



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

TÍTULO DE TESIS

**“COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
EL DIAGNÓSTICO DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO, DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.” (2000 AL 2019)**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. MARTÍN EDUARDO FLORES MUNGUÍA**

**TUTOR DE TESIS
DR. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO**



CIUDAD DE MEXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



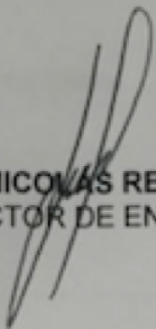
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

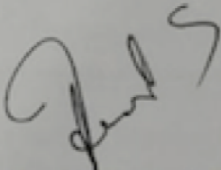
**"COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL
DIAGNÓSTICO DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO, DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA." (2000 AL 2019)**



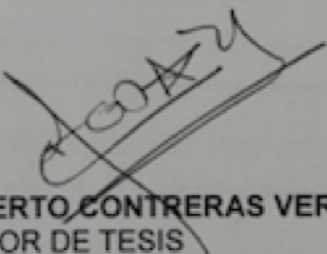
DR. JOSE NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIATRICA



DR. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

I.	Marco teórico y antecedentes.....	1
II.	Planteamiento del problema.....	8
III.	Pregunta de investigación.....	8
IV.	Justificación.....	8
V.	Objetivos.....	9
VI.	Material y métodos.....	9
VII.	Tamaño de la muestra.....	10
VIII.	Análisis Estadístico.....	10
IX.	Resultados.....	11
X.	Discusión.....	14
XI.	Conclusiones.....	16
XII.	Bibliografía.....	18
XIII.	Cronograma de actividades.....	20
XIV.	Tabla de variables (Anexo 1).....	21

I. Marco Teórico

El angioedema hereditario es una enfermedad rara e incapacitante potencialmente fatal que induce episodios recurrentes de edema en cara, extremidades, tracto gastrointestinal y urogenital que se desarrolla secundario al incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos (1). El edema no es pruriginoso y es refractario a tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides (2).

Es una entidad autosómica dominante causada por la deficiencia cuantitativa o funcional del inhibidor de C1, el cual es un miembro de la familia serinproteasa inhibitoria (3).

Esta enfermedad se manifiesta de forma tardía en la primera década de la vida o de forma temprana en la segunda década y empeora posterior a la pubertad(4).

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) utilizó el término *oídema* para describir la hinchazón de órganos. Tomaron varios siglos después hasta la primera descripción de angioedema como una entidad médica distinta implementada por Qinke en 1882. Posteriormente la investigación del angioedema ha sido caracterizada en intervalo de logros científicos (5).

Fue hasta 188 cuando un grupo de investigadores, a cargo de Donaldson, describiera el rol del inhibidor de C1 en la fisiopatología del angioedema hereditario (AEH) en 1963.

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

En 1983, Schapira describió el rol central de la activación del sistema de contacto en el angioedema hereditario, quien estudió 3 pacientes y encontró que, durante el periodo sintomático, uno de ellos tenía niveles disminuidos de precalicreína, un sustrato natural de las formas activadas del factor XII de la cascada de la coagulación, así como la reducción de cinógenos de peso molecular alto, un sustrato para la calicreína plasmática. En la misma época Kaplan, demostró que la digestión de fXIIa (factor XII activado) por calicreína produce un fragmento activo

llamado fXII_f (o beta-FXII_a). Este fragmento posee la habilidad de activar selectivamente tanto a C1_r como a la precalicreína.

En 1986, una descripción de la estructura, localización cromosómica del gen C1-INH(SERPING1), responsable de esta entidad, fue realizada por Bock et al(5).

Respecto a la epidemiología es una enfermedad desconocida para muchos profesionales de la salud, y por consiguiente subdiagnosticada. De los estudios publicados la prevalencia se estima en aproximadamente en 1:50 000 habitantes (rango de 1:10,000 a 1: 150 000), afecta a varios grupos étnicos y dan cuenta del 2% de todos los casos de angioedema (3)(6).

Dado que es una enfermedad autosómica dominante el riesgo de que los hijos de un paciente tengan AEH es del 50%. Aunque la mayoría de los pacientes tiene una historia familiar de AEH, característicamente el 20 al 25% no cuenta con historia familiar, por lo que se describen como mutaciones de *novo*. Actualmente alrededor de 400 mutaciones en el gen SERPING1 han sido descritas (7).

No existe predisposición por sexo, pero se ha observado que las manifestaciones son más notorias en el género femenino.

En México no se ha establecido la incidencia de casos de AEH, sin embargo, tratando de una población de 119 530 753 casos, la Asociación Mexicana de Angioedema Hereditario estima que se podría estar perdiendo una población de mas de 3 000 pacientes, refiriendo un reporte de 230 casos registrados en el 2016. 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 del diagnóstico a los 22 años de edad (8).

La fisiopatología de esta enfermedad 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 la bradicinina y su degradación, y 3) los mecanismos que controlan la permeabilidad vascular.

El inhibidor de C1 (C1 INH) es una esterasa, que resulta 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 cascada de la coagulación. El C1-INH es también un inhibidor 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 niveles de C4 y C2 por consumo, de los cuales los niveles séricos sirven como biomarcadores para el diagnóstico de 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, C1r y C1s activados (9).

En la gran mayoría de los 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 fXII, proteasa que inicia la cascada del sistema de contacto y tiene una regulación central en la regulación de la activación de calicreína, así como de fXIIa (9).

Esta entidad se puede clasificar en 3 tipos dependiendo de la funcionalidad de la proteína, de si la proteína se encuentra en niveles adecuados o disminuidos. Esto debido a que ciertas mutaciones pueden alterar la producción del C1 INH o bien la funcionalidad en el plegamiento de las cadenas que tiene función en su actividad enzimática.

Angioedema Hereditario 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 bradicinina.

El angioedema hereditario tipo II, es aquel en el que el nivel de la proteína está normal, sin embargo, está cualitativamente alterada, en la cual el porcentaje de funcionalidad está 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 previamente descritos el mediador involucrado es la bradicinina (9)(8)(10)

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

El inicio de los síntomas del AEH puede ocurrir a cualquier edad después del nacimiento. La presencia de un producto gestacional puede afectar el número de ataques en la madre, esto por el rol que juegan los estrógenos en la enfermedad. 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 los 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 (8).

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 muerte 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% de los ataques en la población pediátrica. De tal manera que los diagnósticos diferenciales en los pacientes pediátricos son demasiado amplios, los cuales incluyen: apendicitis aguda, divertículo de Meckel, ovario poliquístico etc. Los pacientes, por tal motivo pueden ser sometidos a intervenciones quirúrgicas innecesarias. 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 (11).

El edema de la vía respiratoria superior generalmente ocurre entre los 11 a los 45 años de edad, con edad media de 26 años. El edema laríngeo debe diferenciarse de cuestiones como alergias alimentarias, CRUP, aspiración de cuerpo extraño o incluso epiglotitis aguda entre otras. Por esta razón la protección de la vía aérea es la principal medida a tomar para mejorar la supervivencia en el servicio de urgencias.

El edema puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo incluyendo tracto urogenital, músculos, articulaciones, espacio pericárdico o pleural y puede asociarse a síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones visuales transitorias, así como migraña.

Las manifestaciones clínicas se pueden describir como criterios clínicos mayores para el diagnóstico caracterizados por angioedema subcutáneo no inflamatorio auto limitado, 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 (12).

El diagnóstico se basa en la clínica y, de haberlos, en los antecedentes familiares. Los estudios de laboratorio están dirigidos a determinar los niveles bajos de funcionalidad del inhibidor de C1 con niveles bajos de C4 en todas las edades, si embargo se requiere confirmación. Si existe una actividad funcional disminuida y C4 bajos, puede estar asociado a niveles elevados antigénicos del C1-INH, lo que llevaría a categorizar la enfermedad como tipo II (13).

El diagnóstico debe de sospecharse en todos los recién nacidos o niños con un familiar afectado por AEH por lo que deben de ser estudiados para descartar deficiencia de C1-INH.

Respecto a la evolución y el pronóstico de estos pacientes dependen principalmente de la frecuencia y la gravedad de los síntomas y ataques, los cuales pueden variar entre los individuos incluso en la misma familia.

Existen factores desencadenantes bien descritos entre los que se encuentran traumatismos, estrés, infecciones de vías aéreas superiores, menstruación y

embarazo. Eventos quirúrgicos o inclusive extracciones dentales pueden relacionarse con la presentación de los síntomas. Inclusive algunos medicamentos como anticonceptivos orales que contienen estrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pueden desencadenar ataques, esto con relación a que la enzima interviene en la degradación de la bradicinina.

Aunque generalmente el edema laríngeo no es el primer síntoma en presentarse, 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 (8).

Pocos estudios a nivel mundial han reportado las comorbilidades de los pacientes con angioedema hereditario, por mencionar algunos Széplaki G et al en 2005 en un estudio realizado en Hungría reportó que existe mayor incidencia de dislipidemias con p estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con danazol principalmente manifestadas por disminución de HDL, así como apolipoprotina A (14).

Así mismo Muhlemann M. Investigó 91 pacientes con angioedema hereditario realizando pruebas de funcionamiento tiroideo, los cuales la gran mayoría (77) eran mayores de 18 años encontrando la presencia de anticuerpos tiroideos en pacientes femeninos en un 14% (13).

El tratamiento estará encaminado a dos puntos: profilaxis y tratamiento del 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 infecciosos que se conocen exacerbando 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 considerando los siguientes puntos: a) gravedad de la enfermedad, b) frecuencia de los ataques, c) afección de la calidad de vida, d) disponibilidad de recursos, e) 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 (8):

Corto plazo		
Fármaco	Dosis/vía de administración	Indicación
Inhibidor de C1 derivado del plasma	500-1500 UI (15-30 UI/kg) IV una hora antes del evento	Manipulación de la vía aérea
Danazol	200 mg VO c/8 hrs por 5-10 días antes del evento. 2.5 a 10 mg/kg/día, máximo de 600 mg al día	Manipulación de la vía aérea Continuar 2-3 días posterior a la exposición.
Ácido aminocaproico	1 g VO 3 veces al día 0.05g/kg 2 veces al día	
Ácido tranexámico	1 g 2 veces al día 20 mg/kg-50 mg/kg 2-3 veces al día, máximo 6 g/día	5 días antes y 2 días después
Plasma fresco congelado	10 ml/kg/día, transquirúrgico 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 por semana Max: 1000 UI IV	
Ácido tranexámico	ADULTOS: 1g 2 veces al día	Contraindicación: Trombo embolismos o trombofilia

	NIÑOS: 20 mg/kg-50 mg/kg, 2-3 veces al día, máximo 6 g/día	
Danazol	ADULTO: 200 mg/día NIÑOS: 50 mg/día	Contraindicado en niños con Tanner <V
Ácido aminocaproico	ADULTOS: 1 g VO 3 veces al día NIÑOS: 0.05 g/kg 2 veces al día	

II. Planteamiento del problema

Existe poca evidencia, la cual se limita a reportes de casos, acerca de las comorbilidades en los pacientes con angioedema hereditario, algunas de ellas relacionadas principalmente a autoinmunidad y complicaciones derivadas del uso crónico de los fármacos utilizados en el tratamiento. No se ha determinado si características como el número de ataques, género, edad de inicio de los síntomas, tiempo de evolución del AEH puedan influir en dichas comorbilidades. Esto podría ser la causa de hallazgos discrepantes, aunado a distinta metodología o diseño del estudio de investigación, o incluso etnicidad de las poblaciones estudiadas.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las comorbilidades de los pacientes pediátricos mexicanos con angioedema hereditario?

IV. JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios a nivel mundial en población pediátrica que analicen las comorbilidades en los pacientes con angioedema hereditario. No existen estudios

en población pediátrica mexicana que busquen intencionadamente este hallazgo. En el INP se atienden en total 17 pacientes con angioedema hereditario con un tiempo de evolución dentro de la institución de hasta 18 años. Es importante entonces conocer las comorbilidades de estos pacientes para poder buscarlas intencionadamente y evitar así consecuencias importantes.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Describir las comorbilidades en los pacientes pediátricos con diagnóstico de angioedema hereditario, en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero del 2000 a abril del 2019

5.2 Objetivos Específicos

Describir las características clínicas de los pacientes con AEH

Determinar la frecuencia de edad y género en los pacientes con AEH

Identificar el tipo de AEH que presentan los pacientes en estudio

Determinar la presencia de auto anticuerpos tiroideos

Determinar la presencia de dislipidemias en los pacientes con AEH

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Clasificación de la investigación

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo

6.2 Población

Objetivo: Pacientes pediátricos con angioedema hereditario

Elegible: Expedientes de pacientes con angioedema hereditario que acudieron al instituto nacional de pediatría a consulta de la clínica de angioedema hereditario de enero del 2000 a abril del 2019.

6.3 Criterios de Selección

Criterios de inclusión: Expedientes de niños y niñas de 0 a 1 años de edad que tengan el diagnóstico de angioedema hereditario en expediente por parte de la clínica de angioedema hereditario.

Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes que no tengan suficiente información en su expediente.

6.4 Ubicación del estudio

Clínica de angioedema hereditario del Instituto Nacional de Pediatría.

6.5 Variables

Ver anexo 1, hoja de captura de datos

6.6 Procedimiento

Se solicitará al archivo clínico una lista de pacientes con el diagnóstico de angioedema hereditario que hayan sido vistos en el INP durante el periodo de estudio. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, y se capturarán los datos clínicos relevantes. Todos estos datos se recolectarán en una base de datos sobre la cual se hará el análisis estadístico.

VII. TAMAÑO DE LA MUESRTA

Se utilizará una muestra por conveniencia, de la revisión de los expedientes del 01 de enero del 2000 al 30 de abril del 2019.

VIII. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos con el programa Excel que posteriormente se exportará al programa SPSS versión 21 donde se realizará el análisis descriptivo de las variables estudiadas, y los resultados se presentarán en cuadros y gráficos.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

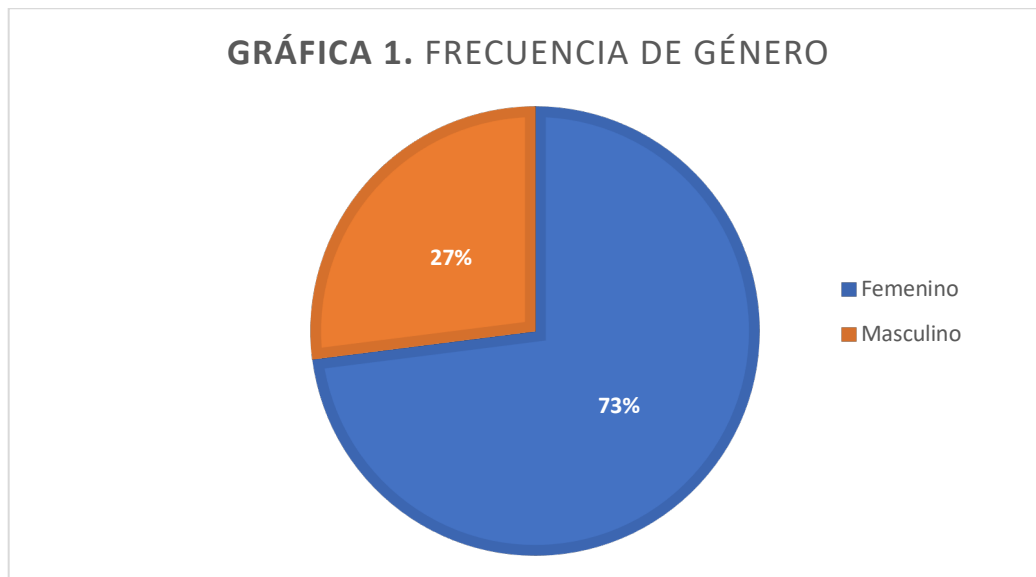
Este es un estudio de ningún riesgo para los pacientes, que es retrospectivo.

X. FACTIBILIDAD

Este es un estudio factible debido a que la clínica de angioedema hereditario es la que cuenta con mayor número de pacientes con dicho diagnóstico en todo el país, se cuenta con codificación CIE-10 en el archivo clínico lo cual nos hará factible identificar a estos pacientes.

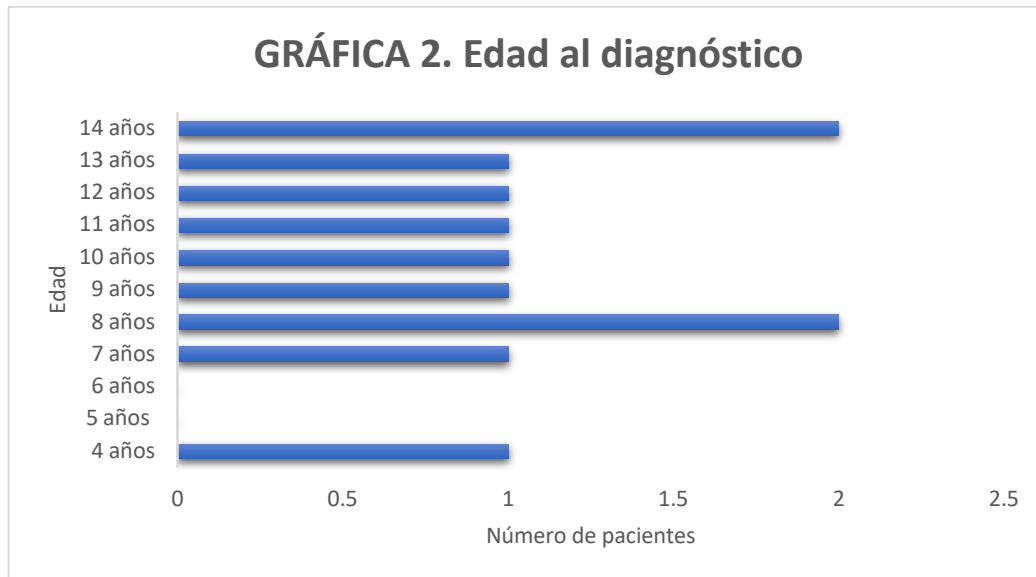
XI. RESULTADOS

Se analizaron un total de 11 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 8 (73%) pacientes fueron del sexo femenino y 3 (27%) del sexo masculino, como se muestra en la gráfica 1.



La media de edad de los pacientes fue de 14 años.

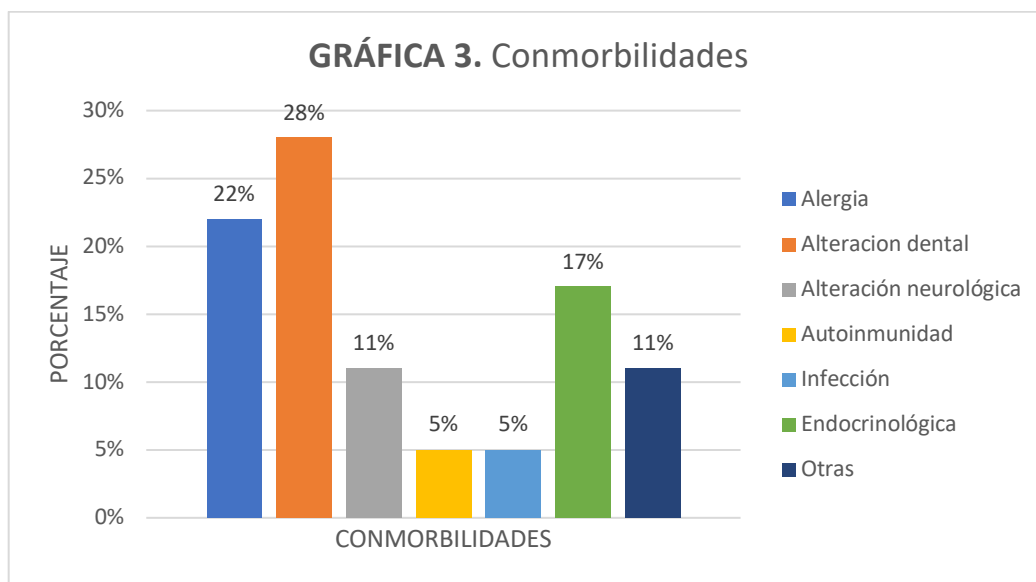
El promedio de edad en la cual se diagnosticó el angioedema hereditario en los pacientes estudiados fue de 10 años, siendo la moda a los 14 años como se muestra en la gráfica 2.



El tiempo de seguimiento que se dio a los pacientes con diagnóstico de vitiligo en el servicio de alergia fue de 2.1 años con un mínimo de 1 año y un máximo de 6 años. En cuanto a las comorbilidades, 10 (90.9%) pacientes tenían por lo menos alguna comorbilidad, un paciente tenía 6 comorbilidades además de angioedema hereditario.

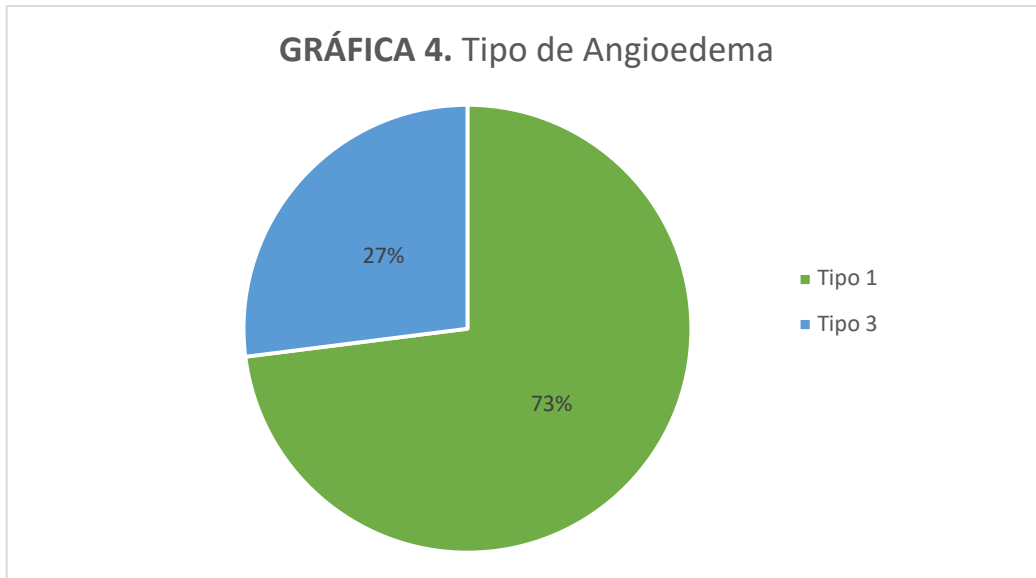
Dentro de las comorbilidades asociadas, el grupo perteneciente a Enfermedades odontológicas fue el más frecuente incluyendo 5 pacientes, lo cual representa el 28% del total de los pacientes con comorbilidad asociada, como se puede observar en la gráfica 3. En segundo lugar, por orden de frecuencia se encuentran las enfermedades alérgicas con 4 casos (22%) de las cuales el 100% está representado por la rinitis alérgica, seguido de patologías endocrinológicas con 3 casos (17%) encontrando en primer lugar dislipidemias, seguido de pubertad precoz e intolerancia a los carbohidratos, en cuarto lugar encontramos a las alteraciones neurológicas con 2 casos (11%) siendo estas la cefalea crónica mixta reportada en los dos casos, en el mismo lugar encontramos otras alteraciones como embarazo y

torus. Por último, encontramos enfermedades autoinmunes, siendo esta la enfermedad de Behcet en un caso, así como infecciosas (Enfermedad pélvica inflamatoria) que representan el 5.5%



Del total de los pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario 6 de ellos tenían familiares de primer grado con dicho diagnóstico, lo cual representa el 54.5%. La enfermedad autoinmune en un familiar de primer grado solo se reportó en un caso siendo esta artritis reumatoide.

El tipo de angioedema hereditario con mayor frecuencia encontrado fue el tipo 1, el cual se presentó en 8 pacientes que representan el 73% de los casos, seguido del angioedema hereditario tipo 3 que se reportó en 3 pacientes (27%). Como se observa en la gráfica 4.



Respecto al tratamiento de los 11 pacientes, 5 (45%) recibieron tratamiento de rescate durante la crisis y 2 pacientes (18%) solamente recibieron tratamiento profiláctico, 3 pacientes recibieron tanto manejo de rescate como profiláctico sin saber el medicamento que recibió un paciente. El fármaco mayormente utilizado para el control profiláctico fue enoxaparina en 5 casos (45%). C1 inhibidor fue utilizado para control de crisis en solo 3 pacientes (27%).

Del total de la población, se realizaron pruebas de funcionamiento tiroideo a 6 pacientes que representan el 54.5%, mientras que 4 casos no se realizaron. Solo un caso presentó alteraciones de dichas pruebas, con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Además se les determinó perfil de lípidos a un total de 6 pacientes que representan el 54.5% de la población, los resultados obtenidos en dicha medición fueron la presencia de dislipidemias en 3 pacientes que representan el 27%.

XII. DISCUSIÓN

Este fue un estudio retrospectivo de 11 pacientes mexicanos con angioedema hereditario con edad media de 14 años, con un predominio del género femenino de

un 73%, donde encontramos una frecuencia alta de alteraciones odontológicas, así como enfermedades alérgicas concomitantes.

Pocos estudios a nivel mundial han reportado las comorbilidades de los pacientes con angioedema hereditario, por mencionar algunos Széplaki G et al en 2005 en un estudio realizado en Hungría reportó que existe mayor incidencia de dislipidemias con p estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con danazol principalmente manifestadas por disminución de HDL, sin embargo, este estudio se realizó en pacientes adultos. En nuestros pacientes se reportaron 3 casos de pacientes con dislipidemias los cuales no estaban asociados al consumo de danazol. Así mismo Muhlemann M. Investigó en 91 pacientes con angioedema hereditario alteraciones tiroideas, encontrando la presencia de anticuerpos tiroideos en pacientes femeninos en un 14%, sin embargo, el 77% de la población era mayor de 18 años de edad. En nuestro estudio no se reportaron la presencia de anticuerpos tiroideos, siendo la única manifestación la presencia de hipotiroidismo subclínico en un paciente, el cual, desafortunadamente no contaba con determinación de anticuerpos antitiroideos.

Algo que nos llama la atención fue la presencia de alteraciones odontológicas presentes en nuestros pacientes en un 28%, las cuales no han sido reportadas en estudios previos.

Nuestros pacientes tuvieron más frecuentemente angioedema hereditario tipo 1, el cual es el mismo que se reporta con mayor frecuencia en la literatura internacional. Aunque se ha reportado en la literatura que no existe predisposición por el sexo, las pacientes del género femenino reportadas en nuestro estudio fueron de un 73% de los casos.

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, esto último concuerda con nuestro estudio, sin embargo, la edad de inicio de la enfermedad fue de 6 años

En México se estima un retraso de edad al momento del diagnóstico a los 22 años de edad, aún así en nuestros pacientes la edad más prolongada para realizar el diagnóstico fue de 10 años solamente.

Se ha descrito que hasta un 25% de los pacientes no cuentan con historia de familiar de primer grado afectado con el diagnóstico de angioedema hereditario, lo cual hace suponer se trata de mutaciones de novo, sin embargo, en nuestro estudio encontramos este porcentaje hasta en un 45% de los casos (5/11).

Respecto al tratamiento el uso de enoxaparina fue el más abundante tanto para la profilaxis como para las crisis.

Este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, como es la posibilidad de tener datos faltantes en los expedientes, y la falta de un seguimiento prospectivo a largo plazo. Además, posiblemente tengamos un sesgo de referencia, por el que los pacientes con angioedema hereditario son tratados en nuestra institución de tercer nivel van a tener con mayor frecuencia otras comorbilidades que pacientes atendido en segundo nivel de atención.

Sin embargo, es una muestra relevante de 11 pacientes con angioedema hereditario, que nos permite conocer las características clínicas mas frecuentes de nuestros pacientes y la frecuencia de enfermedades asociadas a su padecimiento inmunológico. Hasta donde pudimos investigar, no existe un estudio similar de este tamaño en pacientes mexicanos con angioedema hereditario.

Dentro de las áreas de oportunidad a futuro, creemos que sería muy importante realizar un estudio prospectivo de pacientes con angioedema hereditario atendidos en nuestra institución; o incluso un estudio multicéntrico donde reunamos una muestra mayor de pacientes de múltiples instituciones.

XIII. CONCLUSIONES

En nuestro estudio concluimos que existe una asociación clara entre angioedema hereditario y rinitis alérgica así como alteraciones odontológicas, siendo que casi una cuarta parte de los pacientes contaban con estas enfermedades concomitantes. En base a los hallazgos de este estudio, se sugiere se investigue la presencia de rinitis alérgica y, en caso de contar con signos y síntomas, se realicen pruebas cutáneas en los pacientes con angioedema hereditario, además de hacer énfasis dentro la exploración física en la cavidad oral, para encontrar alteraciones

odontológicas, esto independientemente de la edad y género. Todo esto con el fin de poder ofrecer una mejor atención y calidad de vida a estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(8):1575–96.
2. Bennett G, Craig T. Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):70–3.
3. Bianchi PG, França AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics.* 2011;66(9):1627–36.
4. Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T, Tillotson G. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema hospitalizations in the United States, 2004-2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(3):248–54.
5. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin [Internet]. Vol. 51, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* *Clinical Reviews in Allergy & Immunology;* 2016. p. 121–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8553-8>
6. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients ? *ANAI [Internet].* 2010;104(3):211–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2009.12.004>
7. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 2008;45(13):3536–44.
8. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(2):300–13.
9. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying

Mechanisms [Internet]. Vol. 51, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Clinical Reviews in Allergy & Immunology; 2016. p. 216–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>

10. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8543-x>
11. Montoro S, Palacios A, Gallego MC, Ordóñez O. Valoración ecográfica del dolor abdominal agudo en el angioedema hereditario. Vol. 81, Anales de Pediatría. 2014. p. 58–9.
12. Gómez-rodulfo AC, López JEG, García GR. Angioedema hereditario en pediatría. Bol Pediatr. 2009;49:16–23.
13. Muhlemann MF, Macrae KD, Smith AM, Beck P, Hine I, Hegde U, et al. Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. J Clin Pathol. 1987;40(5):518–23.
14. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(4):864–9.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019	
Búsqueda de la literatura	X	X	X							
Elaboración de protocolo de investigación			x	X						
Corrección del protocolo			X	X						
Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP				x						
Revisión de los expedientes					X	X				
Captura de datos.					x	x				
Análisis estadístico de los datos.						X				
Redacción del escrito e informe final.							X			
Envío del estudio para su publicación y divulgación de resultados								X	X	

ANEXO 1. TABLA DE VARIABLES

Variable	Descripción	Tipo de variable	Escala de evaluación
Edad de inicio del AEH	Tiempo desde el nacimiento hasta el inicio del AEH	Cuantitativa Discreta Nominal	Años
Edad de diagnóstico	Tiempo desde el nacimiento hasta el momento en el cual se diagnosticó AEH	Cuantitativa Discreta Nominal	Años
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido a partir de la fecha del diagnóstico del AEH	Cuantitativa Discreta Nominal	Años
Sexo	Género al que pertenece el paciente	Cualitativa Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Comorbilidad	Padecimiento previo o concomitante al diagnóstico de AEH	Cualitativa Normal Politómica	Tipo de enfermedad o enfermedades que padezca
Antecedentes familiares de AEH	Presencia de familiares de 1er grado con diagnóstico de AEH	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. SI
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes	Presencia de familiares de 1er grado con diagnóstico de una enfermedad autoinmune	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. SI
Tipo de AEH	Clasificación del AEH según la cantidad de C1-INH y su funcionalidad	Cualitativa Politómica	1. Tipo I 2. Tipo II 3. Tipo III
Tratamiento	En casos en que se administre algún fármaco con el fin de	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. Si

	tratar o prevenir los ataques de AEH		
Fármaco	Fármaco que se utilizó para el tratamiento el AEH	Cualitativa Politómica	1. Inhibidor de C1 recombinante. 2. Danazol 3. Plasma fresco congelado 4. Acido tranexámico 5. Ácido aminocaproico 6. Otro
Respuesta al tratamiento	Describir la respuesta que tuvo el paciente al tratamiento utilizado	Cualitativa Politómica	0. Ninguna 1.
Número de ataques	Número de eventos agudos que ha presentado el paciente a lo largo de su vida	Cuantitativa Discreta Nominal	
Tiempo de seguimiento	Tiempo de evolución de los pacientes con diagnóstico de AEH en el servicio.	Cuantitativa Discreta Nominal	Años
Pruebas de función tiroidea	Existencia de pruebas de función tiroidea realizadas al paciente	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. Si
Resultado de funcionamiento tiroideo	Si las pruebas de función tiroidea fueron normales o no	Cualitativa Politómica	0. Normal 1. Hipotiroidismo clínico 2. Hipotiroidismo subclínico 3. hipo/hipertiroidismo 5. normal 9. no se hicieron
Medición de auto anticuerpos tiroideos	Existencia de medición de auto	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. Si

	anticuerpos anti tiroideos realizadas en el paciente		
Resultados de anticuerpos anti tiroideos	Si los anticuerpos anti tiroideos fueron positivos o negativos	Cualitativa Dicotómica	0. Negativos 1. Positivos
Pruebas de perfil lipídico	Existencia de pruebas de perfil de lípidos realizadas en el paciente	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. Si
Resultado de perfil lipídico	Si las pruebas de perfil lipídico fueron normales o no	Cualitativa Dicotómica	0. Normal 1. Dislipidemia