



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TÍTULO DE TESIS

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ATAQUES DE
ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, DEL 01 DE ENERO DE 2000
AL 31 DE DICIEMBRE DE 2020.”

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

PRESENTA:

DRA. ANA KAREN BENÍTEZ LIMA

TUTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO

CIUDAD DE MÉXICO, 2022





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.


"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ATAQUES DE
ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, DEL 01 DE ENERO DE 2000
AL 31 DE DICIEMBRE DE 2020."



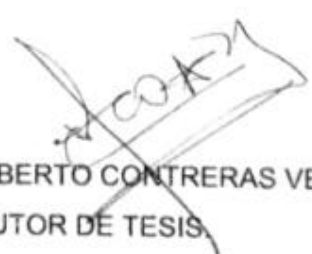
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA



DR. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO.
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1. Antecedentes	04
2. Planteamiento del problema	11
3. Pregunta de investigación	11
4. Justificación	11
5. Objetivo general y específico	12
6. Material y métodos	12
7. Tamaño de la muestra	16
8. Análisis estadístico	16
9. Resultados	16
10. Discusión	22
11. Conclusión	24
12. Cronograma de actividades	25
13. Bibliografía	26

1. ANTECEDENTES

Introducción

El angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante caracterizada por ataques de edema cutáneo y submucoso en cara, vía aérea superior, tracto gastrointestinal, extremidades y genitales que pueden poner en peligro la vida, típicamente se presenta en las primeras dos décadas de la vida, se asocia con una deficiencia cuantitativa o cualitativa del inhibidor de esterasa C1 (C1-INH) por una variante génica en SERPING1 localizado en el cromosoma 11q, se puede clasificar en 3 tipos: 1) deficiencia de niveles de C1 inhibidor HAE 1, 2) disfunción de C1 inhibidor HAE 2, 3) función normal de C1 inhibidor anteriormente conocido como HAE 3. ^(1,2)

Historia

La primera descripción fue en 1586 por Marcello Donatire quien reportó un ataque de edema agudo en un paciente joven, sin embargo, en 1882 por el Dr. Heinrich Ireanus Quincke reportó la primera serie de casos con 14 pacientes que presentaron angioedema, en 1885 Paul Str. Bing acuñó el término de edema angioneurótico por un posible vínculo entre el sistema nervioso y la formación de edema, finalmente el Dr. William Osler describió su característica hereditaria al reportar angioedema en 5 generaciones de una familia. El resurgimiento del interés sobre angioedema hereditario y su fisiopatología fue en 1961 cuando Irwin H. Lepow descubrió el C1-INH, en el mismo año Nathaniel Landerman presentó un grupo de pacientes con HAE ante la American Academy of Allergy and Immunology diferenciando entre causa alérgica, no alérgica y hereditaria, para 1967 Rosen describió un grupo de pacientes con HAE y niveles normales de C1 INH llamándolo HAE tipo II. En el 2000 Bork y Binkley describieron el HAE con C1 INH y C4 normales en función y cantidad, anteriormente conocido como HAE tipo III, entre 2006 y 2013 se han identificado diversas variantes patogénicas causantes de HAE con C1 INH normal. ^(1,3)

Epidemiología

El HAE afecta aproximadamente a 1 de cada 50,000 individuos sin predominio en sexo o etnia, de herencia autosómica recesiva con penetrancia cercana al 100%. El HAE 1 es el más prevalente en 85% de los casos, seguido de HAE 2 y con menor prevalencia C1 INH normal. El 90% de los pacientes presentan síntomas antes de los 20 años, la edad de inicio es muy variable, se han realizado diversos estudios reportando una media de 6.6 años en Hungría, 11 años en Alemania, 9.5 años en Dinamarca y 12.5 años en España. ^(4,5)

En el Instituto Nacional de Pediatría a partir del 2008 se inició el abordaje y manejo integral de los pacientes con angioedema hereditario a cargo de la Dra. Sandra A. Nieto Martínez y el Dr. Francisco A. Contreras Verduzco en el servicio de Alergia; se realizó un estudio retrospectivo del 2000 al 2019 en donde se encontraron 11 pacientes diagnosticados con HAE siendo más frecuente en el sexo femenino en el 73%, promedio de edad al diagnóstico de 10 años de edad y el tipo más frecuente fue HAE I en el 73% de los casos seguido del tipo III. ⁽⁶⁾

En el 75% de los pacientes existe un componente genético de herencia autosómica dominante y en el 25% restante pueden presentar una mutación de novo y no tener antecedentes familiares de HAE. ⁽⁷⁾

Fisiopatología

El angioedema es ocasionado por el incremento transitorio de la permeabilidad vascular generalmente es causado por dos mecanismos: vía mediada por mastocitos o angioedema histaminérgico y la vía no histaminérgica en el caso del HAE, en la cual el mediador predominante es la bradicinina debido a su efecto vasodilatador e incremento en permeabilidad vascular, la producción de bradicinina esta mediada por el sistema de contacto, en donde el factor XII activado (FXIIa) convierte la precalicreína en calicreína para producir bradicinina, esto es regulado por el C1 INH al inhibir el FXIIa y la calicreína. ^(2,8)

El HAE tipo I se debe a una deficiencia cuantitativa de C1 INH por una variante patogénica en el gen SERPING1 por cambio de sentido, sin sentido, por

desplazamiento del marco de lectura o en el sitio de empalme ocasionando que el C1 inhibidor se encuentre truncado o mal plegado llevando a su secreción ineficiente. El HAE tipo II se debe a un cambio de sentido en el exón 8 interfiriendo con la capacidad funcional del C1 INH. El HAE con C1 INH normal, se debe a variantes patogénicas en FXII, plasminógeno, angiopoyetina, entre otras. ⁽¹⁾

El angioedema histaminérgico es mediado por la activación de mastocitos con posterior liberación de mediadores como histamina y leucotrienos ocasionando que se agregue urticaria o prurito a los síntomas típicos. ⁽⁸⁾

Clínica

El HAE se presenta como episodios recurrentes de edema no pruriginoso que afecta: tejido subcutáneo (cara, extremidades y genitales) órganos abdominales (estómago, intestinos y vejiga) y vía respiratoria superior (lengua y laringe), en el 15-30% de los pacientes están implicadas múltiples localizaciones anatómicas no relacionadas. ⁽⁹⁾

El HAE con deficiencia de C1 INH generalmente debuta en la infancia, edad media de 8 - 12 años rara vez antes del año de edad y con tendencia a empeorar en la pubertad, se caracteriza por ataques recurrentes de angioedema cutáneo asimétrico, no pruriginoso, desfigurante, sin urticaria HAE en que los síntomas aumentan exponencialmente en gravedad en horas y resuelven 2 - 5 días posteriores en caso de no recibir tratamiento, el 25% de los pacientes pueden presentar eritema marginado, fatiga e irritabilidad que preceden un ataque de HAE. ^(1,10)

Los desencadenantes más frecuentes de un ataque de angioedema son; estrés, medicamentos (anticonceptivos orales, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina), menstruación, ovulación, cirugías, procedimientos médicos como colonoscopia, trauma, infecciones y fatiga. En los niños la mayoría de los ataques ocurren sin un desencadenante claro. ⁽¹¹⁾

El edema subcutáneo inicia con más frecuencia en las extremidades causando limitación en actividades cotidianas. Los síntomas abdominales son comunes en

paciente pediátricos presentes en el 70-90% de los casos y son causados por edema transitorios de la pared intestinal, incluye dolor continuo difuso que puede imitar abdomen agudo, vómito y diarrea, los ataques abdominales en ocasiones van precedidos de síntomas inespecíficos como irritabilidad, agresividad, fatiga o hambre, disminuyen espontáneamente en las 24 horas posteriores a la máxima expresión de los síntomas con un tiempo de resolución aproximadamente de 2-5 días. El 50% de los pacientes con HAE tienen un ataque laríngeo en su vida, siendo fatal en el 0.9% de los casos, suele manifestarse con ronquera, estridor, disnea, cambios en la voz y sensación de globo, algunos pacientes pueden presentar edema de paladar blando, úvula y lengua, la asfixia puede aumentar más rápido en niños debido a un diámetro más pequeño de las vías respiratorias, suelen acompañarse de síntomas asociados con un ataque laríngeo son disfagia, estridor, cambios en la voz, cianosis, disnea y pérdida del estado de alerta en caso de no recibir manejo oportuno pueden ser potencialmente mortales y la mortalidad incrementa en los casos en que no se conoce el diagnóstico de HAE. ^(1,7,12)

Con menor frecuencia el edema ocurre en vejiga, uretra, genitales, espacio pericárdico o pleural, puede asociarse con síntomas neurológicos como cefalea y alteraciones visuales transitorias. ⁽¹¹⁾

Hofman y cols. Realizaron un estudio en 119 pacientes con HAE originarios de países bajos demostrando que todos habían tenido al menos un ataque de angioedema y el 28% presentó ataques con múltiples ubicaciones, concluyendo que los ataques de HAE afectan múltiples sitios del cuerpo y son desencadenados por un proceso sistémico. ⁽¹³⁾

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por clínica, antecedentes familiares y laboratorios, se recomienda iniciar el abordaje con niveles séricos de fracción de complemento C4 al ser un marcador de tamizaje para deficiencia de C1 INH con sensibilidad 81-96%, si los niveles son inferiores al 50% de la referencia se debe evaluar el nivel antigénico C1 INH y en caso necesario medición de actividad funcional, se

recomienda que el diagnóstico que realice con dos determinación con intervalo de 1 a 3 meses, Cuadro 1. ⁽¹⁴⁾

	C1 INH cualitativo	C1 INH cuantitativo	C4
Tipo I	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Tipo II	Disminuido	Normal o aumentado	Disminuido
C1 INH normal	Normal	Normal	Normal

Cuadro 1. Tipo de angioedema hereditario.

Tratamiento

Históricamente el tratamiento del angioedema mediado por histamina es más accesible por la disponibilidad de medicamentos eficaces para regular la activación de mastocitos como antihistamínicos, corticoesteroides, adrenalina y omalizumab, por otro lado el tratamiento de angioedema con involucro del C1 INH presenta un reto para los médicos de primer contacto y pediatras por ser poco conocido y las opciones son limitadas debido a que el concentrado de C1 INH derivado del plasma, berinert, es el único aprobado por la FDA para el tratamiento de ataques agudos de angioedema en menores de 12 años. ^(8,15)

El tratamiento agudo se centra en aliviar el ataque de forma rápida, eficaz y segura, llevado a una resolución más rápida y menor duración del ataque, puede administrarse en medio ambulatorio u hospitalario, el primer caso se reduce el retraso en el manejo y la gravedad del ataque; los pacientes con ataque laríngeo deben ser trasladados un servicio de urgencias. Cada paciente debe tener un plan en caso de ataque y debe elegirse de manera individualizada. ^(8,15)

Los fármacos utilizados en pacientes con deficiencia de C1 INH tienen diferentes mecanismos de acción incluidos la inhibición de liberación de bradicinina o bloquear su efecto en el receptor, reemplazo de proteína deficiente o disfuncional con concentrado de C1 INH derivado del plasma o recombinante. En el cuadro 1 se resumen las terapias indicadas para el manejo de ataques de HAE. ^(15,16)

Fármaco	Nombre comercial	Mecanismo de acción	Dosis	Vida media
C1 INH derivado del plasma	Berinert Cinryze	Incremento de concentración de C1 INH	20 UI/kg vía intravenosa. 500 – 1000 UI/dosis vía intravenosa	30 horas
C1 INH recombinante	Pharming	Incremento de concentración de C1 INH	50 UI/kg vía intravenosa	3 horas
Icatibant	Firazyr	Antagonista competitivo específico y selectivo del receptor de bradicinina B2, inhibiendo la unión de bradicinina a su receptor.	0.4 mg/kg vía subcutánea exclusivamente en región abdominal, se puede ajustar a dosis de peso: 12-25kg = 10mg 26-40 kg = 15mg 41-50 kg = 20 mg 51-65 kg = 25 mg >65 kg = 30 mg	1-2 horas
Ecallantida	Kalbitor	Inhibe la actividad de calicreína evitando la conversión de cininógeno de alto peso molecular a bradicinina.	30 mg vía subcutánea	2 horas

Plasma fresco congelado*	No aplica		10 ml/kg	

Cuadro 1. Tratamiento agudo del HAE. ⁽⁵⁾

*Solo debe usarse si otras terapias no están disponibles, se debe evaluar el riesgo-beneficio ya que contiene sustratos potenciales para la generación de bradicinina con la posibilidad de emporar el ataque de HAE. ⁽⁵⁾

Los pacientes con HAE deben recibir tratamiento profiláctico si van a ser sometidos a evento quirúrgico, intervención que involucre el vía respiratoria o tracto digestivo o extracción dental, se recomienda administrar concentrado de C1 INH 1000 unidades totales o 20 unidades/kg, como manejo de segunda línea y a corto plazo se puede utilizar plasma fresco congelado, otra alternativa de profilaxis es el danazol en ciclos cortos, considerado seguro en paciente pediátricos, se recomienda su administración 5 días antes y 2.3 días posteriores al evento. La profilaxis a largo plazo se debe individualizar a pacientes con síntomas graves considerando la frecuencia de ataques, calidad de vida y disponibilidad, el medicamento de elección es el C1 INH derivado del plasma 40-60 unidades/kg vía subcutánea 2 veces por semana, se puede utilizarse andrógenos y antifibrinolíticos, recientemente se ha aprobado el uso de lanadelumab en mayores de 12 años ya que es capaz de inhibir la actividad proteolítica de la calicreína plasmática. ^(4,16-18)

Farkas y colaboradores realizaron un estudio con seguimiento de pacientes que recibieron manejo profiláctico, reportaron que 40% de los pacientes presentaron ataque previo a post procedimientos médico y previo al diagnóstico de HAE, posterior al diagnóstico de la enfermedad e inicio de manejo profiláctico la frecuencia de ataques posteriores a procedimientos médicos se redujo al 9.7%. ⁽¹⁹⁾

Los pacientes con angioedema hereditario presentan un impacto desfavorable en la calidad de vida, experimentan niveles más altos de ansiedad y depresión, además, presentan una carga social para familiares y cuidadores, el impacto económico

depende de la frecuencia de ataques, en EUA cinryze tiene el costo anual más alto en el mercado.⁽²⁰⁾

En los pacientes pediátricos se ha demostrado que la calidad de vida depende del número y tipo de ataques, afectando más los que presentan ataques laríngeos, abdominales y múltiples sitios. La intervención en la calidad de vida debe incluir medidas psicológicas y sociales con la intención de minimizar los efectos de la enfermedad en la vida diaria.⁽²¹⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El angioedema hereditario es una enfermedad poco conocida con síntomas que pueden confundirse con patologías alérgicas como anafilaxia y abdomen agudo que llevan a los pacientes a procedimientos y hospitalizaciones innecesarias; consideramos que es de suma importancia conocer los síntomas más frecuentes en pacientes pediátricos asociados a ataque de angioedema y duración de los mismos para brindar un tratamiento oportuno evitando procedimientos invasivos y en el peor de los casos un desenlace fatal.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los ataques de angioedema hereditario en pacientes pediátricos tratados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero 2000 al 31 de diciembre del 2020?

4. JUSTIFICACIÓN

En México no hay reportes de ataques de angioedema hereditario en pacientes pediátricos que describan su frecuencia, presentación y manejo, en muchos casos el poco conocimiento de esta enfermedad lleva a los médicos de primer contacto manejar de manera inadecuada los pacientes perpetuando el estado de angioedema y en caso de ataque laríngeo poniendo en peligro la vida.

Al contar con estudio retrospectivo en el que se puedan identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes se podrá facilitar la identificación del ataque e iniciar el tratamiento de manera oportuna mejorando supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

5. OBJETIVOS

General

- Describir las características clínicas más frecuentes en ataques de angioedema hereditario en pacientes pediátricos atendidos en Instituto Nacional de Pediatría.

Específicos

- Conocer la frecuencia de ataques agudos en pacientes con angioedema hereditario.
- Determinar si los pacientes con ataques de angioedema hereditario reciben el tratamiento indicado de manera oportuna.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

- Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Universo de estudio

- Criterios de inclusión:
 - Expedientes de pacientes entre 0 – 17 años 11 meses de edad con diagnóstico de angioedema hereditario atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2020.
 - Expedientes de pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario con al menos un ataque de este que requirió manejo farmacológico hospitalario.

- Criterios de exclusión:
 - Expedientes de pacientes con sospecha de angioedema hereditario, pero sin corroborar diagnóstico.
 - Expedientes incompletos que no tengan información requerida en las variables.

Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo	Medición de variables
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Acorde con genitales externos del paciente	Cualitativa Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad al diagnóstico	Edad en años cuando se diagnosticó HAE	Cuantitativa Dis	Años
Antecedentes heredofamiliares de HAE	Familiares de primer grado con diagnóstico de HAE	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Tipo de HAE	Clasificación de HAE según la cantidad y funcionalidad de C1 INH	Cualitativa Nominal	0. Tipo I 1. Tipo II 2. C1 INH normal
Ataques de HAE	Presencia de ataques de angioedema desde el diagnóstico hasta la fecha actual	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Número de ataques de HAE	Cantidad de ataques de HAE desde el	Cuantitativa Ordinal	0. Ninguna 1. 1 a 2 2. 3 a 4

	diagnóstico hasta la fecha actual		3. Más de 4
Desencadenantes de ataque HAE	Presencia de factor o evento que desencadenó el ataque de HAE	Cualitativa Nominal	0. Infecciones 1. Estrés 2. Medicamentos 3. Cirugías 4. Traumatismos 5. Menstruación 6. No identificado 7. Procedimiento odontológico
Sitio de edema subcutáneo	Presencia de edema en tejido subcutáneo durante el ataque de HAE	Cualitativa Nominal	0. Cara 1. Laringe 2. Extremidades 3. Tórax 4. Abdomen 5. Genitales
Dolor abdominal	Presencia de dolor abdominal durante el ataque de HAE	Cualitativa Nominal	0. Si 1. No
Vómito	Presencia de vómito durante el ataque de HAE	Cualitativa Nominal	0. Si 1. No
Diarrea	Presencia de diarrea durante el ataque de HAE	Cualitativa Nominal	0. Si 1. No
Síntomas prodrómicos	Síntomas previos al desarrollo del ataque de HAE	Cualitativa Nominal	0. Irritabilidad 1. Fatiga 2. Odinofagia

			<ul style="list-style-type: none"> 3. Cefalea 4. Disnea 5. Cambios en voz 6. Estridor 7. Sensación de cuerpo extraño 8. Ninguno
Tiempo de resolución de angioedema	Tiempo en horas desde el inicio hasta el término del ataque de HAE	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> 0. < 24 horas 1. 25-48 horas 2. 49-72 horas 3. > 72 horas
Tratamiento recibido	Tratamiento administrado en el ataque de HAE	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0. C1 inhibidor derivado del plasma 1. Ecallantida 2. Icatibant 3. Plasma fresco congelado 4. Otro
Procedimiento hospitalario	Se realizó algún procedimiento hospitalario secundario al ataque de angioedema	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> 1 Si 2. No

Tipo de procedimiento hospitalario	Tipo de procedimiento hospitalario que se realizó.	Cualitativa Nominal	0. Ninguno 1. Intubación orotraqueal 2. Cirugía abdominal
Mortalidad	Desenlace fatal secundario al ataque de HAE	Cualitativa Dicotómica	0. Si 1. No

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra por conveniencia: Se revisarán los expedientes de todos los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que dentro de sus diagnósticos incluyan el identificador CIE 10 D84.1 (defectos en el sistema de complemento, deficiencia de C1 inhibidor esterasa), en período del 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2020.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos con el programa Excel con los datos recabados de los expedientes clínicos, posteriormente se exportará al programa estadístico SPSS versión 22 para realizar el análisis descriptivo de las variables seleccionada. Las variables cuantitativas se analizarán mediante medidas de tendencia central, las variables cualitativas se reportarán como frecuencias y porcentajes, finalmente los resultados se presentarán en cuadros y gráficas.

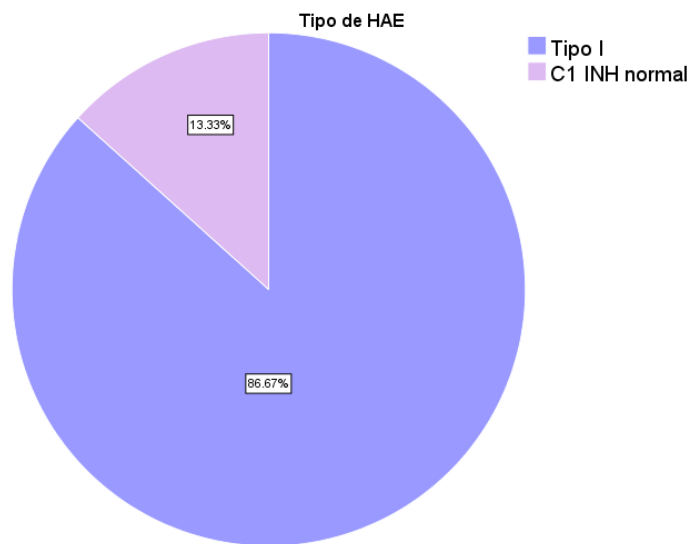
9. RESULTADOS

Se revisaron 45 expedientes durante el periodo del 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre del 2020 con el identificador de diagnóstico CIE 10 D84.1. Se excluyeron 30 pacientes que no cumplieron el diagnóstico de HAE, 2 pacientes perdieron seguimiento en el INP sin poder corroborarse el tipo de HAE y un paciente con HAE tipo 1 se refieren 9 eventos de ataque sin especificar las características de estos

considerándose información insuficiente para evaluar las variables. Se incluyeron 15 pacientes y 30 ataques de angioedema hereditario, 7 pacientes presentaron más de un ataque de HAE que requirió manejo farmacológico en el Instituto Nacional de Pediatría.

Del total de expedientes incluidos en el análisis, el sexo femenino representa el 66.7% de los pacientes y el sexo masculino el 33.3%, la mediana de edad al diagnóstico de HAE fue de 8 años con un rango de 1 a 17 años, la mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo de escolares al diagnóstico, 80% del total de casos, seguido del grupo de lactantes, preescolares y adolescentes cada uno representa el 6.7%.

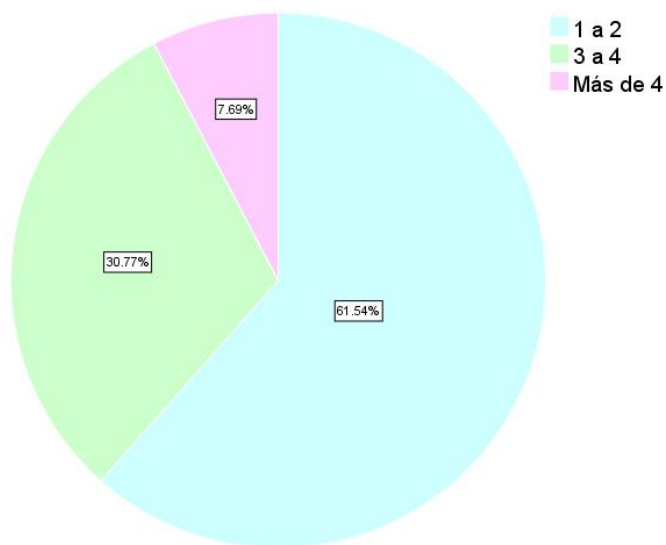
El tipo de angioedema más frecuente es el tipo I que corresponde al 86.7% de los casos seguido por el tipo C1 INH normal que representa el 13.3%, no se encontró ningún caso del tipo 2 (Gráfica 1). El antecedente familiar de angioedema hereditario está presente en el 66.7% de los pacientes, el 33.3% restante no se encontró registro de historia familiar.



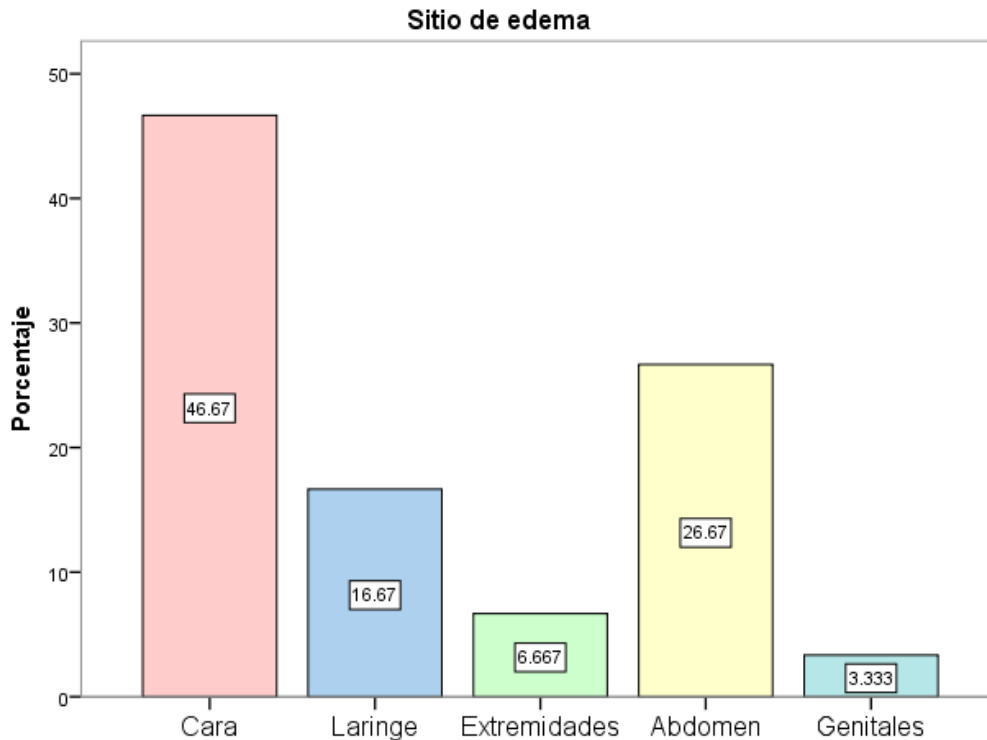
Gráfica 1. Porcentaje de tipo de angioedema hereditario.

El 86.7% de los pacientes presentaron al menos un ataque de HAE que requirió manejo farmacológico en el Instituto Nacional de Pediatría, en 8 pacientes se

documentó de 1 a 2 ataques de HAE, seguido de 3 a 4 ataques en 4 pacientes y únicamente se registró a 1 paciente con más de 4 ataques (Gráfica 2), el sitio más afectado fue la región facial en el 46.7%, seguido por abdomen 26.7%, laringe 16.7%, extremidades 6.7% y genitales en 3.3% (Gráfica 3), 4 pacientes presentaron edema en más de 1 sitio.

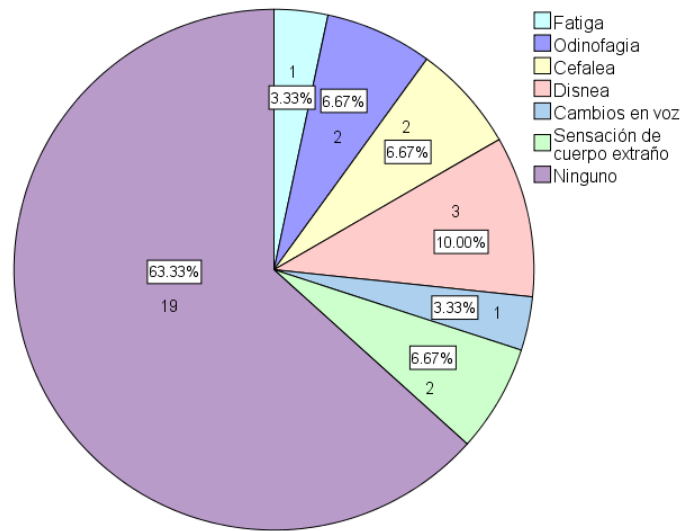


Grafica 2. Porcentaje de ataques de angioedema hereditario.



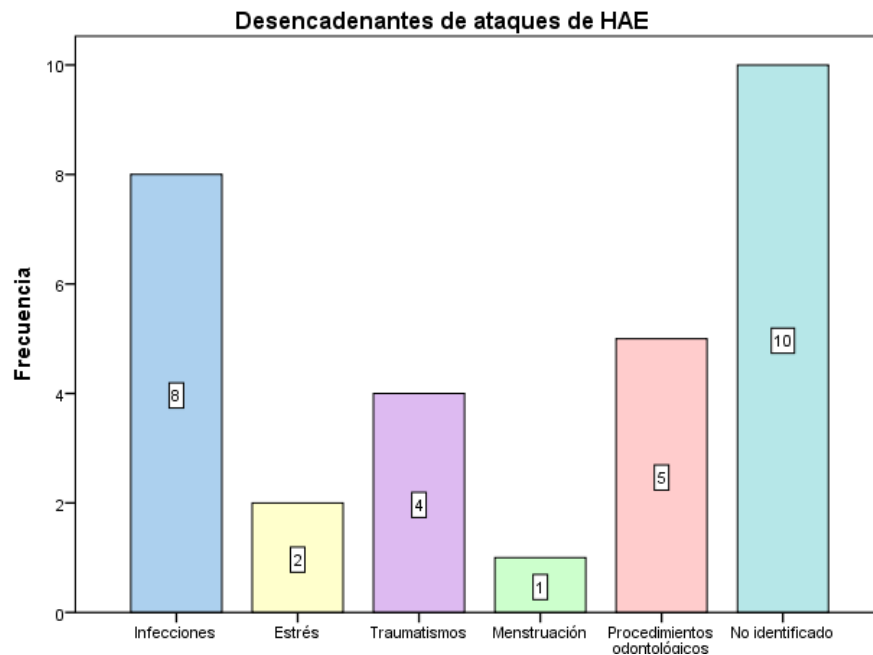
Gráfica 3. Porcentaje de sitio de edema.

El 36.7% de los ataques fueron sintomáticos, el más frecuente fue la presencia de disnea en el 10% de los ataques, el antecedente de odinofagia, cefalea o sensación de cuerpo extraño en faringe estuvo presente en el 6.7% de los ataques y el 3.1% de los ataques presentó fatiga o cambios de voz (Gráfica 4). La disnea se encontró en los ataques localizados en cara 7.1% (n=2) y laringe 40% (n=1) en este sitio la sensación de cuerpo extraño y cambios de voz estuvieron presentes en el 20% de los ataques (n=1), en el caso de odinofagia fue antecesor de ataques localizados en cara 14.3% (n=2), la cefalea estuvo presente en ataques de cara 7.1% (n=1) y abdomen 12.5% (n=1), los ataque en extremidades se acompañaron de fatiga en el 50% (n=1) de los casos. De los pacientes que presentaron ataque abdominal (n=8) el 100% refirió dolor abdominal, seguido de vómito en 5 pacientes que corresponde al 62.5% y con menor frecuencia diarrea en el 12.5%.



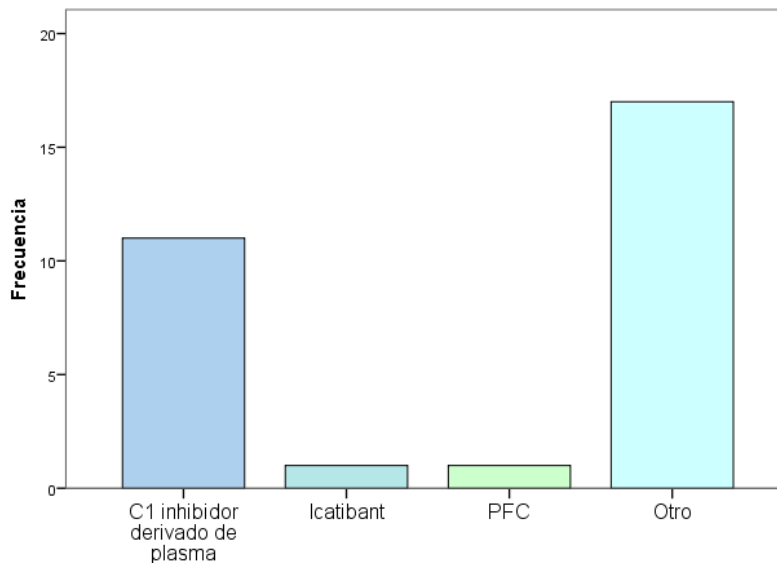
Gráfica 4. Frecuencia de síntomas en ataques de HAE.

El desencadenante identificado más frecuente de los ataques de angioedema hereditario fueron las infecciones en 23.3% (n=7) seguido de los traumatismos en el 13.3% (n=4), estrés 6.7% (n=2) y finalmente con la misma frecuencia la menstruación y procedimiento odontológico, en 3.3% (n=1) cada uno. En el 50% de los ataques no se identificó algún desencadenante (Gráfica 5).



Gráfica 5. Frecuencia de factores desencadenantes de ataques de angioedema hereditario.

El 100% de los ataques recibió tratamiento farmacológico en el Instituto Nacional de Pediatría, los medicamentos más frecuentemente utilizados fueron los catalogados como otros en el 56.7%, este grupo incluye: heparina de bajo peso molecular, antihistamínicos y/o esteroides; el segundo fármaco administrado fue C1 inhibidor derivado del plasma en el 34.4% de los ataques, finalmente icatibant y plasma fresco congelado se utilizaron con la misma frecuencia en 3.1% de los ataques de HAE (Gráfica 6). El 90% de los ataques resolvieron en las primeras 24 horas posteriores al inicio de este, el 10% de los ataques resolvieron entre 25-48 horas posteriores a la instauración del ataque, ningún ataque de HAE perduró por más de 48 horas; únicamente el 3.4% (n = 1) de los ataques fue sometido a procedimiento hospitalario, intubación orotraqueal secundaria a ataque laríngeo. En esta revisión no se encontró ninguna defunción por ataque de angioedema hereditario.



Gráfica 6. Frecuencia de medicamentos administrados en ataque de HAE.

10. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio retrospectivo de 20 años en un hospital pediátrico de tercer nivel en el que se analizaron 15 expedientes de pacientes con angioedema hereditario, este padecimiento no tiene predilección por sexo, sin embargo, en nuestro estudio se encontró predominio del sexo femenino, de acuerdo a la literatura el diagnóstico se realiza con mayor frecuencia en escolares, los resultados obtenidos refuerzan este dato al obtener un resultado de edad media al diagnóstico a los 8 años.

Se encontró que el 86.7% de los casos de HAE analizados corresponden al tipo I, dato que se asemeja a los reportes internacionales en los que la frecuencia de presentación del tipo I es del 85%, sin embargo, encontramos diferencia con el segundo lugar de frecuencia ya que en esta revisión es ocupado por el tipo C1 INH normal y no se encontró ninguno caso de HAE tipo II, esto puede atribuirse a que el número de población estudiada es limitada.

El HAE es una enfermedad autosómica recesiva, en esta revisión el 66.7% de los pacientes cuentan con antecedente familiar de HAE y 33.3% sin antecedente catalogándose como mutación de novo, esta frecuencia encontrada concuerda la reportada en la literatura, en donde el 75% de los casos tiene historia familiar de HAE y el 25% restante corresponde a mutación de novo.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de ataques de edema cutáneo y submucosa que pueden afectar diversas regiones del cuerpo, de acuerdo con los resultados el 86.7% de los casos presentaron al menos un ataque de HAE, esto no descarta que el 13.3% de los pacientes con HAE no hayan presentado algún ataque de angioedema desde el diagnóstico de su enfermedad, más bien se infiere que los ataques que han tenido no han requerido manejo farmacológico en el ámbito hospitalario.

En pediatría la mayoría de los ataques ocurren sin un desencadenante claro, en esta revisión las causas identificadas la más frecuente fueron las infecciones seguido de traumatismos y estrés, en el 50% de los ataques no se identificó posible desencadenante.

El sitio de angioedema mayormente afectado fue la cara, difiriendo con estudios internacionales que reportan mayor frecuencia de edema en las extremidades, esta discrepancia puede deberse a que en nuestra revisión nos enfocamos en los ataques que requirieron manejo farmacológico administrado en el INP y reportado en el expediente clínico, los ataques localizados en extremidades en su mayoría limitan las actividades cotidianas sin compromiso evidente de la vida y con una resolución de 2 a 5 días, lo que hace que los pacientes no busquen atención hospitalaria. Se ha reportado que el 50% de los pacientes con angioedema hereditario presentan al menos un ataque laríngeo en toda su vida, en esta revisión estuvo presente en el 15.6% de los ataques, en uno de ellos con compromiso importante de la vía aérea superior que llevó a intubación orotraqueal con ventilación mecánica por 48 horas.

El 36.4% de los ataques manifestaron síntomas, generalmente relacionados con el sitio en que se desarrolló el edema, de acuerdo con los resultados obtenidos se puede decir que la disnea y cambio de voz son adecuados predictores de ataque laríngeo, en el caso de involucro de extremidades la fatiga es predictor de ataque a este nivel.

El tratamiento de primera línea para los ataques de HAE es C1 inhibidor derivado de plasma, icatibant o ecallantida, estos fármacos no se encuentran disponibles en el Instituto Nacional de Pediatría por lo que el 56.7% de los ataques fueron tratados con otros medicamentos como heparina de bajo peso molecular, antihistamínicos y esteroides, el 40% si recibió el tratamiento indicado de primera línea, C1 INH derivado de plasma e icatibant y el resto de los ataques fue tratado con plasma fresco congelado considerado de segunda línea para el tratamiento de ataques, si bien esta falta de medicamentos de primera línea no tuvo repercusión en la mortalidad de los pacientes en uno de ellos se realizó intubación orotraqueal incrementando su morbilidad. El tiempo de resolución fue dentro de las 24 horas posteriores a la instauración en el 90% de los ataques, el 10% restante fue en las siguientes 24 a 48 horas, corresponde a un ataque abdominal y un ataque laríngeo.

11. CONCLUSIÓN

El HAE es una enfermedad poco frecuente y conocida en nuestro medio, de acuerdo con los resultados obtenidos los pacientes buscan atención hospitalaria cuando el sitio de edema puede traducirse en gravedad como el edema localizado cara, vía aérea superior y abdomen, generalmente los ataques son identificados de manera eficaz por pacientes y médicos recibiendo tratamiento oportuno, sin embargo, este no es el de primera línea debido a que en el INP no se cuenta con dichos fármacos lo que hace que se lleven a cabo procedimientos invasivos como intubación orotraqueal o vigilancia mayor a 24 horas en ataques abdominales, ocasionado hospitalizaciones innecesarias.

La limitante identificada en este estudio es el número pequeño de la población, a pesar de esto los datos arrojados demuestran que la mayoría de pacientes requieren atención hospitalaria en al menos en un ataque de angioedema lo que debería incentivar a la adquisición de fármacos de primera línea para el tratamiento de HAE en un hospital de tercer nivel.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021
Búsqueda de información.	X	X					
Elaboración del protocolo de investigación.		X	X				
Presentación del protocolo al Grupo Académico.				X			
Revisión de expedientes y captura de datos.					X		
Análisis estadístico de los datos.					X	X	
Redacción de resultados.						X	
Presentación de tesis.							X

13. REFERENCIAS

1. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: From quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):121–39.
2. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):420–7.
3. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The international/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1):72.
4. Martín Eduardo Flores Mungía. Comorbilidades en los pacientes pediátricos con el diagnóstico de angioedema hereditario, del Instituto Nacional de Pediatría. 2000 al 2019. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México; 2020.
5. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence and diagnostic considerations. *Am J Manag Care*. 2018; 24;S292-8.
6. Chen M, Riedl MA. Emerging therapies in hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):585–95.
7. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med*. 2016;48(4):256–67.
8. Longhurst H. Optimum use of acute treatments for hereditary angioedema: Evidence-based expert consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2018;4:245.
9. 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*. 2017;72(2):300–13.
10. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):692–7.
11. Hofman ZLM, Relan A, Hack CE. Hereditary angioedema attacks: Local swelling at multiple sites. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):34–40.
12. Campos R de A, Valle SOR, Toledo EC. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97 Suppl 1:S10–6.
13. Farkas H. Pharmacological management of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2018;20(2):135–51.
14. 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*. 2018;73(8):1575–96.

15. Wu MA. Lanadelumab for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(12):1233–45.
16. Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: a review and update: A review and update. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):863–8.
17. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor a long-term survey. *Allergy.* 2012;67(12):1586–93.
18. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmacoeconomic burden of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230–9.
19. Engel-Yeger B, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kőhalmi KV, Kessel A. Health-related quality of life among children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):370–6.