

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“TÍTULO DE TESIS”

PRIMER DESCRIPCIÓN DE SERIE DE CASOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
MEXICANOS CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MELISSA IVONNE ESPINOSA NAVARRO

TUTOR:

DRA. SANDRA A. NIETO MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FORMATO DE REGISTRO DE TRABAJO DE TESIS

Fecha 17/05/2012

Nombre del Alumno Melissa Ivonne Espinoza Novari Teléfono 554426280

Correo Electrónico melissame@hotmail.com

Universidad o Institución UNAM

Cursos de Pregrado

Licenciatura

Curso de Posgrado Alergia e Inmunología Clínica Generación _____

Especialidad Curso de Alta Especialidad Maestría Doctorado

Posdoctorado Subespecialidad Otros

Especificar Pediatría

Modalidad de estudio: Investigación Prospectiva _____ Retrospectiva _____ Informe de casos

Revisión de tema _____ Otro _____

Nombre de la Tesis Primer descripción de serie de casos de paciente pediátrico con

con Angioedema Hereditario en el Instituto Nacional de Pediatría

Tutor de tesis Sandra Agustina Nieto Martínez

Responsable del Proyecto Sandra Agustina Nieto Martínez

Adscripción Genética de la nutrición Extensión _____

Proyecto o área de Investigación en la que se incorpora el alumno _____

Número de Registro en la Comisión de Investigación _____

Fecha de inicio _____ Fecha probable de término _____

Horario de trabajo _____

Firma de Alumno

Firma tutor o tutores responsables

Maria L. Hernández

FORMATO DE RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de Tesis	PRIMER DESCRIPCIÓN DE SERIE DE CASOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
Autor y tutor	Dra. Melissa Ivonne Espinosa Navarro. Tutor: Dra. Sandra A. Nieto Martínez
Introducción	<p>El Angioedema Hereditario (AEH) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por episodios recurrentes de angioedema de tejido subcutáneo o mucosas, causada por el déficit cuantitativo o cualitativo del inhibidor esterasa de C1 (C1-INH). Tiene una alta morbimortalidad asociada, potencialmente fatal en un 25-40%.</p> <p>En México se estima un retraso de edad al momento de diagnóstico a los 22 años de edad. Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir en cualquier sitio anatómico y confieren diagnóstico diferencial para una amplia gama de padecimientos. El diagnóstico se basa en la clínica y, de haberlos, en los antecedentes familiares.</p>
Justificación	Los pacientes pediátricos como grupo etario son el objetivo principal para el diagnóstico de AEH, ya que con ello se espera mejorar su sobrevivencia. En México un tratamiento específico para controlar los ataques, ya que debido a la fisiopatología no responden a tratamiento convencional, y conocer su incidencia, presentación y gravedad, incluso presentaciones atípicas a más temprana edad, ayudará al personal médico a sospechar el diagnóstico.
Planteamiento del problema	El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara debido a que su incidencia es baja, debido a eso pocos médicos conocen de la misma por lo que la sospecha diagnóstica genera retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento.
Objetivo general y específicos	<p>Describir las características clínicas y de laboratorio que presentan los pacientes con AEH.</p> <p><i>Específicos:</i></p> <p>Describir las características clínicas más frecuentes en los pacientes con AEH.</p> <p>Conocer los resultados de los laboratorios de los pacientes con AEH.</p> <p>Conocer la frecuencia y el tipo de complicaciones de los pacientes con AEH.</p> <p>Describir la edad de presentación inicial.</p> <p>Describir el tiempo en el retraso en el diagnóstico.</p> <p>Describir el tratamiento recibido y su respuesta al mismo.</p>
Tipo de estudio	Diseño del estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.
Criterios de selección	<p>Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expedientes de pacientes con diagnóstico de AEH vistos en la clínica de Angioedema Hereditario del Instituto Nacional de Pediatría <p>Exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos de AEH.
Análisis estadístico	<p>Para revisar los resultados de variables numéricas se mostrarán: promedio y desviación estándar o medianas con máximos y mínimos.</p> <p>Las variables categóricas se reportarán como frecuencias y porcentajes.</p>

ANTECEDENTES:

El Angioedema es una enfermedad crónica rara manifestada por ataques recurrentes de edema subcutáneo o submucoso no pruriginoso, que se desarrolla secundario al incremento en la permeabilidad de vasos sanguíneos. Es una enfermedad con alta morbimortalidad asociada debido a que es una enfermedad debilitante, discapacitante y desfigurante, potencialmente fatal en un 25-40%.

El Angioedema Hereditario (AEH) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por ataques de edema de múltiples órganos, causada por la deficiencia cuantitativa o funcional del inhibidor de C1, el cual es un miembro de la serinproteasa inhibitoria. [1]

El término de “hinchazón” o “edema” se ha utilizado desde tiempos antiguos para ilustrar el cambio de la figura normal a una expresión de enfermedad. El gran griego Hipócrates (377-460 DC) ya utilizó el término *oídēma* para describir la hinchazón de órganos. Tomaron varios siglos después hasta la primera descripción de *angioedema* como una entidad médica distinta implementada por Quinke en 1882. La progresión histórica en la investigación del angioedema ha sido caracterizado en intervalos de logros científicos. [2]

Tomó 75 años desde la descripción de AngioedemaHereditario (AHE) por Osler en 1888, hasta que un grupo de investigadores, a cargo de Donaldson, describiera el rol del inhibidor de C1 en la fisiopatología de AEH en 1963.

De la misma manera el progreso científico tardó un intervalo de 45 años en tomar el interés en AEH para el desarrollo de estudios con relación a nuevos tratamientos eficaces y seguros, hace unos 10 años.

En 1983, Schapira describió el rol central de la activación del sistema de contacto en el angioedema hereditario, quien estudió 3 pacientes con angioedema y en un paciente encontró que durante el periodo sintomático tenía niveles disminuidos de precalicreína, un sustrato natural de las formas activadas de fXII (factor de coagulación), y la reducción en cininógenos de peso molecular altos, un sustrato para la Calicreína plasmática. En la misma época Kaplan, demostró que la digestión de fXIIa (FXII activado) por Calicreína produce un fragmento activo: factor XIIIf (o beta-fXIIa). Este fragmento posee la habilidad de activar selectivamente tanto a C1r como a la precalicreína.

En 1986 una descripción de la estructura y de la localización cromosómica del gen de C1-INH (SERPING1).

Epidemiología

El AEH es una enfermedad desconocida para muchos profesionales de la salud y por ello es subdiagnosticada. La prevalencia se estima en aproximadamente 1:50,000 habitantes (variando de 1:10,000 a 1:150,000); afecta a varios grupo étnicos y da cuenta del 2% de todos los casos de angioedema. [1]

Dado que es una enfermedad autosómica dominante el riesgo que de los hijos de un paciente tengan AEH es del 50%. Aunque la mayoría de los pacientes tiene historia familiar de AEH, característicamente el 20 al 25% no tienen historia familiar, por lo que se describen como mutaciones de *novo*. Aproximadamente 300

mutaciones asociadas a AEH se han descrito, en el gen SERPING1.

No existe predisposición por sexo, pero se ha observado que las manifestaciones se exacerban en la pubertad especialmente en mujeres.

En México no se ha establecido la incidencia de casos de AEH, sin embargo, tratando de una población nacional de 119 millones 530 mil 753 casos, la Asociación Mexicana de Angioedema Hereditario estima que se podría estar perdiendo una población de más de 3 mil pacientes, refiriendo un reporte de 230 casos registrados al 2016. [3]

Generalmente se ha descrito el inicio de la enfermedad a los 3 años de edad con promedio de edad al diagnóstico a los 10 años de edad. En México se estima un retraso de edad al momento de diagnóstico a los 22 años de edad. [3,4]

Etiología y fisiopatología

La fisiopatología se basa en 3 mecanismos principales: 1) la regulación de la actividad funcional del inhibidor de C1, 2) los mecanismos que controlan la generación de bradicinina y su degradación, y 3) los mecanismos que controlan la permeabilidad vascular.

El inhibidor de C1 (C1-INH) es una esterasa, que resulta en ser el mayor inhibidor de las proteasas más tempranas de la vía clásica de activación del complemento, así como de proteasas del sistema de contacto, calicreína plasmática y factor XIIIa de la coagulación. El C1-INH también es un inhibidor menor de la plasmina y del factor XIa. En la ausencia de niveles adecuados de C1-INH, se promueve la activación de proteasas. Por lo tanto, se reducen los niveles de C4 y C2 por consumo, de los cuales los niveles séricos sirven como biomarcadores para el diagnóstico AEH, como consecuencia de la activación incrementada de la vía clásica del complemento, en la ausencia de la inhibición suficiente por medio de C1-INH, de C1r y C1s activados. [5]

En la gran mayoría de pacientes no tratados, los niveles de C4 están continuamente reducidos. De la misma manera, la evidencia de la escisión continua de cininógeno de alto peso molecular en pacientes con AEH, sugieren la activación continua de calicreína plasmática y de factor XII.

El inhibidor de C1 es el único inhibidor plasmático de fXIIa y fXIIa, proteasa que inicia la cascada del sistema de contacto, y tienen una regulación central en la regulación de la activación por contacto en el plasma humano siendo el inhibidor más eficiente de la activación de calicreína, así como de fXIIa. [1,5]

De acuerdo a si la funcionalidad de la proteína está preservada o no, o si la proteína como antígeno encuentra en niveles adecuados o disminuidos, la enfermedad se puede clasificar en 3 tipos. Esto debido a que ciertas mutaciones pueden alterar la producción del C1-INH o bien la funcionalidad en el plegamiento de cadenas que tienen función en su actividad enzimática.

El AEH tipo I es una enfermedad autosómica dominante, de alta penetrancia, en la que los niveles séricos de la proteína del C1-INH están disminuidos, a su vez el C4 se encuentra también bajo y el mediador principal es la bradisinina. Por su parte en el tipo II, el nivel de la proteína esta normal, sin embargo, esta cualitativamente alterada, en la cual el porcentaje de funcionalidad esta disminuida. El otro tipo de AEH es el de C1-INH normal en el que tanto la proteína como la función están conservados pero pueden tener mutaciones en el gen del FXII. Aquella que tiene una asociación familiar y no tiene defecto identificado se conoce como AEH de etiología desconocida, sin haberse descrito una mutación específica. En cualquiera de estos el mediador principalmente involucrado en la bradisinina. [5,6]

El C1-INH también interviene en la vía fibrinolítica impedir la conversión de plasminógeno en plasmina. Las cininas son péptidos que actúan a través de receptores beta 2 en la pared endotelial, en los que se encuentran expresados de forma constitutiva. La bradicina genera que las uniones intercelulares epiteliales se abran, lo que incrementa la permeabilidad vascular y por lo tanto la extravasación de líquidos a ese nivel causando la manifestación principal de edema subcutáneo y submucoso. [7]

Manifestaciones clínicas y complicaciones

El inicio de síntomas del AEH puede ocurrir a cualquier edad después del nacimiento, pero no se han reportado síntomas *in utero*. La presencia de un producto gestacional puede afectar el número de ataques en la madre.

Generalmente las manifestaciones en la niñez son raras, pero pueden presentarse a cualquier edad. En la etapa de recién nacido pueden experimentar *eritema marginatum* como un síntoma prodrómico, pero raramente angioedema. La edad de inicio de síntomas puede variar desde los 4.4 a 18 años de edad con una edad media de inicio del primer ataque a los 10 años. [4]

La aparición de los síntomas en pacientes pediátricos puede estar precedido por un pródromo en hasta el 58% de los casos, incluyendo el *eritema marginatum*,

sensación de ansiedad, sed, sensación de ataque inminente entre otros.

La localización de los síntomas puede encontrarse en cualquier sitio anatómico. El edema subcutáneo es la manifestación más frecuente, y el edema de extremidades usualmente es la más temprana y más común de las localizaciones en pacientes pediátricos.

El edema submucoso, específicamente el de la pared intestinal, se relaciona con síntomas como dolor abdominal tipo cólico, náusea, vómito y diarrea acuosa posterior al ataque, que son comunes en hasta el 80-90% de los ataques en población pediátrica. De tal manera que los diagnósticos diferenciales en los pacientes pediátricos es demasiado amplia en los que se pueden considerar apendicitis aguda, linfadenitis mesentérica, intususcepción, malrotación intestinal, divertículo de Meckel, ovarios poliquísticos, etc. Los pacientes pueden ser sometidos como complicación de la enfermedad, a procesos quirúrgicos innecesarios. El ultrasonido abdominal puede ser sensible, rápido y no invasivo para abordar los diagnósticos diferenciales del dolor y ayudar a monitorear la respuesta al tratamiento. [10]

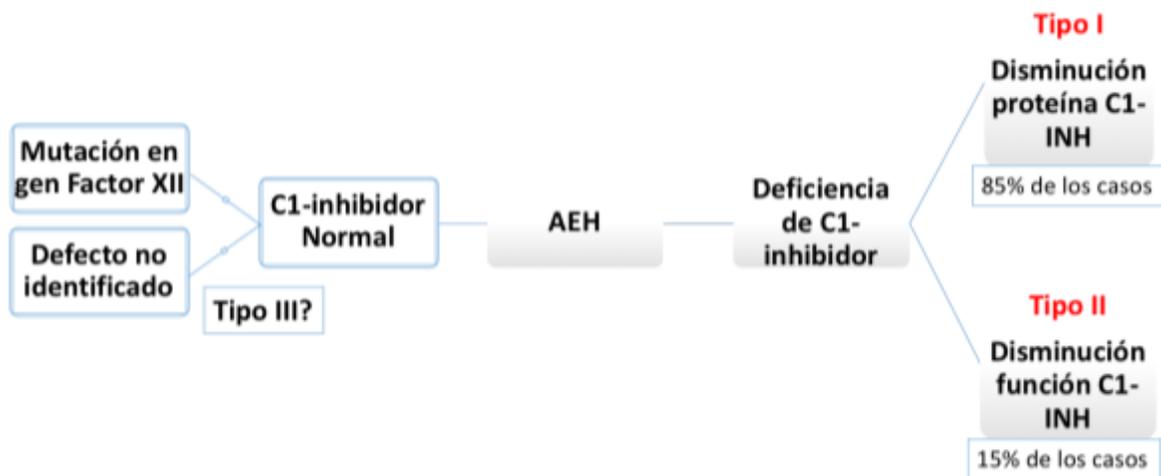
El edema de vía respiratoria superior generalmente ocurre entre los 11 a los 45 años de edad, con edad media de 26 años. El edema laríngeo a más temprana edad que se ha reportado fue a los 3 años de edad. El edema laríngeo debe diferenciarse de cuestiones como alergias alimentarias, CRUP, aspiración de cuerpo extraño o incluso epiglotitis aguda, entre muchas otras manifestaciones respiratorias. Por esta razón la protección de la vía aérea es la principal medida a tomar en el departamento de urgencias.

El edema puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo incluyendo vejiga, uretra, genitales, riñones, músculos, articulaciones, espacios pericárdico o pleural y puede asociarse a síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones visuales transitorias, y síntomas parecidos a migraña.

Las manifestaciones clínicas se pueden describir como criterios clínicos mayores para el diagnóstico caracterizados por angioedema subcutáneo no inflamatorio autolimitado, sin urticaria, recurrente y por más de 12 horas de duración. El dolor abdominal con remisión espontánea, sin etiología identificada, recurrente con duración mayor de 6 horas. [7]

El diagnóstico se basa en la clínica y, de haberlos, en los antecedentes familiares. Los estudios de laboratorio están dirigidos a determinar los niveles bajo de funcionalidad del inhibidor de C1 con niveles bajos de C4 en todas las edad, sin embargo se requiere confirmación. Se existe una actividad funcional disminuida y C4 bajos, puede estar asociado a niveles elevados antígenicos del C1-INH, lo que llevaría categorizar la enfermedad como tipo II. Se muestra a continuación la clasificación de la enfermedad. [8]

Tipos de AEH de acuerdo a la presencia y funcionalidad del C1-INH. Se muestra el porcentaje estimado de cada uno.



Clasificación de AEH, así como el tipo de herencia y el marcador diagnóstico característico.

Nombre/Tipo	Gen	Herencia	Marcador diagnóstico	Mediador
C1-INH				
Tipo I	<i>SERPING1</i>	Autosómica dominante, penetrancia completa	C4, C1INH nivel y función bajos	Bradicinina
Tipo II	<i>SERPING1</i>		C4 y función de C1-INH bajos; nivel C1-INH normal	Bradicinina
C1INH Normal				

HAE-FXII	<i>F12</i>	<i>Autosómica dominante, penetrancia incompleta</i>	Mutación F12	Bradicinina
HAE-U	Desconocido		No definido	Pbe bradicinina

El diagnóstico debe sospecharse en todos los Recién Nacidos (RN) o Niños con un familiar afectado por HAE C1INH deben ser estudiados para descartar deficiencia de C1-INH. En los RN o niños menores de 1 año de edad se debe confirmar el diagnóstico después del año de vida o en niños se debe realizar una segunda determinación a los 3 meses.

Evolución y pronóstico

La frecuencia y la gravedad de los síntomas presentan gran variación entre los individuos incluso en la misma familia.

Existen factores desencadenantes bien descritos entre los que se encuentran traumas, estrés, infecciones de vías aéreas superiores. Eventos quirúrgicos o incluso extracciones dentales pueden relacionarse con la presentación de los síntomas. En adolescentes mujeres, la menstruación y ovulación son desencadenantes adicionales. Incluso algunos medicamentos como anticonceptivos orales que contiene estrógenos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensinas pueden desencadenar ataques, esto con relación a que la enzima convertidora de angiotensina interviene en la degradación de la bradicinina.

Aunque generalmente el edema laríngeo no es el primer síntoma en presentarse, puede ser el primero e incluso ser el primero y fatal. La muerte por asfixia ocurre a una edad media de 40.6 años de edad, con un intervalo de 9 a 78 años. La muerte por asfixia es generalmente menos común en niños.

El tratamiento estará encaminado a dos puntos: profilaxis o tratamiento de un ataque agudo. A su vez la profilaxis puede darse en corto o largo plazo.

EL tratamiento profiláctico se emplea en pacientes que van a ser sometidos a procesos que se conocen exacerban o desencadenan un ataque, como una intervención quirúrgica programada.

Por su parte el tratamiento profiláctico a largo plazo tiene sus puntos de conflictos y

puede ser controversial en niños. Se puede utilizar dependiendo de los siguientes puntos:

- Gravedad de la enfermedad
- Frecuencia de los ataques
- Afección en la calidad de vida
- Disponibilidad de recursos
- Imposibilidad de lograr un control adecuado con terapia sobre demanda

A continuación se muestran los esquemas de tratamiento sugeridos por el consenso internacional de Angioedema Hereditario [10]

Corto plazo		
Fármaco	Dosis/vía de administración	Indicación
* Inhibidor de C1 derivado del plasma.	500-1,500UI (15-30 UI/Kg) IV una hora antes del evento.	Manipulación de la vía aérea o desencadenará edema.
<i>Danazol</i>	200mg VO c/8 hs por 5-10 días antes del evento. - 2.5 a 10 mg/Kg/Día, máxima de 600 mg/Día.	Continuar 2 a 3 días después de la exposición
Ácido Aminocaproico	ADULTOS: 1g VO 3 veces al día NIÑOS: 0.05 g/kg 2 veces al día (0.025 g/kg 2 veces al día-0.1 g/kg 2 veces al día)	
Ácido Tranexámico	ADULTOS: 1g 2 veces al día NIÑOS: 20 mg/kg- 50 mg/kg 2-3 veces al día, máximo 6 g/día	5 días antes y 2 después
Plasma Fresco Congelado	10 mlkg/día, pero, transqx o en caso de un ataque.	En situaciones de emergencia .

Largo plazo		
**Inhibidor de C1 derivado del plasma	10-20 UI/Kg 1-2 veces /semana Máx: 1000 U IV	
*Ácido tranéxico	ADULTOS: 1g 2 veces al día NIÑOS: 20 mg/kg- 50 mg/kg 2-3 veces al día, máximo 6 g/día	CI: tromboembolismos o trombofilia
<i>Danazol</i> **	ADULTO: ≤200mg/día (100mg cada 3 días-600 mg/día). NIÑOS: 50mg/día (50mg/semana-200mg/día)	<u>No en niños</u> <Tanner V NO RECOMENDADO
Ácido Aminocaproico	ADULTOS: 1g VO 3 veces al día NIÑOS: 0.05 g/kg 2 veces al día (0.025 g/kg 2 veces al día-0.1 g/kg 2 veces al día)	

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio necesarias para el diagnóstico de los pacientes pediátricos con Angioedema Hereditario, su tratamiento y la evolución en el Instituto Nacional de Pediatría que se tienen registrados en la clínica de Angioedema Hereditario de enero de 2000 a junio de 2017?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos como grupo etario son el objetivo principal para el diagnóstico de AEH, ya que con ello se espera mejorar su sobrevivencia. En México un tratamiento específico para controlar los ataques, ya que debido a la fisiopatología no responden a tratamiento convencional, y conocer su incidencia, presentación y gravedad, incluso presentaciones atípicas a más temprana edad, ayudará al personal médico a sospechar el diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara debido a que su incidencia es baja, por lo que pocos médicos conocen de la misma, retrasando la sospecha diagnóstica y por tanto el diagnóstico y el tratamiento.

OBJETIVOS

Describir las características clínicas y de laboratorio que presentan los pacientes con AEH.

Específicos:

- Describir las características clínicas más frecuentes en los pacientes con AEH.
- Conocer los resultados de los laboratorios de los pacientes con AEH.
- Conocer la frecuencia y el tipo de complicaciones de los pacientes con AEH.
- Describir la edad de presentación inicial.
- Describir el tiempo en el retraso en el diagnóstico.
- Describir el tratamiento recibido y su respuesta al mismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

Tamaño de la muestra

Serie de casos.

Ubicación del estudio

Expedientes de pacientes que acudieron a consulta externa de Inmunología a la clínica de púrpura de Angioedema Hereditario del Instituto Nacional de Pediatría desde enero del 2000 a junio de 2017.

Población

Expedientes de pacientes entre 0 y 18 años de edad que hayan sido diagnosticados con Angioedema Hereditario en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2000 a junio del 2017 vistos en la clínica de Angioedema Hereditario.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de AEH vistos en la clínica de Angioedema Hereditario del Instituto Nacional de Pediatría

Exclusión

- Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos de AEH.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes:

Variable	Definición operacional	Categoría	Unidades de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un	Num. rica continua	Años cumplidos

	individuo		
Sexo	Diferenciación de cada individuo de acuerdo a su naturaleza biológica (hombre o mujer) y su rol sexual.	Dicotómica	1: M 0:F

Edad Inicio AEH	Edad en la que iniciaron signos y síntomas de la enfermedad	Numérica continua	Meses
Antecedentes hereditarios y familiares de AEH	AEH en familiares de primer, segundo y tercer grado del paciente.	Politómica	0. Hermanos/as 1. Madre 2. Padre 3. Abuelos/as 4. Tíos/tías
Desencadenante	Proceso patológico previo asociado al inicio de la enfermedad	Cualitativa Nominal	0: Desconocido 1: Infección Estrés Quirúrgicos, Otros 2: 3: 4.
Edad al diagnóstico de AEH	Edad en el que se diagnosticó AEH	Numérica discreta	Meses
Afección a piel al inicio AEH	Angioedema de tejido subcutáneo	Dicotómica	0: No 1: Si
Afección gastrointestinal al inicio AEH	Principales manifestaciones gastrointestinales	Politómica	0: No 1: angina 2: dolor abdominal 3: Cirugía
Afección de cara al inicio PHS	Afección facial	Dicotómica	0: No 1: Si

Afección cavidad oral al inicio PHS	Afección de cavidad oral	Dicotómica	0: No 1: Si
Afección lengua al inicio PHS	Afección de lengua	Dicotómica	0: No 1: Si
Afección laríngea al inicio PHS	Edema de laringe	Dicotómica	0: No 1: Si
Afección pulmonar al inicio PHS	Manifestaciones pulmonares	Dicotómica	0: No 1: Si
Biopsia Renal (PHS)	Histología renal	Dicotómica	0: No 1: Si
Otras manifestaciones	Síntomas o signos presentes en los pacientes diferentes a los que se han descrito	Politómica	0.No 1. Si
Ataques por mes	Número de ataques o crisis agudas de manifestaciones debidas a AEH	Numérica continua	Veces por mes
Actividad funcional de esterasa inhibidor de C1	Medición sérica de la función del inhibidor de la fracción C1 del complemento en la cascada de la vía clásica del complemento	Numérica continua	%
Actividad antigénica de esterasa inhibidor de C1	Medición sérica de la actividad antigénica del inhibidor de la fracción C1 del	Numérica continua	mg/dL

	complemento en la cascada de la vía clásica del complemento		
C3	Medición sérica C3	Numérica continua	mg/dL
C4	Medición sérica C4	Numérica continua	mg/dL
Diagnóstico molecular	Diagnóstico molecular mediante secuenciación o análisis genético de mutaciones en el gen SERPING1	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mutación específica en el gen SERPING1 2. Deleción EN GEN serping1 3. Otros
Evolución	Curso clínico de la enfermedad a lo largo del tiempo	Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin complicaciones 2. Sin respuesta a tratamiento 3. Complicaciones 4. Muerte
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad, de un procedimiento o tratamiento. Puede deberse a ellos o no tener relación con ellos.	Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalizaciones 2. Intubación orotraqueal 3. Cirugías 4. Muerte 5. Otro
Tratamientos utilizados para ataques previo al diagnóstico	Medicina, tratamiento o terapia utilizada para controlar, curar o evitar las	Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antihistamínicos 2. Esteroides 3. Adrenalina 4. Otros

	manifestaciones de la enfermedad, previo a llegar al diagnóstico, como en los utilizados para los ataques de angioedema.		
Tratamientos utilizados para ataques posterior al diagnóstico	Medicina, tratamiento o terapia utilizada para controlar, curar o evitar las manifestaciones de la enfermedad, posterior a llegar al diagnóstico, como en los utilizados para los ataques de angioedema.	Politémica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Danazol 2. Ácido aminocaproico 3. Ácido tranexámico 4. Plasma fresco congelado 5. Nadroparina 6. Inhibidor de C1 derivado de plasma 7. Otros
Tipo de Angioedema Hereditario	Clasificación de la enfermedad de acuerdo a las características del inhibidor de C1	Politémica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tipo I: Disminución de la proteína esterasa inhibidor de C1 2. Tipo II: Disminución función de la proteína esterasa inhibidor de C1 3. Inhibidor de C1 normal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para revisar los resultados de variables numéricas se mostrarán: promedio y desviación estándar o medianas con máximos y mínimos.

Las variables categóricas se reportarán como frecuencias y porcentajes.

BIBLIOGRAFIA

1. Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandez FR, Campos RA, Valle SO, et.al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics* 2011;66(9):1627-1636
2. Reshe A., Kidon M., and Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincketo Bradykinin. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 51:121–139
3. Asociación Mexicana de Angioedema Hereditario, AMEH.
4. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A, on behalf of HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* (2017); 72: 300–313.
5. Bruce L. Zuraw, Sandra C. Christiansen. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 51:216–229
6. Germenis et. Al “Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2016.
7. A. Calvo, Angioedema hereditario en pediatría. *BOL PEDIATR* 2009; 49: 16-23.
8. Maddalena Alessandra Wu. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 51:162–169
9. Velasco-Medina A., Cortés-Morales G., Barreto-Sosa A. Fisiopatología y avances en el tratamiento del Angioedema Hereditario. *Revista Alergia México* (2011); 58 (2): 112-119.
10. Ultrasound assessment of acute abdominal pain in hereditary angioedema. *An Pediatr* (2014).
11. Henriette Farkas, et. al. Nuts and Bolts^ of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 51:140–15
12. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007.