de los niveles de Dímero D y la gravedad de los eventos de AEH

MARCO TEÓRICO.

Epidemiología

A pesar de que a nivel mundial la prevalencia de dicha patología es desconocida, se ha estimado la prevalencia del AEH tipo 1 (AEH-C1-INH tipo 1) es de 1 caso por cada 50 000 a 100 000 personas⁽⁵⁾. Esta tasa de prevalencia indica que existen aproximadamente 5000 personas con AEH-C1-INH tipo I en Estados Unidos, aproximadamente 2500 personas en México y 116 100 pacientes alrededor del mundo, de acuerdo con la estimación de la población en 2020⁽⁶⁾.

Una revisión sistemática de realizada en países europeos encontró que la prevalencia de AEH es de aproximadamente 1 caso por cada 67,000 individuos. Sin embargo, se desconoce si esta prevalencia es la misma para la población mundial en general⁽⁷⁾.

Existen 6 desafíos, conocidos como las 6 D's, que reflejan la dificultad para generar datos epidemiológicos de la carga de esta enfermedad: 1) retraso en el Diagnóstico; 2) retraso en la vida Diaria de los pacientes; 3) Discapacidad impuesta por los frecuentes e impredecibles eventos de angioedema; 4) Decepción de los sistemas de salud por no lograr hacer un diagnóstico correcto o proporcionar un tratamiento eficaz; 5) la Deuda social, por no alcanzar las metas educativas o profesionales personales, la pérdida de trabajo, y el alto costo de los medicamentos y servicios médicos; y 6) El miedo a la muerte (deceso) por asfixia como resultado de un ataque grave de AEH de las vías respiratorias⁽⁷⁾.

Los principales tipos de AEH son el tipo 1 y tipo 2, ambos presentan deficiencia del C1-INH, el tercer tipo de AEH presenta niveles normales de C1-INH. El AEH-C1-INH tipo 1 representa del 85% a 90% de los casos, mientras que el AEH-C1-INH tipo 2 representa del 10% al 15% de los casos ocurridos. Se desconoce la prevalencia del AEH con niveles normales del C1-INH. No se han encontrado diferencias en la prevalencia dependiendo la raza o el origen étnico⁽⁸⁾.

La mayoría de los pacientes con AEH tienen antecedentes familiares de la enfermedad, sin embargo, hasta en 25% de los casos, la mutación ocurre como “de novo”, por lo tanto, estos pacientes no presentarán antecedentes⁽⁹⁾.

El AEH con deficiencia del C1-INH generalmente se desarrolla en la niñez (con una edad promedio de inicio de los síntomas de los 8 a 12 años)⁽¹⁰⁾. Solo el 7% de los pacientes presenta síntomas de AEH antes de cumplir un año. Aquellos con un inicio

más temprano de los síntomas tienden a tener un curso más severo de la enfermedad⁽¹¹⁾.

La edad promedio de aparición de los síntomas es a los 12.5 años, pero la edad promedio de diagnóstico no ocurre sino hasta los 20.1 años (con retraso en el diagnóstico de 8.4 años en promedio) en países del primer mundo. Esto pone de manifiesto que los pacientes con AEH presentan un retraso en el diagnóstico, inicio del tratamiento y en la modificación de factores de exposición psicosociales, ambientales y procedimientos (dentales, médicos o quirúrgicos) a los cuales se expone el paciente durante su vida^(10, 12).

Fisiopatología.

La anomalía fundamental del AEH es la deficiencia del inhibidor funcional de C1(C1-INH), una proteína que se encarga de inhibir a la proteasa de la superfamilia de las serpinas. La bradisinina (generada por la activación exagerada del sistema de contacto del plasma) es el mediador biológico de la inflamación del tejido subcutáneo y la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo. Esta enfermedad se debe en la mayor parte de los casos a una mutación en el gen SERPING1, el cual codifica a la proteasa plasmática C1-INH que se encarga de regular múltiples proteasas involucradas en las vías del complemento, del sistema de contacto, de la coagulación y la vía fibrinolítica. Hasta ahora se han identificado más de 400 mutaciones causantes de deficiencias en SERPING1 en humanos⁽¹⁰⁾.

En la mayoría de las formas de AEH, la bradisinina es el mediador encontrado en el desarrollo del angioedema, al unirse a sus receptores específicos ubicados en el endotelio de los vasos sanguíneos ejerce un potente efecto vasodilatador que conduce al aumento de la permeabilidad vascular, a la extravasación de líquido (fuga vascular) y a la inflamación del tejido subcutáneo y la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo. Normalmente una gran cantidad de enzimas conocidas como cininasas, metabolizan rápidamente la bradisinina. La más importante de estas enzimas es la ECA, o cininasa II, no obstante, existen otras cininasas como la aminopeptidasa P, la carboxipeptidasa M y N, la endopeptidasa neutra y la dipeptidil peptidasa IV⁽¹³⁾.

El sistema de contacto con el plasma consta de los siguientes elementos: el factor XII de la coagulación, la precalicreína plasmática y el cininógeno de alto peso molecular. No obstante, a pesar de las interacciones entre el sistema de contacto con el plasma activado y los sistemas fibrinolíticos, los pacientes con AEH no parecen tener un mayor riesgo de hemorragia o trombosis. Para que el C1-INH del sistema de contacto del plasma lleve a cabo adecuadamente sus funciones se

requiere una funcionalidad por encima de su umbral crítico, el cual es de aproximadamente 40%. El hecho de que la funcionalidad del C1-INH disminuya por debajo de su umbral crítico aumenta el riesgo de un ataque de AEH. En los pacientes con AEH-C1-INH tipo 1, los niveles funcionales del inhibidor de C1 son del 5 al 30% respecto a los parámetros determinados como dentro del rango de referencia (superior al 67%)⁽¹⁴⁾.

Clasificación.

El AEH se divide actualmente en tres tipos: el tipo 1 (el cual se caracteriza por presentar deficiencia del inhibidor de C1), y representa del 85% al 90% de los casos y el tipo 2 (el cual se caracteriza por el mal funcionamiento del inhibidor de C1), que representa del 10% al 15% de los casos. Existe un tercer tipo, el C1-INH normal, el cual se caracteriza por presentar niveles cuantitativos y una función de C1-INH normales. Sin embargo, este tercer tipo de AEH representa la minoría de los casos reportados en distintas series de todo el mundo. Actualmente el AEH se clasifica en tres tipos, primeramente, el AEH-C1-INH tipo 1, en el cual existe una deficiencia cuantitativa de C1 INH, mientras que en el AEH-C1-INH tipo 2, los niveles cuantitativos de C1-INH son normales o elevados; sin embargo, la función de C1-INH está disminuida. Ambos tipos de AEH ocurren debido a mutaciones del gen SERPING1, el cual se localiza en el cromosoma 11 (11q12-q13.1)⁽¹⁰⁾.

Tanto el AEH-C1-INH tipo 1 como el AEH-C1-INH tipo 2 se caracterizan por niveles séricos bajos de C4 debido que la activación de la cascada del complemento conduce al consumo de dicho elemento, no obstante, el C1-INH normal, presenta niveles séricos normales de C4⁽¹⁵⁾.

Clínicamente, AEH-C1-INH tipo 1 y AEH-C1-INH tipo 2 son indistinguibles. Para llevar a cabo un correcto diagnóstico, los niveles de C1-INH deben realizarse mediante un ensayo cromogénico, ya que es más sensible que el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)⁽¹⁶⁾.

En caso de sospecha diagnóstica de AEH en niños, la medición del nivel sérico de C4 y del inhibidor de C1 (C1-INH) pueden realizarse durante el primer año de vida. Estos niveles deben repetirse posterior al año para verificarlos^(17, 18).

El AEH-C1-INH tipo 1 presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa, mientras el AEH-C1-INH tipo 2 presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas.

El AEH se presenta con inflamación asimétrica, transitoria y episódica de los tejidos subcutáneos y submucosos de la piel y de los aparatos respiratorio y/o gastrointestinal. A diferencia de otros tipos de angioedema (causados por la liberación de histamina y no de bradicinina), el AEH se presenta sin urticaria ni prurito⁽²³⁾.

La presentación característica de un paciente que presenta un ataque de AEH consiste en la aparición aguda de inflamación (edema) intenso en las extremidades, la cara y la orofaringe. La tumefacción subcutánea característicamente no presenta fovea⁽²⁴⁾.

Aproximadamente 50% de los pacientes con AEH desarrollan un exantema prodrómico caracterizado por la presencia de eritema marginado, no pruriginoso que puede llegar a confundirse con urticaria^(24, 25).

Algunos pacientes también presentar edema de la lengua, dificultad para hablar, ronquera, odinofagia y disnea. El edema de los genitales podría ser la única manifestación del AEH⁽²⁶⁾.

La aparición de estos síntomas suele ocurrir a edades más tempranas en pacientes con AEH que en pacientes con angioedema adquirido (12.5 años versus cuarta década de la vida). ⁽²⁷⁾ Los pacientes pueden presentar taquicardia e hipotensión secundario a la fuga de líquidos al tercer espacio⁽²⁸⁾.

Durante la exploración física, los pacientes pueden presentar cambios en el tono de la voz, mal manejo de secreciones y disnea⁽²⁹⁾. Una de las características que se reconocen con mayor frecuencia en estos pacientes es la aparición de edema desfigurante de la cara y de las extremidades, aun así, el dolor abdominal es el síntoma más comúnmente reportado⁽³⁰⁾. A nivel abdominal, los pacientes también pueden presentar náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea que suele acompañar al desarrollo del dolor abdominal, que puede describirse como calambres y cólicos⁽³¹⁾.

Lograr identificar a estos pacientes es importante ya que hasta el 50 % experimentarán edema laríngeo en algún momento de su vida, con la consecuente falla respiratoria, requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y uso de ventilación mecánica invasiva⁽³²⁾.

En ocasiones a estos pacientes, por no tener sospecha del diagnóstico o por ignorancia, se les suelen tratar con esteroides, antihistamínicos y hasta con

epinefrina, las cuales, son ineficaces en el tratamiento del AEH, ya que éste es mediado por bradisinina y no por la histamina⁽³³⁾.

Diagnóstico.

Para poder realizar el diagnóstico de AEH con deficiencia del C1-INH debemos mantener un alto índice de sospecha. Los pacientes suelen presentar eventos prolongados y recurrentes de angioedema cutáneo o de submucosas, los cuales pueden variar en el tiempo y ocurrir cada una o dos semanas, y durar entre 2 y 5 días. Dicho edema suele ser asimétrico, no pruriginoso, desfigurante y sin fovea. Se acompañan generalmente de síntomas abdominales intensos (caracterizados por dolor y edema de pared abdominal), no suelen presentar urticaria y remiten espontáneamente. Toda esta constelación de síntomas debe alertar al médico para considerar el diagnóstico de AEH. Cuando el angioedema ocurre a nivel de la submucosa intestinal los pacientes pueden presentar dolor abdominal agudo, edema de pared abdominal y signos de irritación peritoneal, lo que llega a simular un abdomen agudo dando lugar a cirugías innecesarias^(29, 30).

Muchos pacientes pueden informar distintos síntomas prodrómicos antes del inicio de un ataque, por ejemplo: exantema no pruriginoso, serpiginoso y eritema marginado (en 33% a 50% de los pacientes), hormigueo, fatiga, astenia y molestias en el sitio de aparición del edema. El eritema marginado es el pródromo más específico del angioedema hereditario⁽³¹⁾.

Existen diferentes factores desencadenantes, entre ellos, el estrés es el más citado, sin embargo, la cirugía, procedimientos médicos (p. ej., colonoscopias) y dentales, traumatismos, menstruación, embarazo, infecciones, sofocación, miedo, factores psicológicos, alteración en las actividades de la vida diaria, insomnio y fatiga también han sido informados como precipitantes⁽³²⁾.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales bloquean el catabolismo de la bradisinina, están contraindicados en esta enfermedad, ya que existe el riesgo de que exacerben el AEH. La forma más eficiente de hacer el screening para AEH es por medio de la cuantificación de los niveles séricos de C4. En la mayoría de los casos, principalmente durante los eventos de AEH, el nivel sérico de C4 disminuye por consumo, lo que conducirá a la utilidad de medirlo durante los eventos, ya que durante este intervalo presenta una sensibilidad de hasta el 96%; sin embargo, durante períodos normales, la sensibilidad de C4 se reduce hasta 81%, ya que, en algunos casos, el C4 pueden encontrarse dentro del rango de referencia^(34, 35, 36).

En HAE-C1-INH tipo 1, tanto los niveles cuantitativos como funcionales del C1 inhibidor son inferiores al 50% de los rangos de referencia (Figura 1)⁽³⁷⁾.

Un escenario clínico durante el cual los resultados de las pruebas de C1-INH debe interpretarse con precaución es la lactancia, ya que la producción de C1-INH no alcanza los rangos de referencia determinados como normales sino hasta después de cumplido el primer año. Otro escenario semejante es el embarazo, ya que debido al aumento de volumen plasmático observado durante el embarazo (principalmente en el último trimestre) disminuye de forma transitoria los niveles del C1-INH, retornando a la normalidad durante el puerperio⁽³⁸⁾.

Actualmente, la única prueba aprobada para medir la función del C1-INH es mediante la prueba ELISA. La función de C1-INH se clasifica como anormal si el porcentaje medido es menor o igual al 40%, equívoco si se encuentra entre el 41% al 67% y normal si el resultado de la medición es mayor al 67%, por lo tanto, para fines de practicidad, los niveles por debajo del 70% se considerarán como anormalmente bajos⁽³⁹⁾.

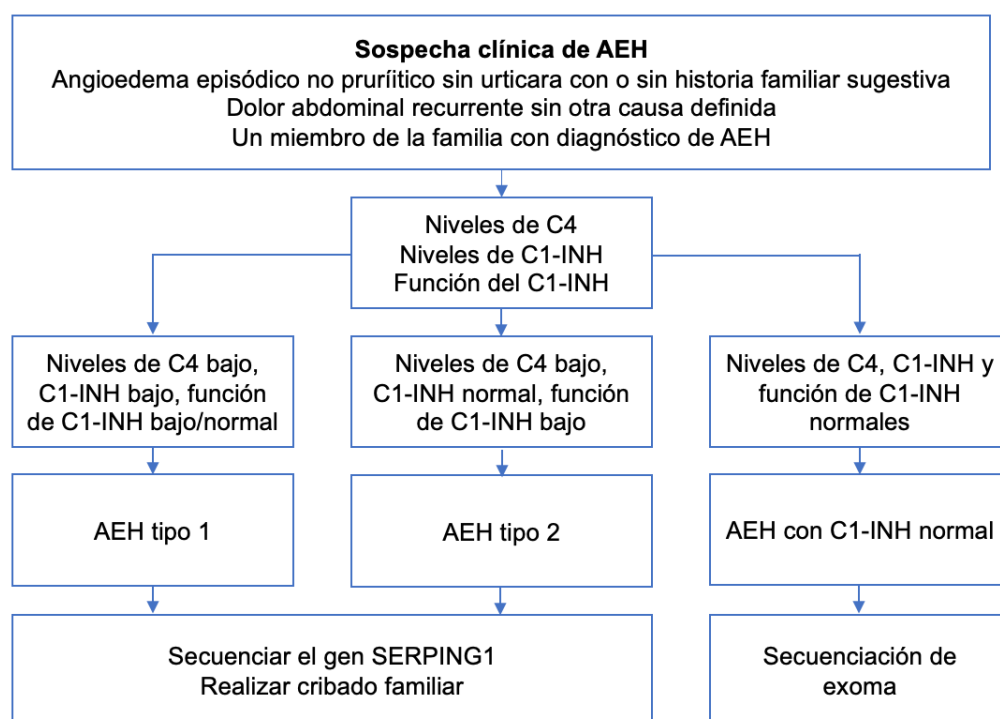


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de AEH⁽²⁴⁾. Modificado de Maurer et al.

La realización de imágenes radiológicas para el diagnóstico de casos de AEH tiene una utilidad limitada, ya que en algunos casos solo pueden identificar la presencia de angioedema en lugares no visibles en el examen físico, como es el caso del

angioedema de la pared intestinal. ⁽⁴⁰⁾ Si el paciente presenta angioedema de la lengua, el paladar blando o el piso de la boca, se usar un nasofaringoscopio de fibra óptica para ayudarnos a identificar la presencia de inflamación de las estructuras más profundas de las vías respiratorias superiores⁽⁴¹⁾.

Tratamiento.

Los tratamientos actuales para los eventos de AEH se centran en reemplazar al C1-INH derivado del plasma, la administración de un C1-INH humano recombinante (C1-INHrh), en inhibir selectivamente el receptor B2 de bradicinina (Icatibant) o en inactivar la calicreína plasmática (Ecallantide). Cinryze, un inhibidor de C1 derivado del plasma usado por vía intravenosa fue la primera terapia profiláctica, aprobada por la FDA, para el tratamiento del AEH con deficiencia del C1-INH. Actualmente, para la terapia profiláctica se cuenta con la aprobación de distintos tratamientos subcutáneos, por ejemplo, el inhibidor de C1 derivado del plasma (Cinryze) y el anticuerpo monoclonal humanizado que se encarga de inhibir a la calicreína plasmática (Lanadelumab), evitando así la necesidad de un acceso intravenoso y mostrando eficazmente reducir los eventos de AEH⁽³⁹⁾.

Existen dos tipos de terapia profiláctica descritas, una a corto plazo y otra a largo plazo. La profilaxis a corto plazo para el AEH con deficiencia del inhibidor de C1 puede estar indicada antes de procedimientos médicos, quirúrgicos o dentales, los cuales son desencadenantes de angioedema y de los eventos de AEH. La profilaxis preferida actualmente es mediante la aplicación del C1-INH administrándolo de 1 a 12 horas (idealmente 1 a 2 horas) antes de un procedimiento médico, quirúrgico o dental. Otros fármacos como el Icatibant, Ecallantide y el C1-INHrh no se recomiendan para el tratamiento profiláctico a corto plazo en los pacientes con AEH, ya que sus vidas medias cortas no permitían llevar a cabo con seguridad procedimientos como los anteriormente mencionados y reducen solo parcialmente la tasa de eventos anuales en los pacientes con AEH⁽³⁹⁾.

El inhibidor de C1 derivado del plasma (Cinryze), es útil en el tratamiento profiláctico a largo plazo en niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos con AEH con deficiencia del C1-INH, reduce la tasa anual de eventos en aproximadamente un 50%. Este fármaco, también se ha utilizado de manera efectiva para pacientes con AEH con niveles normales de C1-INH^(39, 40).

El C1-INH subcutáneo es útil en el tratamiento preventivo de eventos de angioedema en pacientes con AEH-C1-INH tipo 1 ya que reduce hasta 95% la tasa de eventos anuales cuando es administrado a una dosis de 60 UI por kilogramo de peso corporal⁽⁴¹⁾.

El Lanadelumab, un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se encarga de inhibir a la calicreína plasmática, administrado por vía subcutánea, también ha demostrado reducir la tasa de eventos en pacientes con AEH-C1-INH tipo 1, en un 73,3 % a 86,9 %, cuando se administran 300 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 2 semanas, respectivamente⁽⁴²⁾.

En caso de no disponer del C1-INH derivado de plasma, se pueden utilizar otras terapias, por ejemplo: plasma fresco congelado (PFC) 2 unidades de 1 a 12 horas antes del procedimiento, andrógenos atenuados (Danazol 400 a 600 mg al día vía oral, iniciado su toma 5 a 7 días antes del procedimiento) y ácido tranexámico (Lysteda) 650 a 1000 mg dos veces al día. El ácido tranexámico puede conducir a muchos: mayor riesgo de trombosis, malestar gastrointestinal, mialgias y dismenorrea. ⁽⁴²⁾ Actualmente existen 3 estrategias esenciales para el tratamiento del AEH: profilaxis a corto plazo, profilaxis a largo plazo y tratamiento a demanda para los eventos agudos de angioedema⁽⁴²⁾.

Anteriormente, la profilaxis a largo plazo se realizaba con fármacos como danazol (un andrógeno atenuado), o con el ácido ϵ -aminocaproico (EACA, un antifibrinolítico). ⁽⁴³⁾ Esta clase de fármacos debe evitarse en niños debido al alto riesgo de cierre prematuro de las placas epifisarias que conducen a un retraso del crecimiento. El mecanismo de acción por medio del cual ejercen la mejora de la sintomatología en los pacientes con AEH es la inhibición de la conversión de plasminógeno a plasmina que conduce a una disminución de la activación del Factor XII. Los efectos secundarios que se pueden presentar durante el uso de la terapia con andrógenos atenuados incluyen: hirsutismo, aumento de peso, acné, disminución de la libido, irregularidades menstruales (dismenorrea) y, raramente, neoplasias hepáticas⁽⁴⁴⁾. Actualmente estos fármacos se consideran terapias de segunda línea para la profilaxis a largo plazo, por lo tanto, solo deben usarse cuando los tratamientos de primera línea no están disponibles o se presentan intolerancia o reacciones adversas tras su administración. Como estos medicamentos tardan de 1 a 2 días en tener un efecto significativo, tampoco son útiles en el tratamiento a demanda de los eventos agudos de AEH⁽⁴⁵⁾. Se recomienda que todos los pacientes con AEH tengan acceso a 2 dosis de medicación a demanda que puedan autoadministrarse en caso de un ataque agudo de AEH (Tabla 1)⁽⁴⁶⁾.

Existen sistemas de estadificación que catalogan la gravedad de los episodios de angioedema de las estructuras orofaríngeas. La clasificación de Ishoo y la clasificación de Chiu, son útiles para reconocer la gravedad del ataque agudo y para saber si el paciente ameritará o no la colocación de una vía aérea avanzada. Por lo tanto, se debe tener preparado todo lo necesario para la intubación debido al

potencial de empeoramiento del angioedema por desencadenantes, como un traumatismo menor. ^(47, 48) La manipulación física de las vías respiratorias puede provocar más edema y distorsión de las estructuras anatómicas, por ello, el médico debe estar preparado para realizar una vía aérea quirúrgica si es necesario⁽⁴⁹⁾.

Asociación entre niveles de Dímero D con los eventos de AEH

Existe cada vez más evidencia que indica que durante los eventos de AEH ocurre activación de la cascada de la coagulación, en especial de la vía intrínseca, generado por la exposición del plasma al factor tisular (o factor III). Esto también ha sido demostrado en diversas enfermedades como Urticaria crónica espontánea y también en el AEH. Existen muchos informes que sugieren que la heparina, un fármaco anticoagulante que inhibe la actividad de los factores de la coagulación, podría ser un tratamiento efectivo en estas enfermedades. Estas investigaciones sugieren que la vía de coagulación intrínseca está directamente relacionada con la patogenia tanto de la Urticaria crónica espontánea como del AEH^(50, 51).

El Factor XII es un zimógeno inactivo que se encuentra en el plasma humano, dicho factor puede activarse por el contacto con superficies cargadas negativamente, por la calicreína plasmática, o a través de un bucle de autoactivación, controlada normalmente por la C1-INH. Resulta interesante que también las altas cantidades de estrógeno aumentan las concentraciones de FXII en plasma, por lo que algunas mujeres durante su etapa menstrual o etapa de ovulación pueden presentar exacerbaciones de la enfermedad. El FXII activado conduce a un aumento de la precalicreína y posteriormente, a una mayor producción de bradisinina. Esto se ha visto sobre todo en pacientes con mutaciones en el gen que expresa el Factor XII de la coagulación⁽⁵²⁾.

El dímero D (DD) es el producto final de la degradación de fibrina el cual sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico y, al igual que los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) también se encuentra elevado en los pacientes con eventos de AEH⁽⁵²⁾.

En un estudio 75 pacientes con AEH se sometieron a un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo a recibir un inhibidor recombinante de C1-INH versus solución salina al 0.9%. Se observó que los niveles de dímero D (nivel normal de Dímero D <250 ng/l) en plasma estaban elevados en el 80% de los pacientes al inicio del ataque en comparación con niveles tomados durante la remisión de los eventos, es decir, a los 7 días de presentado el ataque agudo. También se observó que los niveles de Dímero D en plasma fueron al menos tres veces más altos en pacientes con eventos submucosos en comparación con los

pacientes con eventos subcutáneos. En general, la mediana de los niveles de dímero D en plasma fue similares en pacientes con eventos moderados o graves^(53, 54,55).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA ANGIOEDEMA HEREDITARIO					
Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones	Auto administración	Dosis	Efectos adversos
C1-INH derivado del plasma (Berinert, Cinryze, Haegarda)	Reemplaza el C1-INH deficiente o disfuncional e inhibe la kaliceína plasmática	Profilaxis (corto plazo/largo plazo) y manejo de episodios agudos en niños	Sí	Variable (20 UI/kg para Berinert,)	Anafilaxia, transmisión de agentes infecciosos
C1-INH recombinante humano (Ruconest)	Reemplaza el C1-INH deficiente o disfuncional e inhibe la kaliceína plasmática	Manejo de episodios agudos en adolescentes, adultos y durante el embarazo	No	50 U/kg	Anafilaxia, transmisión de agentes infecciosos
Icatibant	Inhibidor del receptor B2 de Bradicinina	Manejo agudo en niños, adultos y durante el embarazo	Sí	10-30 mg vía SC dependiendo del peso	Reacciones en el sitio de inyección
Ecallantida	Inhibidor de la Kaliceína plasmática	Manejo agudo en niños, adultos y durante el embarazo	No	30 mg vía SC	Anafilaxia, formación de anticuerpos anti-droga y TTPa prolongado
Plasma fresco congelado	Reemplazo de C1-INH	Manejo de episodios agudos	No	10-20 ml/kg o 2 unidades	Reacciones de infusión, transmisión de agentes infecciosos
Lanadelumab	Anticuerpo monoclonal contra la Kaliceína plasmática	Profilaxis a largo plazo	Sí	300 mg vía SC cada 2 semanas	Reacciones en sitio de inyección, mareo, anafilaxia, TTPa prolongado
Berotralstat	Inhibidor de la Kaliceína plasmática	Profilaxis a largo plazo	Sí	150 mg al día vía oral	Vómito, diarrea, cefalea, dolor abdominal
Danazol	Induce la producción de C1-INH e incrementa el metabolismo de la bradicinina	Profilaxis a largo plazo	Sí	100 mg en días alternos a 600 mg al día	Virilización, pubertad precoz, amenorrea, acné, infertilidad, comportamiento agresivo, hipertensión, cefalea, aumento de peso, calambres musculares, olicitemia, dislipidemia, detención o aceleración del crecimiento
Estanozolol	Induce la producción de C1-INH e incrementa el metabolismo de la bradicinina	Profilaxis a largo plazo	Sí	0.5 mg en días alternos a 4 mg al día	
Ácido tranexámico	Disminuye la síntesis de plasmina. Disminuye la producción de bradicinina	Profilaxis a largo plazo	Sí	30-50 mg/kg/día 2 a 3 veces al día vía oral	Molestias gastrointestinales, riesgo de trombosis

Tabla 1. Visión general del tratamiento para AEH⁽²⁴⁾. Obtenido de Maurer et al.

Sin embargo, a pesar de que el presente estudio se centró en demostrar el aumento en los dímeros D plasmáticos, no se logró demostrar que los pacientes tuvieran aumento en el riesgo de trombosis. Los autores concluyeron, finalmente, que los pacientes con AEH por deficiencia de C1-INH, presentan una formación subclínica de productos de degradación de fibrina (dímeros D) que pueden reflejar un equilibrio alterado entre la coagulación y la fibrinólisis y que la ausencia de complicaciones

trombóticas se debe a otros mecanismos que regulan la cascada de la coagulación y la fibrinólisis^(62, 63).

Se observó también en este estudio que los eventos múltiples y más extensos se asociaron con un nivel más alto de dímero D y que la administración de C1-INHrh no redujo los niveles elevados de dímero D. Lo que indica que la principal fuente de actividad de la plasmina y responsable de la formación del dímero D en pacientes con AEH-C1-INH tipo 1 no está relacionada con la activación de la vía intrínseca, sino que la mayoría de la activación del plasminógeno es atribuible al activador del plasminógeno tisular (tPA). Sin embargo, la fuente del aumento de los dímeros D plasmáticos en pacientes con AEH C1-INH sigue siendo desconocido. Solo se puede especular que la inflamación local y la estabilización de la red de fibrina puede estar relacionada con varios factores, como la hiperpermeabilidad endotelial, la fuga vascular, la formación de factor tisular extravascular o un proceso inflamatorio sistémico⁽⁶⁴⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El AEH es una enfermedad genética rara la cual representa una amenaza potencial para la vida, ya que los ataques de angioedema que presentan los pacientes pueden presentarse en las regiones facial y orofaríngea llevando, consecuentemente a un potencial cierre de las estructuras respiratorias superiores y finalmente a la muerte por asfixia. Artículos recientes han demostrado que durante estos episodios de AEH la cascada de la coagulación se activa llevando a la generación de productos de degradación del fibrinógeno, principalmente de Dímero D ($> 250 \mu\text{g/l}$). Algunos artículos han demostrado que dicha elevación puede asociarse a episodios de trombosis venosa, sin embargo, esta asociación no ha sido bien establecida. Hasta ahora no existen estudios que informen si los niveles de Dímero D se asocian a mayor gravedad durante los eventos de AEH, tampoco se sabe si existe una correlación positiva entre los niveles de Dímero D con el aumento en el número de episodios de AEH.

Por lo anteriormente expuesto, es importante investigar si existe asociación entre la elevación de los niveles séricos de Dímero D con la gravedad de los eventos de AEH tipo 1. Ante ello nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de Dímero D con la gravedad de los eventos de AEH tipo 1?

JUSTIFICACIÓN.

El AEH produce gastos médicos innecesarios secundarios al retraso en el diagnóstico, a la realización de intervenciones quirúrgicas innecesarias (cirugías blancas), al uso de medicamentos que no han mostrado reducir la frecuencia de eventos de AEH y a la ausencia de biomarcadores que nos permitan predecir si el paciente tendrá un ataque de AEH y su gravedad.

El Dímero D es un estudio de laboratorio efectivo, barato y relativamente fácil de obtener de gravedad. Ha mostrado ser útil como marcador de gravedad en enfermedades como el tromboembolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda y la Covid-19, donde su elevación es un factor de riesgo para presentar una enfermedad más grave y mayor mortalidad. Sin embargo, no se ha demostrado adecuadamente que el aumento en los niveles de dímero D se asocie con mayor severidad en los eventos de AEH tipo 1, es por ello que hemos decidido realizar este protocolo.

Realizar esta investigación es viable ya que se dispone de los recursos de laboratorio, económicos, y humanos necesarios para llevarla a cabo. Este estudio beneficia a todos los pacientes con AEH tipo 1 y a los médicos e investigadores que quieran investigar otros biomarcadores que pudieran ser útiles para el diagnóstico temprano de eventos agudos de AEH.

HIPÓTESIS

La elevación en los niveles séricos de Dímero D se asocia con mayor gravedad de los eventos de AEH tipo 1.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

1. Determinar la relación entre los niveles séricos de dímero D con la gravedad de los eventos de AEH tipo 1.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con AEH tipo 1.
2. Determinar la relación entre los niveles séricos de dímero D con un mayor número de eventos de AEH tipo 1.
3. Conocer la asociación entre los niveles séricos de Proteína C reactiva, Velocidad de sedimentación Globular, Recuento absoluto de Neutrófilos y la relación Neutrófilos/Linfocitos con mayor gravedad de los eventos de AEH tipo 1.

METODOLOGÍA.

Diseño y tipo de estudio.

Se realizó un estudio transversal, observacional, retrolectivo y analítico.

Población de estudio.

Pacientes derechohabientes del ISSSTE, mayores de 18 años, con expediente activo o vigente, con diagnóstico de AEH-C1-INH tipo 1 corroborado por laboratorio, por medio de niveles de C1-INH que se encuentren en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Universo de trabajo.

Expedientes de pacientes derechohabientes del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con diagnóstico de AEH-C1-INH tipo 1.

Tiempo de estudio:

1° de marzo de 2023 a 30 de septiembre de 2023

Tiempo de ejecución:

1° de marzo de 2023 a 30 de septiembre de 2023

CRITERIOS.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de AEH-C1-INH tipo 1.
- Pacientes derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
- Pacientes con AEH-C1-INH tipo 1 en seguimiento por el servicio de Inmunología clínica y Alergia.
- Expediente electrónico completo.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no cuenten con determinación de laboratorios completos (dímero D, recuento total de neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos, niveles de C4, niveles de PCR, VSG)

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cuenten con reporte del número y gravedad de los eventos de AEH que sufrieron durante los 30 días previos a su consulta en nuestro servicio.

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

Al ser un estudio en el cual la prevalencia de la enfermedad es baja, se incluyeron a todos los pacientes con AEH-C1-INH tipo 1 en seguimiento en el servicio de Inmunología clínica y Alergia.

Tipo de muestreo

No probabilístico.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Número de años cumplidos por un paciente al momento de incluirse en el estudio, obteniéndose al consultar el expediente clínico.	Cuantitativa discreta (de razón)	Años
Género	Categoría que ayuda a decodificar las características que se les atribuyen a las personas por cuestión de sexo.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
Peso	Número de kilogramos que conforman a un paciente	Cuantitativa continua	Kg
Índice de masa corporal	Cantidad de kilogramo de peso en el paciente dividido entre su estatura al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Tabaquismo	Evidencia o ausencia del consumo de consumo de cigarrillo	Cualitativa nominal dicotómica	0: positivo 1: negado
Alcoholismo	Evidencia o ausencia de consumo de alcohol	Cualitativa nominal dicotómica	0: positivo 1: negado

Infección de vías respiratorias	Cantidad de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores que requirieron atención y tratamiento médicos.	Cuantitativa discreta (de razón)	Número de infecciones de vías respiratorias cada 2 semanas.
Infección del tracto gastrointestinal	Cantidad de infecciones del Tracto gastrointestinal que requirieron atención y tratamiento médicos.	Cuantitativa discreta (de razón)	Número de infecciones del tracto gastrointestinal cada 2 semanas.
Infección del tracto genitourinario	Cantidad de infecciones del Tracto genitourinario que requirieron atención y tratamiento médicos.	Cuantitativa discreta (de razón)	Número de infecciones del tracto genitourinario cada 2 semanas.
Recuento absoluto de neutrófilos	Cantidad de neutrófilos por milímetro cúbico determinadas en la biometría hemática por medio de citometría de flujo en laboratorio.	Cuantitativa discreta (de razón)	Células/mm ³
Relación neutrófilos/linfocitos	Cociente obtenido de la división del conteo absoluto de neutrófilos entre el conteo total de linfocitos.	Cuantitativa continua (de razón)	Células/Células
Dímero D sérico	Cantidad de Dímero D determinada en suero por laboratorio con rango superior al límite normal reportado por el laboratorio.	Cuantitativa continua (de razón)	mcg/ml

Niveles de C4 del complemento	Cantidad de C4 del complemento determinada en suero por laboratorio con rango inferior al límite normal reportado por el laboratorio.	Cuantitativa continua (de razón)	mg/dl
Proteína C reactiva sérico	Cantidad de Proteína C reactiva determinado en suero por laboratorio con rango superior al límite normal para la edad del paciente en cuestión.	Cuantitativa continua (de razón)	mg/dl
Velocidad de sedimentación globular sérica	Cantidad de Velocidad de sedimentación globular determinada en suero por laboratorio con rango superior al límite normal para la edad del paciente en cuestión.	Cuantitativa continua (de razón)	mm/hora
Comorbilidades	Definición conceptual: padecimiento previo o concomitante Definición operativa: padecimiento(s) previo(s) o concomitante(s) que sufre el paciente con AEH consignado(s) en el expediente.	Cualitativa, dicotómica	0: Si, 1: No

Tratamiento de AEH	Definición conceptual: Administrar de forma periódica algún fármaco con el fin de tratar o prevenir eventos de AEH Definición operativa: Medicamentos tomados por el paciente con AEH consignado en el expediente.	Cualitativa, dicotómica	0: Si, 1: No
Sitio de angioedema subcutáneo por AEH	Definición conceptual: Parte del cuerpo más común en el que se presentó edema en tejido subcutáneo durante el ataque de AEH Definición operativa: Parte del cuerpo afectada por el edema subcutáneo durante un evento de AEH consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	0: cara, 1: laringe, 2: abdomen, 3: extremidades, 4: tórax, 5: genitales
Duración del evento de angioedema en AEH	Definición conceptual: Tiempo que tarda en resolverse el edema subcutáneo Definición operativa: Tiempo en minutos que tarda en resolverse el edema subcutáneo referido	Cuantitativa continua (de razón)	1: minutos, 2: horas o 3: días.

		por el paciente o consignado en el expediente.		
Gravedad del evento de Angioedema hereditario mediante estadificación de Ishoo		Definición conceptual: Escala de estadificación que permite categorizar la medida en que un ataque de AEH puede poner en peligro la vida de la persona que lo padece. Definición operativa: grado de afectación de las estructuras de la vía aérea del paciente y el riesgo de sufrir asfixia por un episodio de angioedema.	Cualitativa ordinal	I Leve II Moderada III Grave IV Crítica
Gravedad del evento de Angioedema hereditario mediante Estadificación de Chiu		Definición conceptual: Escala de estadificación que permite categorizar la medida en que un ataque de AEH puede poner en peligro la vida de la persona que lo padece. Definición operativa: grado de afectación de las estructuras de la vía aérea del paciente y el riesgo de sufrir asfixia por un episodio de angioedema.	Cualitativa ordinal	I Leve II Moderada III Grave

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.

Posterior a la autorización del protocolo, se revisaron los expedientes electrónicos (a través del Sistema Integral de Administración Hospitalaria) de pacientes con diagnóstico de AEH-C1-INH tipo 1, atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia en un periodo de 1 mes (comprendido del 1 de marzo de 2023 al 31 de marzo de 2023). De los expedientes electrónicos de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, se buscaron los resultados de estudios de laboratorio (conteo absoluto de neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos, niveles de C4, niveles de PCR, VSG) y el reporte del número y gravedad de los eventos de AEH que sufrieron durante los 30 días previos al día de su cita de seguimiento (que es el día en que se tomaron los niveles de Dímero D).

Posterior a la inclusión de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó una base de datos en el programa Microsoft Office Excel la cual fue analizada y procesada en el programa SPSS versión 22.0 (del inglés Statistical Package for Social Science).

No fue necesario solicitar ningún expediente físico del archivo clínico para corroborar la información.

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS 22.0. Se describieron los valores de cada paciente incluido en el estudio de manera individual. Se utilizaron pruebas no paramétricas (Tau de Kendall) debido a la baja cantidad de pacientes para valorar la correlación entre el número de eventos de angioedema en las últimas 4 semanas con todas las demás variables. Para las correlaciones estadísticamente significativas se utilizó un modelo de regresión lineal simple con método de entrada enter para valorar la fuerza de dicha correlación.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª asamblea general Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente 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, 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 y menores de edad, además del artículo 17.

Se considera como riesgo de la 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, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizó 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 que se realizará 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 sopesaron 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 los más importantes y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.

6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.

7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.

8) Se inició hasta que se obtuvo la aprobación por los comités de investigación y de ética.

9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.

10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

El estudio se considera como una investigación sin riesgo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 17 (Fracción I) de la LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.

Los datos clínicos y personales serán manejados exclusivamente por los investigadores de este protocolo, y serán utilizados sólo para las finalidades necesarias en el tratamiento estadístico del estudio. No se hará un mal uso de esta información, ni será alterada, distribuida o comercializada.”

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

No representa riesgo ya que se revisarán expedientes electrónicos.

CONFLICTOS DE INTERÉS.

Ninguno de los autores de este trabajo tiene conflictos de interés.

INVOLUCRADOS Y RESPONSABILIDADES.

Dra. María Eugenia Vargas Camaño: Documentación bibliográfica, elaboración de protocolo, análisis, gráficas y conclusiones.

Dr. Oscar Aquino Arango: Documentación bibliográfica, elaboración de protocolo, análisis, gráficas, y conclusiones.

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez: Documentación bibliográfica, elaboración de protocolo, análisis, gráficas, y conclusiones.

Dr. Fernando Lozano Patiño: Documentación bibliográfica, elaboración de protocolo, análisis, gráficas, y conclusiones.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.

Ninguno.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Planteamiento del problema	Médico residente	Marzo de 2023
Justificación	Médico residente	Marzo de 2023
Objetivos	Médico residente	Marzo de 2023
Hipótesis	Médico residente	Marzo de 2023
Operación de variables	Médico residente	Marzo de 2023
Marco teórico	Médico residente	Marzo de 2023
Metodología	Médico residente	Marzo de 2023
Referencias	Médico residente	Marzo de 2023
Revisión de expedientes (físicos y electrónicos)	Médico residente	Marzo de 2023 a Septiembre de 2023
Compilación y análisis de base de datos	Médico residente	Septiembre de 2023
Análisis y resultados	Médico residente	Septiembre de 2023
Conclusiones y anexos	Médico residente	Septiembre de 2023
Examen profesional	Médico residente	Febrero de 2024

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

No se requirió.

RESULTADOS.

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, y a pesar de que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario sin excluir a ninguno, solamente se contó con un tamaño de muestra de 6 pacientes. De todos los pacientes se registró su género, edad, IMC, número de infecciones en las últimas 4 semanas, dímero D, neutrófilos, linfocitos, relación linfocitos/neutrófilos, relación CD4⁺/CD8⁺, C4, PCR, VSG y número de eventos de angioedema en las últimas 4 semanas (Tabla 1). A pesar de lo anterior solamente se pudo obtener la gravedad de los eventos de angioedema en dos pacientes ya que los demás pacientes, aunque mostraron eventos de angioedema, fueron en lugares diferentes al cuello o la cara, y las escalas de gravedad solo toman en cuenta dichas regiones para el cálculo de gravedad. Es por lo anterior que se decidió excluir dicha variable del estudio.

Tabla 1. Variables sociodemográficas						
Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	49	49	66	66	52	68
IMC*	36.56	28.16	24.66	28.44	20.8	31.78
I4S **	1	2	1	0	2	1
Dímero D	1.07	0.47	0.23	0.41	0.19	0.38
Neutrófilos	3860	3970	5850	2080	1880	3090
Linfocitos	2390	2800	3070	1740	1750	2220
Relación Linfocitos/Neutrófilos	1.3	1.41	1.9	1.19	1.07	1.39
Relación CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.57	2.17	0.9	2.17	2.92	0.69
C4	1.8	3.0	10.1	8.6	5	1.8
PCR	6.9	0	3.3	0.2	0.8	3.2
VSG	40	26	4	15	10	6
NEAEH4***	5	2	1	1	2	4
*Índice de Masa Corporal						
**Infecciones en las últimas 4 semanas						
***Número de eventos de angioedema en las últimas 4 semanas						

En cuanto a los parámetros de laboratorio, 50%(n=3) de los pacientes presentó elevación de los niveles de Dímero D (>250 mcg/ml), se obtuvo una media de nivel de Dímero D de 0.45 ± 0.31 mcg/ml (mínimo: 0.19, máximo: 1.07, rango intercuartílico: 0.62-0.22). La media obtenida en el conteo absoluto de neutrófilos fue de $3455 \text{ cels/mm}^3 \pm 1460.80$ (mínimo: 1880, máximo: 5850, rango intercuartílico: 2030-4440). De los linfocitos medidos se obtuvo una media de 2328.33 ± 541.97 cels/mm³ (mínimo: 1740, máximo: 3070, rango intercuartílico: 1747.5-2867). En la relación de neutrófilos/linfocitos se obtuvo una media de 1.37 ± 0.28 (mínimo: 1.07, máximo: 1.90, rango intercuartílico: 1.16-1.53). Para la relación de linfocitos

CD4+/CD8+ se obtuvo una media de 1.73 ± 0.84 (mínimo: 0.69, máximo: 2.92, rango intercuartílico: 0.84-2.35). Para los niveles de C4 del complemento se obtuvo una media de 5.05 ± 3.56 mg/dl (mínimo: 1.8, máximo: 10.1, rango intercuartílico: 1.8-8.9). Para los niveles reportados de PCR se obtuvo una media de 2.4 ± 2.64 mg/dl (mínimo: 0, máximo: 6.9, rango intercuartílico: 0.15-4.2). Para la medición de VSG se obtuvo una media de 16.83 ± 13.8 (mínimo: 4, máximo: 40, rango intercuartílico: 5.5-29.5). Además, de los sujetos incluidos en el estudio, el 66.6% presentó 1 o 2 episodios de AEH en las últimas 4 semanas, mientras que el 33.4% presentó ≥ 4 episodios de AEH en las últimas 4 semanas.

Solo se pudo obtener la escala de gravedad de angioedema hereditario en dos pacientes ya que las escalas solo toman en cuenta manifestaciones en cuello y cara; debido a lo anterior dicha variable no fue incluida en el análisis estadístico, por lo cual no se pudieron determinar los objetivos que incluían dicha variable. A pesar de lo anterior se consideró relevante analizar la relación existente entre las otras variables del estudio.

Debido a la baja cantidad de pacientes incluidos en el estudio derivado de la baja prevalencia de enfermedad, se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas para el estudio de las variables en nuestro estudio.

Se utilizó la prueba de Correlación no paramétrica Tau b de Kendall para calcular el índice de correlación entre el número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas con los distintos parámetros de laboratorio (Tabla 2). Se obtuvo una relación negativa fuerte significativa entre el valor de C4 y el número de episodios de angioedema hereditario en las últimas 4 semanas ($\tau = -.889$, $p < .017$), en el resto de las correlaciones no se encontró significancia estadística.

Tabla 2. Correlación (τ) entre el número de episodios de AEH en las últimas cuatro semanas y los valores de los diferentes parámetros de laboratorio

Variable		D-D	Neu	Linf	Linf/Neu	CD4/CD8	C4	PCR	VSG
NEAH4S	τ	.358	-.072	.072	-.215	-.148	-.889	.358	.358
	p	.330	.845	.845	.559	.692	.017	.330	.330

NEAEH4S=Número de episodios de angioedema hereditario en las últimas 4 semanas, D-D=Dímero D, Neu=Neutrófilos, Linf=Linfocitos, Linf/Neu=Cociente Linfocitos/Neutrófilos, CD4/CD8=Cociente Linfocitos CD4+/CD8+, PCR=Proteína C Reactiva, VSG=Velocidad de Sedimentación Globular.

Se calculó un modelo de regresión lineal simple con método de entrada “Enter” para predecir el efecto del valor obtenido de C4 sobre el número de episodios de angioedema hereditario en las últimas 4 semanas. La ecuación de la regresión fue estadísticamente significativa ($F=10.342$, $p=.032$). El valor de la R^2 fue de 0.721, lo que implica que el 72% del cambio en el número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas puede ser atribuido (según el modelo de regresión) a la disminución en el valor de C4. La ecuación de la regresión fue de $4.478 - 0.392 * (C4)$, donde el número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas disminuye en 0.392 por cada unidad que aumenta el nivel de C4 del complemento (Figura 1).

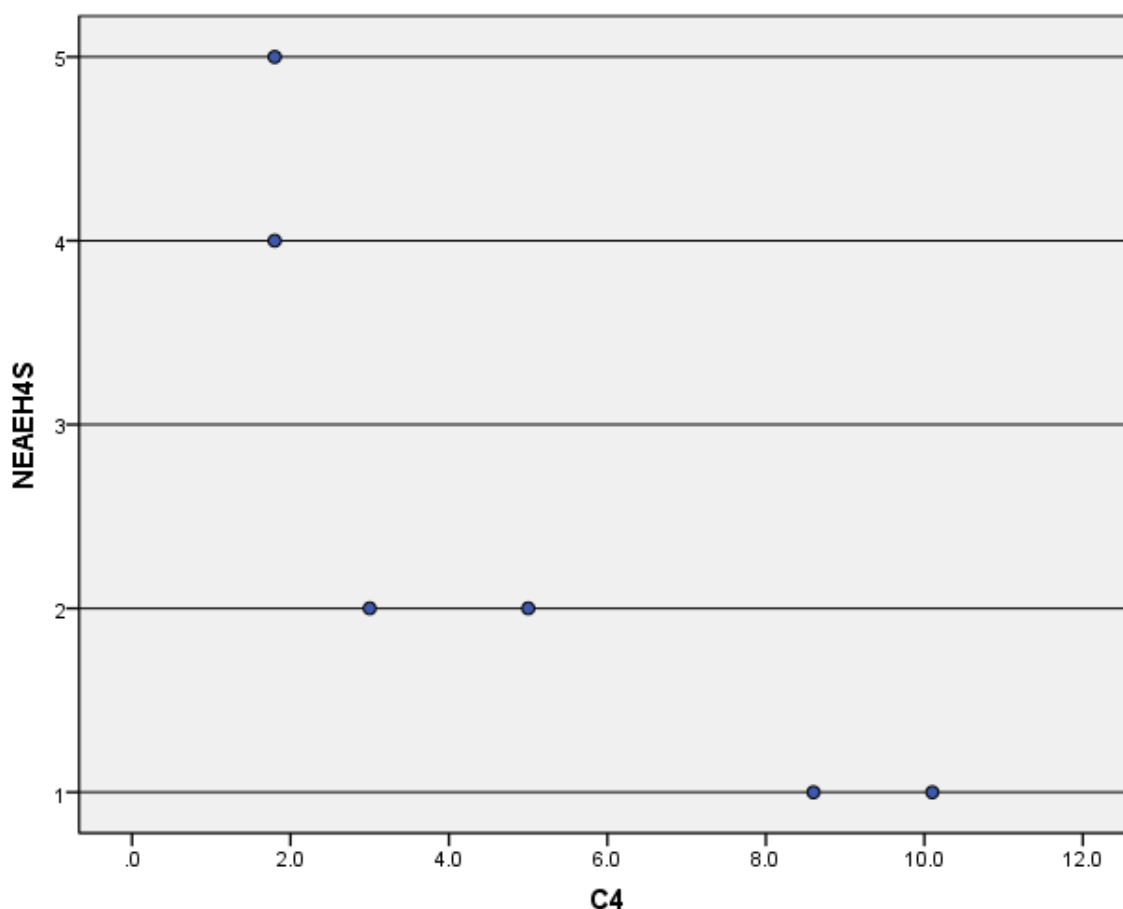


Figura 1. Gráfico de dispersión entre número de episodios de angioedema hereditario en las últimas 4 semanas y valor obtenido en la medición de C4. NEAEH4S: Número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas.

DISCUSIÓN.

Se realizó un estudio transversal, observacional y retrolectivo, se revisaron los expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de AEH-C1-INH tipo 1 que se encuentran en el servicio de la consulta externa de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. Se incluyeron un total de 6 expedientes electrónicos. Se utilizaron pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk para verificar la distribución normal de algunas variables, utilizando medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) para resumir los datos. Debido a que solo 2 pacientes (33.3%) presentaron eventos de AEH en área de cara y/o cuello (que son los sitios anatómicos que determinan la gravedad de los eventos de AEH) no se pudo determinar el nivel de correlación entre la gravedad de ataques de AEH y los niveles de Dímero D, sin embargo, se demostró que 50% (n=3) de los pacientes presentaron elevación de los niveles del Dímero D (>250 mcg/ml). Para demostrar el nivel de correlación entre el número de eventos de AEH y los niveles de Dímero D así como con otros parámetros de laboratorio se realizó el coeficiente τ de Kendall y posteriormente se determinó el valor de p para cada una de estas determinaciones.

Como se mencionó anteriormente, en nuestro estudio únicamente se pudo determinar la gravedad de los eventos de AEH en dos pacientes ya que dichas escalas solo toman en cuenta manifestaciones clínicas en cara y cuello para valorar el compromiso de vías aéreas. Es por lo anterior que no se incluyó en el análisis estadístico de los datos a dicha variable, por lo cual el objetivo general no pudo ser determinado en nuestro estudio. A pesar de lo anterior, se decidió realizar el análisis de los objetivos específicos. Se hizo el análisis estadístico con el resto de las variables que fueron obtenidas de los pacientes de nuestro estudio. De dichas variables se decidió analizar si existía alguna relación significativa entre el número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas y el resto de las variables obtenidas; debido a que el número de eventos que presenta un paciente con AEH. Cabe resaltar que todos los pacientes contaban con tratamiento específico para el AEH, sin embargo, no contaban con la dosis adecuada de profilaxis a largo plazo de acuerdo a los estándares y lineamientos internacionales, lo que puede reflejar un mal control de la enfermedad, se excluyeron otras causas de detonantes de los episodios de AEH, ya que ningún paciente fue sometido a procedimientos quirúrgicos/dentales, ninguna mujer presentaba episodios de menstruación (las 5 pacientes del género femenino se encuentran ya en posmenopausia), ni otros como uso de fármacos asociados a angioedema (principalmente AINEs).

En nuestra población no encontramos una correlación significativa entre el Dímero D y el número de los eventos de AEH ($\tau=.358$, $p=.330$), tampoco se encontró la

existencia de correlación entre un aumento del número de ataques de AEH con el conteo absoluto de neutrófilos, ni el conteo de linfocitos, ni la relación neutrófilos/linfocitos, ni con la relación de linfocitos T CD4+/CD8+, ni con el número de infecciones (respiratorias, gastrointestinales o genitourinarias) en las últimas 4 semanas, ni con los niveles de PCR ni de VSG. Sin embargo, se encontró una correlación negativa alta y estadísticamente significativa ($r=-.889$, $p=.017$) entre el número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas y los niveles de C4 del complemento. Esto concuerda con lo reportado previamente en la literatura, ya que los niveles disminuidos de C4 fungen como criterio diagnóstico de la enfermedad, contando una sensibilidad de hasta 96%, no obstante, durante el periodo en el cual los pacientes se encuentran asintomáticos dicha sensibilidad puede disminuir hasta un 81%, ya que en hasta el 2-5% pacientes pueden encontrarse niveles de C4 dentro del rango de referencia (10-40 mg/dl). (34,35,36)

Por lo tanto, el análisis detallado de este estudio encontró que los pacientes que poseían niveles disminuidos de C4 del complemento (menores a 10 mg/dl) presentan un mayor número de eventos de AEH en las últimas 4 semanas, explicando hasta el 72% del cambio en dicha relación por el modelo de regresión lineal. Por lo anterior, la determinación de los niveles de C4 del complemento en pacientes con el diagnóstico de AEH podría ser útil como un biomarcador de laboratorio para el seguimiento de los pacientes, ya que, de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, los niveles de C4 podrían funcionar como biomarcador de laboratorio para el seguimiento de los pacientes al indicar que su disminución se correlaciona con un mayor riesgo de padecer más eventos de AEH.

El estudio presenta varias fortalezas y debilidades que es importante considerar al interpretar los resultados. Una limitación clave radica en el reducido tamaño de la muestra, compuesta por tan solo seis pacientes. La baja prevalencia de la enfermedad contribuye a esta limitación, afectando la generalización de los hallazgos a una población más amplia. Aunque se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con angioedema hereditario de nuestro servicio, la escasez de participantes afecta la robustez estadística y la capacidad para realizar análisis más complejos. Además, la exclusión de la variable de gravedad de los eventos de angioedema en la mayoría de los pacientes debilita la capacidad del estudio para abordar completamente los objetivos planteados.

A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona datos detallados sobre diversas variables sociodemográficas y parámetros de laboratorio en pacientes con angioedema hereditario. La inclusión de información sobre género, edad, IMC y diferentes marcadores biológicos permite una comprensión más completa de la

población de estudio. Sin embargo, la falta de información sobre la gravedad de los eventos de angioedema en la mayoría de los pacientes impide la evaluación integral de la relación entre los parámetros analizados y la severidad de la enfermedad.

En cuanto a los análisis estadísticos, la elección de pruebas no paramétricas se justifica dada la baja cantidad de pacientes, pero es esencial reconocer que esto limita la capacidad para realizar inferencias más sólidas. La correlación negativa significativa entre los niveles de C4 y el número de episodios de angioedema hereditario es un hallazgo destacado. Sin embargo, la falta de correlación con otros parámetros evaluados indica la necesidad de estudios más amplios y con mayor tamaño de muestra para validar y generalizar estos resultados.

CONCLUSIONES.

No se pudo determinar la asociación de los niveles de Dímero D con la gravedad de los episodios de AEH, debido a que solo se pudo calcular las escalas de gravedad en 2 pacientes, ya que dichas escalas de gravedad (Ishoo y Chiu) solo toman en cuenta el angioedema en regiones facial y orofaríngea. Tampoco se demostró ninguna relación entre los niveles de Dímero D con los eventos de AEH. Sin embargo, se encontró una correlación estadísticamente significativa negativa entre los niveles de C4 del complemento y el número de episodios de AEH en las últimas 4 semanas.

A pesar de la baja cantidad de pacientes, en nuestro estudio se observó que la mayoría eran del género femenino (n=5), además se observó que 2 pacientes presentaron sobrepeso y otros 2, obesidad (1 paciente con grado I y otro paciente con grado 2).

Reconocemos que nuestro estudio presenta diversas limitaciones, como, por ejemplo: 1) el número bajo de pacientes incluidos en el estudio; 2) la falta de control de las variables que condicionan riesgo de sesgo en el estudio; 3) el número reducido de variables y 4) las diversas dosis y fármacos que recibe los pacientes tanto para la profilaxis a largo plazo como para el tratamiento de los episodios de AEH.

Finalmente, se requiere realizar más estudios de investigación que incluyan un mayor número de pacientes que padezcan AEH, donde se incluyan más variables las cuales sean homogéneas, con tratamientos acordes a los lineamientos, así como la toma inmediata en el departamento de urgencias del Dímero D y de los otros parámetros de laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1 Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2022). Hereditary Angioedema. *Emergency medicine clinics of North America*, 40(1), 99–118. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002>.
- 2 Busse, P. J., & Christiansen, S. C. (2020). Hereditary Angioedema. *The New England journal of medicine*, 382(12), 1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>.
- 3 Zuraw B. L. (2008). Clinical practice. Hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*, 359(10), 1027–1036. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803977>.
- 4 Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., et al. (2019). The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 15, 72. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>.
- 5 Longhurst, H., & Cicardi, M. (2012). Hereditary angio-oedema. *Lancet (London, England)*, 379(9814), 474-481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60935-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60935-5).
- 6 Lumry, W. R., & Settipane, R. A. (2020). Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy and asthma proceedings*, 41(Suppl 1), S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
7. Aygören-Pürsün, E., Magerl, M., Maetzel, A. (2018). Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
- 8 Henao, M. P., Kraschnewski, J. L., Kelbel, T. (2016). Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Therapeutics and clinical risk management*, 12, 701–711. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86293>.
- 9 Tosi M. (1998). Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology*, 199(2), 358–365. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(98\)80040-5](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(98)80040-5).
- 10 Loules, G., Zamanakou, M., Parsopoulou, F., et al. (2018). Targeted next-generation sequencing for the molecular diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Gene*, 667, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.029>.

- 11 Bork, K., Meng, G., Staubach, P. (2006). Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*, 119(3), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>.
- 12 Banerji, A., Davis, K. H., Brown, et al. (2020). Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 124(6), 600–607. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.02.018>.
- 13 Cicardi, M., & Zuraw, B. L. (2018). Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(4), 1132–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.022>.
- 14 Bouillet, L., Mannic, T., Arboleas, M., Subileau, et al. (2011). Hereditary angioedema: key role for kallikrein and bradykinin in vascular endothelial-cadherin cleavage and edema formation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128(1), 232–234. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.017>.
- 15 Bafunno, V., Divella, C., Sessa, F., et al. (2013). De novo homozygous mutation of the C1 inhibitor gene in a patient with hereditary angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 132(3), 748–750.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.006>.
- 16 Li, H. H., Busse, P., Lumry, et al. (2015). Comparison of chromogenic and ELISA functional C1 inhibitor tests in diagnosing hereditary angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 3(2), 200–205. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.08.002>.
- 17 Pedrosa, M., Phillips-Angles, E., López-Lera. (2016). Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *Journal of clinical immunology*, 36(1), 16–18. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0222-9>.
- 18 Farkas, H., Martinez-Saguer, I., Bork, et al. (2017). International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*, 72(2), 300–313. <https://doi.org/10.1111/all.13001>.

- 19 Bork, K., Wulff, K., Witzke, G. (2015). Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*, 70(8), 1004–1012. <https://doi.org/10.1111/all.12648>.
- 20 Zuraw, B. L., Busse, P. J., White, M., et al. (2010). Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*, 363(6), 513–522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805538>.
- 21 Longhurst, H., Cicardi, M., Craig, et al. (2017). Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *The New England journal of medicine*, 376(12), 1131–1140. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613627>
- 22 Banerji, A., Riedl, M. A., Bernstein, J. A., et al. (2018). Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(20), 2108–2121. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16773>
- 23 Reshef, A., Prematta, M. J., & Craig, T. J. (2013). Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy and asthma proceedings*, 34(3), 261–266. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3663>.
- 24 Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I., et al. (2018). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*, 73(8), 1575–1596. <https://doi.org/10.1111/all.13384>.
- 25 Bork, K., Hardt, J., & Witzke, G. (2012). Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130(3), 692–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>.
- 26 Akyuz, M., Kaya, C., & Akdogan, M. F. (2015). A rare cause of recurrent priapism: hereditary angioedema. *Andrologia*, 47(5), 600–602. <https://doi.org/10.1111/and.12297>.
- 27 Longhurst, H. J., Zanichelli, A., Caballero, T., et al. (2017). Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and experimental immunology*, 188(1), 148–153. <https://doi.org/10.1111/cei.12910>.
- 28 Bentsianov, B. L., Parhiscar, A., Azer, M. (2000). The role of fiberoptic nasopharyngoscopy in the management of the acute airway in angioneurotic

edema. *The Laryngoscope*, 110(12), 2016–2019. <https://doi.org/10.1097/00005537-200012000-00007>.

29 Javaud, N., Altar, A., Fain, O., et al. (2019). Hereditary angioedema, emergency management of attacks by a call center. *European journal of internal medicine*, 67, 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.007>.

30 Melendez, M., & Grosel, J. M. (2020). ACE inhibitor-induced angioedema causing small bowel obstruction. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 33(8), 28–31. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000668864.61980.c0>.

31 Patel, N., Suarez, L. D., Kapur, S. (2015). Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case reports in immunology*, 2015, 925861. <https://doi.org/10.1155/2015/925861>.

32 Bork, K., & Ressel, N. (2003). Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*, 29(3), 235–238. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.007>.

33 Moellman, J. J., Bernstein, J. A., Lindsell, et al. (2014). A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Academic emergency medicine; official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 21(4), 469–484. <https://doi.org/10.1111/acem.12341>.

34 Wilkerson R. G. (2012). Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emergency medicine practice*, 14(11), 1–21.

35 Manning M. E. (2020). Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy and asthma proceedings*, 41(Suppl 1), S22–S25. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200062>.

36 Ohsawa, I., Honda, D., Nagamachi, S., et al. (2014). Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergology International: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 63(4), 595–602. <https://doi.org/10.2332/allergolint.14-OA-0700>.

- 37 Zanichelli, A., Arcoleo, F., Barca, et al. (2015). A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, 11. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0233-x>.
- 38 Veronez, C. L., & Grumach, A. S. (2020). Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 20(3), 253–260. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000633>.
- 39 Tanaka, H., Tanaka, K., Enomoto, N., et al. (2020). Reference range for C1-esterase inhibitor (C1 INH) in the third trimester of pregnancy. *Journal of perinatal medicine*, 49(2), 166–169. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0099>.
- 40 Busse, P. J., Christiansen, S. C., Riedl, M. A., et al. (2021). US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(1), 132–150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>.
- 41 Tarzi, M. D., Hickey, A., Förster, T., et al. (2007). An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clinical and experimental immunology*, 149(3), 513–516. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x>.
- 42 Zuraw B. L. (2010). HAE therapies: past present and future. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-23>.
- 43 Riguzzi, C., Losonczy, L., Teismann, N., Herring. (2014). Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department. *The western journal of emergency medicine*, 15(7), 816–818. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.7.21636>.
- 44 Riedl, M. A., Banerji, A. (2021). Current medical management of hereditary angioedema: Follow-up survey of US physicians. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 126(3), 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.009>.
- 45 Farkas H. (2013). Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(5), 571–586. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.778826>.

45 Cicardi, M., Banerji, A., Bracho, F., Malbrán, A., et al. (2010). Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*, 363(6), 532–541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906393>.

46 Craig, T. J., Levy, R. J., Wasserman, et al. (2009). Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(4), 801–808. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.017>.

47 Ishoo, E., Shah, U. K., Grillone, G. et al. (1999). Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 121(3), 263–268. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(99\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(99)70182-8).

48 Chiu, A. G., Newkirk, K. A., Davidson, B. J., et al. (2001). Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 110(9), 834–840. <https://doi.org/10.1177/000348940111000906>.

49 Driver, B. E., & McGill, J. W. (2017). Emergency Department Airway Management of Severe Angioedema: A Video Review of 45 Intubations. *Annals of emergency medicine*, 69(5), 635–639. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.11.027>.

50 Zuraw, B. L., & Christiansen, S. C. (2016). How we manage persons with hereditary angioedema. *British Journal of Hematology*, 173(6), 831–843. <https://doi.org/10.1111/bjh.14059>.

51 Yanase, Y., Takahagi, S., & Hide, M. (2018). Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergology International: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 67(2), 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.09.003>.

52 Sharma, J., Jindal, A. K., Banday, A. Z., et al (2021). Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 60(3), 305–315. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08835-8>.

53 Reshef, A., et al (2015). Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy*, 70(5), 506–513. <https://doi.org/10.1111/all.12587>.

54 Oshawa, I., et al (2014). Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergology International: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 63(4), 595–602. <https://doi.org/10.2332/allergolint.14-OA-0700>.

55 Van Geffen, M., et al. (2012). Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clinical and experimental Immunology*, 167(3), 472–478. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04541.x>.

ANEXOS.

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad	Responsable	Período de tiempo
Planteamiento del problema	Médico residente	Marzo de 2023
Justificación	Médico residente	Marzo de 2023
Objetivos	Médico residente	Marzo de 2023
Hipótesis	Médico residente	Marzo de 2023
Operación de variables	Médico residente	Marzo de 2023
Marco teórico	Médico residente	Marzo de 2023
Metodología	Médico residente	Marzo de 2023
Referencias	Médico residente	Marzo de 2023
Revisión de expedientes (físicos y electrónicos)	Médico residente	Marzo de 2023 a Septiembre de 2023
Toma de muestras	NA	NA
Compilación y análisis de base de datos	Médico residente	Septiembre de 2023
Análisis y resultados	Médico residente	Septiembre de 2023
Conclusiones y anexos	Médico residente	Septiembre de 2023
Examen profesional	Médico residente	Febrero de 2023

ANEXO 2. Estadificación de Ishoo para la gravedad de los eventos de AEH^(1, 56)

Estadio	Localización anatómica	Gravedad
I	Facial, labial	Leve
II	Paladar blando	Moderado
III	Lengua	Grave
IV	Laríngeo	Crítico

ANEXO 3. Estadificación de Chiu para la gravedad de AEH basada en la localización anatómica^(1, 57)

Estadio	Localización anatómica	Gravedad
I	Facial, cavidad oral (excluyendo el piso de la boca)	Leve
II	Piso de la boca, estructuras orofaríngeas (úvula, base de la lengua y aladar blando)	Moderado
III	Estructuras orofaríngeas con extensión a las estructuras glóticas y supraglóticas	Grave

ANEXO 4.

“ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE DÍMERO D CON LA GRAVEDAD DE LOS EVENTOS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO 1” HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS									
No. De Expediente									
Edad:	Peso		IMC		Sexo:		M _____ F _____		
Tabaquismo:	Si No	Alcoholismo		Si No	Infecciones en mes previo		Núm. _____		
Infecciones del tracto respiratorio	Número _____	Infecciones del tracto gastrointestinal		Número _____	Infecciones del tracto genitourinario		Núm. _____		
Recuento de neutrófilos	_____	Cels / mm3	Relación Neutros/linfos		_____	C4	_____ mg/dl		
PCR	mg/dl	VSG	mg/dl		Anti estrepto lisina	IU/ml			
Comorbilidad	Presente		Ausente						
Tratamiento de AEH	Presente		Ausente		Tratamiento:				
Sitio de Angioedema subcutaneo	cara	laringe	abdomen		tórax	extremidades		genitales	
Duración del angioedema	minutos	horas	días		Otro				
Clasificación de Ishoo	I LEVE	II MODERADO		III GRAVE		IV CRÍTICO			
Clasificación de Chiu	I LEVE	II MODERADO		III GRAVE					