



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
e Investigación

Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur de la Ciudad de México
UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr.
Bernardo Sepúlveda"

**Calidad de vida relacionada con la salud y ansiedad en pacientes con
Angioedema Hereditario**

ALUMNA
Dra. Maricruz Jasso Rangel

Para obtener el diploma en la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

ASESOR
Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

CO-ASESOR
Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, UMAE, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo
Sepúlveda" CMN SXXI, IMSS.

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, DF. Teléfono (55)
56276900 Ext Fax 55194745. Correo mry.jasso@gmail.com

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2023



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.

AUTORES

AUTORES	CONTRIBUCIÓN
<p>Dra. Maricruz Jasso Rangel Matrícula 98342566 UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI, IMSS. Médico Residente 1er año Alergia e Inmunología Clínica Correo electrónico: mry.jasso@gmail.com Teléfono: 81 12 75 07 25</p>	<p>Elección del tema de investigación Redacción de protocolo Revisión de bibliografía Inclusión de sujetos de estudio Recolección de datos</p>
<p>Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez Matrícula: UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI, IMSS. Jefa de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Correo electrónico: dianaaherrera@outlook.com Teléfono: 556276900, extensión 21546</p>	<p>Revisión de bibliografía Asesoría en análisis estadísticos Interpretación de Resultados</p>
<p>Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos Matrícula: UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI, IMSS. Profesora Adjunta del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Correo electrónico: dra.patyofarrill@gmail.com Teléfono: 556276900, extensión 21546</p>	<p>Revisión de bibliografía Asesoría en análisis estadísticos Interpretación de Resultados</p>

2.- ÍNDICE:

AUTORES	2
RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	6
JUSTIFICACIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
DEFINICIÓN DE VARIABLES	18
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	21
FACTIBILIDAD, ASPECTOS ÉTICOS Y RECURSOS	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24
RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXOS	36

RESUMEN

TÍTULO:

Calidad de vida relacionada con la salud y ansiedad en pacientes con Angioedema Hereditario

Jasso-Rangel M¹, Herrera-Sánchez DA², O'Farrill Romanillos PM².

1.- Residente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

2.- Médico adscrito del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

ANTECEDENTES: El Angioedema Hereditario es una enfermedad rara la cual es diagnosticada de manera tardía. Los pacientes sufren de ataques de angioedema recurrentes a lo largo de su vida, incluso mortales, que merman en su calidad de vida, impactando directamente en su entorno psicosocial relacionado a miedo y ansiedad debido a la naturaleza impredecible de su padecimiento. En México, no hay registros sobre la calidad de vida en estos pacientes, existen escalas diseñadas con el objetivo de evaluar la calidad de vida y la ansiedad experimentada en estilos pacientes. Estas escalas nos permiten realizar intervenciones en el seguimiento, tratamiento y cuidados de esta enfermedad.

OBJETIVO: Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y ansiedad en pacientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, descriptivo y unicéntrico de riesgo mínimo que se realizó en pacientes con Angioedema Hereditario que se sometieron a los cuestionarios SF-36 y el Inventario de Ansiedad de Beck, durante Marzo-Abril del 2023. Se recabaron las variables: puntaje de cuestionarios SF-36 e Inventario de Ansiedad de Beck, número de ataques y localización del ataque, entre otras.

ASPECTOS ÉTICOS: Se apegó a lo establecido por la declaración de Helsinki, informe Belmont, Ley General en Salud y su reglamento en materia de investigación, así como a la normatividad institucional. Se incluyeron dentro del estudio únicamente a aquellos pacientes que de manera voluntaria, decidieron formar parte del estudio, esto

determinado mediante la firma de consentimiento informado. Investigación de riesgo mínimo ya que se sometió a los pacientes a instrumentos de evaluación los cuales pudieron causar incomodidad en el participante por tocar aspectos sensibles de la conducta del paciente.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: No se requirió financiamiento.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: La Dra. Herrera tiene una amplia experiencia en identificar los factores de riesgo y las complicaciones en este grupo de pacientes por lo cual es la encargada de la Clínica de Angioedema Hereditario del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Por otro lado, la Dra. O'Farrill también cuenta con más de 10 años de experiencia en este tópico, además de ser la encargada de la Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. La Dra. Jasso en su formación como residente de Alergia e Inmunología Clínica ha estado en contacto con este grupo de pacientes en su seguimiento y control.

MARCO TEÓRICO

Desde la antigüedad se han descrito casos de angioedema, sin embargo, hasta 1586 se realizó la primera descripción médica de una alteración por hinchazón descrita por Marcello Donati. En 1876 Milton hablaba de un paciente con angioedema describiéndolo como “una urticaria de carácter muy complejo, que presentaba la peculiaridad de atacar no sólo la piel, sino también la lengua, las fauces, y posiblemente la tráquea, las narinas y la uretra; de una gravedad tan extrema, tanto por el tamaño de la hinchazón como por las molestias que ocasionan, que, comparada con los tipos ordinarios de urticaria, bien podría decirse que es gigantesca” ⁽¹⁾. Seis años después Quincke (1882) fue el primero en nombrar la enfermedad como “edema angioneurótico” al reportar una serie de casos que describían desórdenes caracterizados por hinchazón. ⁽²⁾ Para 1888 Osler describió la forma hereditaria de la enfermedad. ⁽³⁾

En la actualidad estos términos han evolucionado gracias a los avances tecnológicos en el ámbito de la medicina, sobre todo con el advenimiento de la medicina molecular que ha permitido dilucidar la fisiopatología del angioedema hereditario (AEH) ⁽⁴⁾.

El angioedema es un edema deformante no inflamatorio, localizado, auto limitado (3-5 días) y asimétrico de la dermis profunda. Afecta tejidos subcutáneos o de la submucosa que ocurre como resultado de la vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular.

El AEH es una enfermedad genética rara que se manifiesta con episodios de edema cutáneo o submucoso ⁽⁵⁾, causado por la ausencia o mal funcionamiento de la proteína del inhibidor de la C1 esterasa (C1 Inh) que condiciona exceso de bradicinina, un potente vasodilatador ⁽⁶⁾. Su prevalencia real del AEH es desconocida pero los reportes varían de región en región desde 1:50,000 a 1:100,000 casos.

El AEH tipo 1 (C1 Inh cuantitativo bajo) está atribuido en el 90 % de los casos en comparación del tipo 2 (C1 Inh funcional anómalo). ⁽⁷⁾ En México, el AEH se encuentra subdiagnosticado, ya que en el 2014 se reportó que había 173 pacientes con AEH, es

decir solo el 7.7 % de lo que por prevalencia correspondería a México, con un retraso en el diagnóstico de 22 años ⁽⁸⁾.

Varias vías interfieren en la fisiopatología del AEH como la del complemento, la vía fibrinolítica y de calicreína ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

La activación de la vía clásica del complemento a través del complejo C1 (proteínas C1q, C1r y C1s) tiene como finalidad a través de una función en cascada, escindir a C5 en C5a y C5b, este último inicia la formación del poro y complejo de ataque a la membrana (C5b-9). La dañina, inapropiada y excesiva activación del complemento genera lesión tisular, este proceso es suprimido por reguladores del complemento como el C1 Inh. ⁽¹¹⁻¹²⁾.

El endotelio vascular es una barrera física pero también un productor de mediadores proinflamatorios y de la coagulación ⁽¹³⁾. El daño vascular activa al sistema de coagulación por el contacto del plasma con la superficie basal endotelial. Cuando esto sucede se forma un complejo de inicio que requiere de la participación de la precalicreína y el Factor XII. Una vez activado este último (FXIIa) se une al factor VIII también para activarlo (FVIIIa). Al final se convierte la protombina en trombina en la presencia de fosfolípidos y calcio. El factor XII posee la actividad catalítica suficiente para transformar la precalicreína en calicreína. ⁽¹⁴⁾

Una de las sustancias clave en la fisiopatología del AEH es la bradicinina, que es un péptido vasoactivo potente de vida corta que actúa como mediador inflamatorio. Este se produce a través de la escisión del cininógeno de bajo peso molecular por acción de la calicreína y por el FXIIa que convierte la precalicreína en calicreína, ésta última escinde al cininógeno de alto peso molecular en bradicinina no peptídica.

La bradicinina es liberada en condiciones patológicas como trauma e inflamación y se une a receptores de cinina (B1R y B2R). En la mayoría de los casos la bradicinina estimula el B2R que activa señales moleculares implicadas en la vasodilatación, osmorregulación, contracción de músculo liso y nocicepción por medio de prostaglandinas y óxido nítrico. ⁽¹⁵⁾

El AEH está asociado a mutaciones del gen del C1Inh con un patrón de herencia autosómico dominante, su alteración impide la supresión del sistema de contacto, de coagulación y de calicreína/cinina con liberación aumentada de bradicinina que aumenta la permeabilidad vascular y causa extravasación local del plasma e hinchazón de los tejidos que puede afectar de manera fatal la vía aérea. ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

El AEH se caracteriza por ataques recurrentes de angioedema comúnmente periféricos (labios, ojos, mejillas, manos y pies) asimétricos, no pruriginosos, sin urticaria y desfigurantes, que ceden espontáneamente, acompañados de síntomas abdominales (dolor, diarrea, náusea, vómito, hiporexia). También puede afectarse la vía aérea y ocasionar edemas laríngeos que presentan la primera causa de muerte de estos pacientes. Más del 50 % de los pacientes han presentado episodios laríngeos por lo menos una vez en su vida, incluso como presentación debutante letal.

Un tercio de los pacientes reportan síntomas prodrómicos que incluyen: exantema no pruriginoso y/o eritema marginado, fatiga, astenia y molestias en el sitio donde va a emerger la hinchazón ⁽¹⁸⁾. Algunos factores desencadenantes se han identificado como el estrés emocional, el trauma local, los procedimientos dentales o médicos, la infección, la menstruación y el uso de anticonceptivos hormonales. ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

El AEH se sospecha cuando se presenta un angioedema sin urticaria y de inicio brusco que no cede con antihistamínicos ni esteroides. A pesar de que los pacientes cuentan con el antecedente familiar de esta enfermedad, aproximadamente el 25 % tiene una mutación de *novο*, ⁽²¹⁾ por lo que este no debe considerarse una característica obligatoria de la enfermedad.

Figura 1. Diagrama diagnóstico basado en la Guía Internacional WAO/EAACI para el manejo de Angioedema Hereditario 2021. (5)

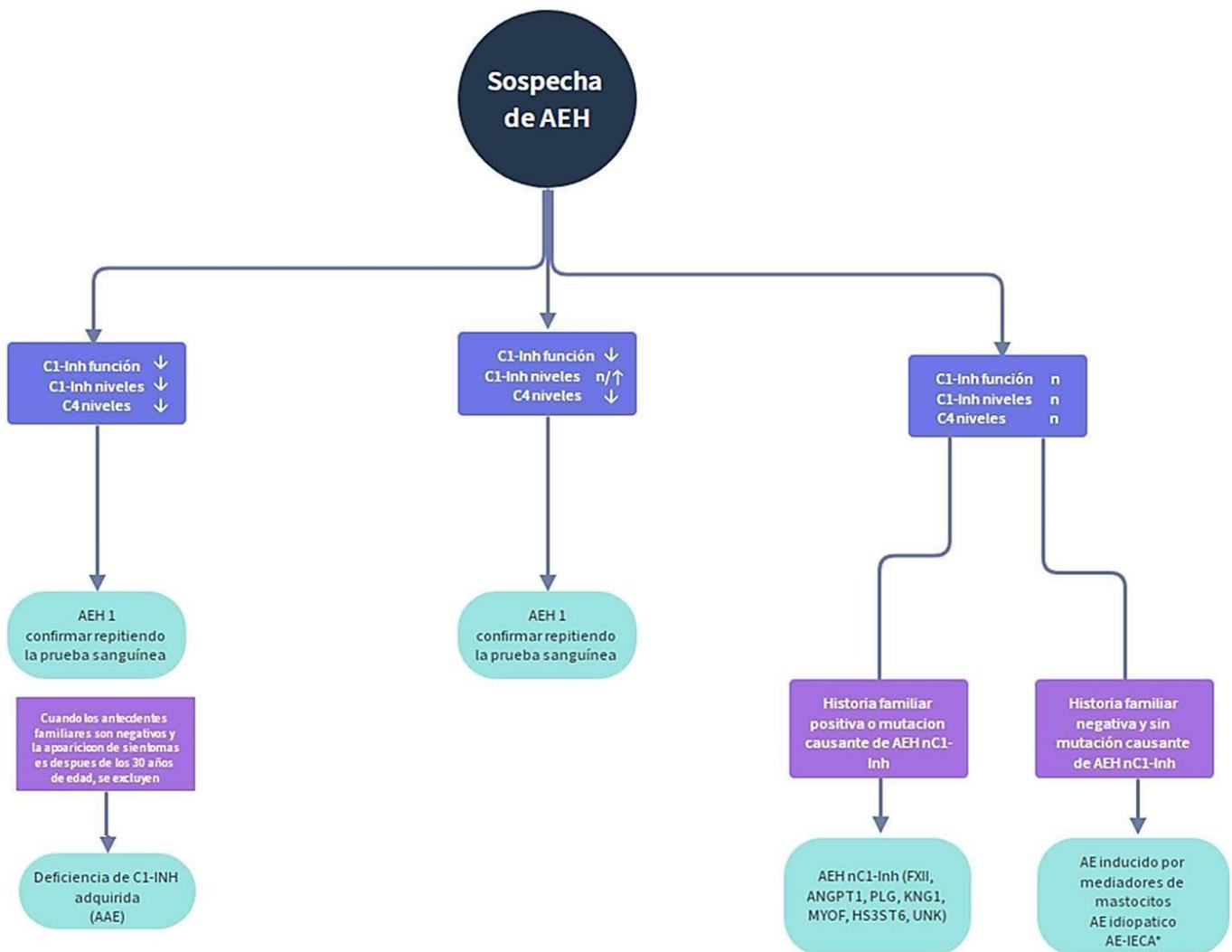


Diagrama modificado de: Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI202 guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990

Para realizar el diagnóstico los niveles séricos de C4, los niveles antigénicos del C1 Inh y funcionales del C1 Inh deben de realizarse en todos los pacientes con sospecha de AEH. Los estudios genéticos no se consideran necesarios para iniciar un tratamiento, ya que con la cuantificación y funcionalidad del C1 Inh se puede diagnosticar la enfermedad, la secuenciación del gen SERPING1 se puede utilizar en casos específicos como dudas diagnósticas y en menores de 1 año (21).

Una vez que se brinda el diagnóstico es necesaria la instauración de un tratamiento. Existen 3 pilares del tratamiento: a demanda para los ataques agudos, profilaxis a largo

plazo y profilaxis a corto plazo en situaciones de riesgo con la finalidad de reducir la morbilidad y la mortalidad. En México solo contamos con 2 medicamentos a demanda: acetato de Icatibant e inhibidor de la C1 esterasa y uno para profilaxis a largo plazo: Lanadelumb ⁽²²⁾. En la Tabla 1, se resume el tratamiento del AEH.

Tratamiento de AHE, de acuerdo con la Guía Internacional WAO/EAACI para el manejo de Angioedema Hereditario 2021.

Medicamento	Nombre comercial	Mecanismo de acción	Indicación	Dosis en adultos/niños	Nivel de evidencia
pdC1INH	Berinert *Cinryze	Reemplazo de C1-INH *Reemplazo de C1-INH	A demanda *Profilaxis a corto y largo plazo	20 UI/kg intravenoso *1000 UI 1-6 h antes y 60 UI 2 veces por semana	Grado de evidencia A, fuerza de la recomendación Fuerte *Grado de evidencia, D; Fuerza de la recomendación, Fuerte.
rhC1INH	Ruconest	Reemplazo de C1-INH	A demanda	< 84 kg: 50 u/kg > 84 kg: 4200 u	Grado de evidencia A, fuerza de la recomendación, Fuerte
Acetato de Icatibant	Firazyr	Bloqueo del B2R	A demanda	30 mg y de 10 a 30 mg subcutáneos	Grado de evidencia A, fuerza de la recomendación, Fuerte
Ecallantide	Kalbitor	Inhibición de Calicreína	A demanda	30 mg (10 mg x 3) subcutáneos	Grado de evidencia A, fuerza de la recomendación, Fuerte
Lanadelumab	Takhzyro	Inhibición de Calicreína	Profilaxis largo plazo	300 mg subcutáneos cada 15 días	Grado de evidencia D, Fuerza de la recomendación, Débil;

Tabla 1. Tratamiento del Angioedema Hereditario ⁽²²⁾.

Importancia de la calidad de vida en pacientes con AEH

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto complejo que ha tomado relevancia en cuanto al impacto de los cuidados médicos y la carga psicosocial que conlleva una enfermedad. Para Calman se define como la diferencia en un período de tiempo específico entre las esperanzas y expectativas del individuo y las experiencias presentes del individuo. ⁽²³⁾ Patrick y Erickson (1993) la definen como la medida en que se modifica el valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud. ⁽²⁴⁾

Para Schumaker y Naughto (1996) la CVRS se preocupa por aquellos aspectos relacionados con la percepción de la salud experimentada y declarada por el paciente, particularmente en las dimensiones física, mental, social y la percepción general de la salud. ⁽²⁵⁾

La Organización Mundial de la Salud definió CVRS como la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. ⁽²⁶⁾

Los instrumentos de medición de CVRS se han utilizado para 3 propósitos principales: diferenciar entre los pacientes que tienen mejor y peor calidad de vida en un momento determinado del tiempo; medir cuánto ha cambiado la calidad de vida de los pacientes en 2 momentos de tiempo distintos, y predecir la calidad de vida futura a partir de una medición única actual. ⁽²⁶⁾

Uno de los instrumentos genéricos que se utilizan para valorar la calidad de vida es el Short Form Health Survey 36 (SF-36), que cuenta con 36 elementos en 11 dominios, y se encuentra validado en la población mexicana, con resultados consistentes de validez de constructo y coeficientes de confiabilidad similares a los estudios españoles ⁽²⁷⁾. Anexo D.

Fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS) ⁽²⁸⁾. Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Ha resultado útil para evaluar la CVRS en la población general y en subgrupos específicos. ⁽²⁹⁾

En un estudio en la población canadiense, se utilizó este cuestionario y se encontró una reducción en la salud general en pacientes con AEH comparado con personas sanas, sobre todo en los campos de salud general, dolor corporal y vitalidad. Las puntuaciones medias de los componentes físicos y mentales fueron de 49,1 y 50,4. ⁽³⁰⁾

En el 2012 se desarrolló y validó la primera herramienta de síntomas específicos de alteración de CVRS para angioedema recurrente, el cuestionario de calidad de vida en

angioedema (AE-QoL) con elementos que presentaron una consistencia interna excelente, buena reproductibilidad, buen impacto y una validez convergente.⁽³¹⁾ Una de las ventajas del uso de este cuestionario, es que puede evaluar el cambio en la calidad de vida que tienen los pacientes con el uso del tratamiento en un tiempo determinado⁽³²⁾. También se desarrolló el cuestionario de calidad de vida para AEH por deficiencia del C1Inh (HAE-QoL) que evalúa los síntomas durante los últimos 6 meses, la cual es la herramienta más específica para la enfermedad⁽³³⁾. Estas herramientas son importantes para conocer la CVRS de manera específica, sin embargo, en nuestra población dichos cuestionarios no se han validado por lo cual es necesario el uso de escalas genéricas de calidad de vida para evaluar a nuestra población.

En el contexto del AEH, incluso si la sintomatología es leve o ausente, es importante utilizar instrumentos de evaluación de calidad de vida para medir la respuesta al tratamiento, sobre todo porque esta condición es potencialmente mortal y el retraso diagnóstico es largo, afectando significativamente la CVRS por falta de tratamiento y crisis recurrentes⁽³⁴⁾. Lo cual se ha relacionado de manera significativa con un deterioro de la salud mental y física, con un incremento en la puntuación de sintomatología depresiva y efectos sociales en comparación con una población sana.⁽³⁵⁻³⁷⁾

Una encuesta multinacional que evaluó la carga de la enfermedad en 242 pacientes con AEH de diferentes países reveló que la ansiedad y la depresión moderadas-graves estaba presente en el 38,0% y el 17,4 % de los pacientes, respectivamente, y la gravedad de la ansiedad y la depresión se asoció con una peor calidad de vida, salud mental y productividad.⁽³⁸⁾

Debido a la pandemia que se ha vivido recientemente y su impacto en la salud mental en diversas enfermedades, se ha buscado evaluar la relación de CVRS con el periodo de cuarentena por la COVID (Coronavirus Disease). Un estudio que evaluó los efectos de la ansiedad, depresión y estrés relacionados con la pandemia en la actividad de la enfermedad de 139 pacientes con AEH durante el período de cuarentena y el retorno al período normal. Se concluyó que las medidas de restricción durante el brote de COVID-19 causaron un aumento en el número de ataques en relación con la ansiedad, la depresión, el estrés y el miedo a la COVID.⁽³⁹⁾ Por ello se concluye que el componente

emocional es un factor precipitante clave de la enfermedad, volviéndose un ciclo constante de preocupación, ansiedad, miedo y depresión que desencadenan más ataques y afecta directamente la CVRS.

Se requieren instrumentos psicométricos para detectar y evaluar la presencia de ansiedad de forma rápida, válida y fiable durante la consulta externa de pacientes con AEH. Después de una extensa revisión, Piotrowski ⁽⁴⁰⁾ concluyó que la escala auto-aplicada más utilizada a nivel mundial es el inventario de ansiedad de Beck ⁽⁴¹⁾, con sus siglas en inglés BAI (Beck Anxiety Inventory), que mide de manera auto informada el grado de ansiedad. Está diseñada para medir los síntomas de ansiedad menos compartidos con los de la depresión; en particular, los relativos a los trastornos de angustia o pánico y ansiedad generalizada, de acuerdo con los criterios sintomáticos que se describen en el DSM-V ⁽⁴²⁾ para su diagnóstico.

El cuestionario está constituido por 21 ítems, cada uno de los cuales presenta un signo o síntoma y el evaluado debe señalar entre cuatro opciones (Nada, ligera, moderada y severamente, en escala 0, 1, 2, 3 respectivamente) su presencia durante la última semana, incluyendo el día de la evaluación. El puntaje se obtiene con la sumatoria de los 21 ítems, cada ítem se evalúa en una escala de 0-4 puntos. La puntuación total se calcula mediante la suma de todos los puntos, pudiendo oscilar entre 0 y 63 puntos: ansiedad mínima (0-5), leve (6-15), moderada (16-30) y severa (31-63). El puntaje máximo es de 63. (Ver anexo C). ⁽⁴³⁾ Este instrumento puede aplicarse a personas pertenecientes a poblaciones clínicas, y también a la población general, adultas y adolescentes (de 13 años o más). En el año 2001 fue validado en México por Jurado y colaboradores ⁽⁴⁴⁾ para ser usado en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

El AEH es una enfermedad de baja prevalencia, pero potencialmente mortal. En México no contamos con un estudio epidemiológico que muestre el número real de pacientes con este padecimiento, lo reportado han sido aproximaciones de sociedades de pacientes.

Varios factores afectan su identificación oportuna: su baja presentación y, por ende, su poca difusión e inaccesibilidad a las pruebas diagnósticas.

Durante el retraso diagnóstico, los pacientes sufren de ataques recurrentes de angioedema, algunos que limitan la función, su reintegración a sus actividades laborales y/o escolares o bien, los condicionan a hospitalización por cirugías innecesarias por dolor abdominal recurrente sin causa aparente o la muerte en aquellos con ataques graves (edema laríngeo), éstos últimos fallecen sin un diagnóstico confirmatorio, afectando a sus descendientes quienes también posiblemente padezcan de la enfermedad.

La evaluación de la CVRS y ansiedad es particularmente importante y útil en estos pacientes ya que es una enfermedad crónica, limitante y mortal. Además, su imprevisibilidad de presentación, la afectación de la percepción física y la naturaleza potencialmente mortal de los ataques condiciona que los pacientes estén limitados funcional y socialmente además de generarles ansiedad. Por otra parte, uno de los desencadenantes de ataques de angioedema es el estrés y la ansiedad creando un círculo vicioso que afecta la CVRS por falta de control de la enfermedad.

Con este estudio se ofrece una visión general y valiosa de la CVRS y ansiedad de los pacientes con AEH con el fin de mejorar el manejo clínico de esta patología, que deben incluir una atención clínica integral para abordar la salud psicosocial, además apoya una visión holística de la enfermedad, que nos permitirá conocer los aspectos de su vida cotidiana que se ven limitados por sus síntomas y buscar estrategias para optimizar la CVRS en estos pacientes y disminuir el número de ataques y/o crisis de angioedema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección de la CVRS y ansiedad es particularmente importante y útil en los pacientes con AEH, ya que es un trastorno caracterizado por angioedema de aparición repentina, mediado por un potente vasodilatador que no responde a antihistamínicos, esteroides y/o epinefrina, algunos ataques puedan ser mortales por falta de diagnóstico y tratamiento de primera línea.

El 90% de los pacientes se manifiestan con dolores abdominales intensos, que pueden requerir evaluación por urgencias médicas, cirugías innecesarias e incapacidades, angioedema periférico, facial y/o genital que afectan su descanso, su percepción física, les ocasiona vergüenza y miedo inminente por fallecer ante otro ataque de angioedema, llevando así a los pacientes a episodios recurrentes de estrés y ansiedad. Además, estos factores afectan su CVRS de estos pacientes, misma que suele limitar el control de la enfermedad.

En la actualidad cada vez hay un mayor interés en tratar de comprender mejor la carga de la enfermedad en pacientes con AEH, a pesar de los retos en su conocimiento, principalmente en la comprensión integral, que incluye las cargas tanto económicas, como biopsicosociales y su impacto en la calidad de vida desde la perspectiva del propio paciente.

Aunque no hay un cuestionario específico para medición de CVRS en pacientes con AEH validado en nuestro país, existen herramientas genéricas que nos permiten hacer comparaciones del estado de salud entre individuos de la población general o pacientes con diversas afecciones, por lo que mediante la aplicación de estas escalas se nos permite obtener una idea inicial sobre la carga psicosocial y su impacto en la calidad de vida relacionado con la salud. Y con esto, identificar los aspectos sobre los que se puede incidir para mejorar la atención integral de los pacientes, incluyendo el aspecto psicológico como la presentación de ansiedad que puede ser evaluada por otro instrumento genérico como el cuestionario de Beck.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la CVRS y ansiedad en pacientes con AEH en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVOS

Objetivo general:

1.- Conocer la CVRS y ansiedad en pacientes con AEH evaluada por el cuestionario SF-36 e Inventario de ansiedad de Beck en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

1. Describir características demográficas de la población de estudio.
2. Conocer la frecuencia de ataques agudos en la población de estudio.
3. Conocer el número de hospitalizaciones por ataques de angioedema.

HIPÓTESIS

Ho: No existe afectación de la CVRS ni ansiedad en los pacientes con AEH del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Ha: Existe afectación de la CVRS y ansiedad en los pacientes con AEH del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO:

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio transversal, descriptivo y unicéntrico.

MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se aplicaron cuestionario SF-36 e Inventario de ansiedad de Beck.

UNIVERSO:

Todos los pacientes de la Clínica de AEH del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se incluyeron a todos los pacientes de la clínica de AEH.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de AEH de acuerdo con criterios clínicos como historial de hinchazón recurrente de la piel (extremidades, cara, genitales), ataques gastrointestinales (dolor abdominal), y/o edema laríngeo. Antecedentes familiares positivos, aparición de síntomas en la infancia/adolescencia, falta de respuesta a antihistamínicos y datos de laboratorio mediante medición de los niveles séricos/plasma de la función C1-INH, la proteína C1-INH y C4 ⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾ de la clínica de AEH del servicio de Alergia e inmunología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico confirmado de AEH.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes que hayan aceptado y firmado consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no hayan aceptado el consentimiento informado.

Pacientes con alguna discapacidad física o mental que les impidiera contestar los cuestionarios.

Criterios de eliminación:

Pacientes que no completaran adecuadamente el llenado de los cuestionarios.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables Dependientes

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Ansiedad	Preocupación excesiva, persistente y que las personas tienen dificultad para controlar, sobre diversos acontecimientos o actividades y que se asocian a tres o más síntomas de sobreactivación fisiológica. ⁽⁴²⁾	Inventario de ansiedad de Beck ⁽⁴⁴⁾ . A mayor puntuación es mayor el grado de ansiedad. Escala de 0 a 63 puntos: ansiedad mínima (0-5), leve (6-15), moderada (16-30) y severa (31-63).	Cuantitativa	Discontinua Discreta	Puntos
Calidad de vida	Percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. ⁽²⁶⁾	Cuestionario SF-36 ⁽²⁷⁾ A mayor puntuación mejor es el estado de salud. 0: peor estado de salud 100: mejor estado de salud.	Cuantitativa	Discontinua Discreta	Puntos

Variables Independientes

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	El sexo son las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer ⁽⁵⁰⁾ .	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino Otro

Edad	Número de años cumplidos al momento de la inclusión al estudio ⁽⁵¹⁾ .	Número de años cumplidos al interrogatorio.	Cuantitativa	Discreta	Años
Actividad Laboral	Actividad coordinada del ser humano, orientada hacia una finalidad específica, que es la producción de bienes y servicios que tengan una utilidad social ⁽⁵²⁾ .	Actividad por la cual reciba una remuneración monetaria.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Índice de Masa Corporal	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos ⁽⁵³⁾ .	Relación entre peso y talla.	Cuantitativa	Continua	kg/m ²
Comorbilidades	Presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista ⁽⁵⁴⁾ .	Enfermedades diagnosticadas por otras especialidades.	Cualitativa	Politómica	1. Diabetes Mellitus 2. Hipertensión Arterial Sistémica 3. Asma 4. Dermatitis atópica 5. Rinitis Alérgica 6. Neoplasia 7. Trastornos tiroideos 8. Neumopatía 9. Nefropatía 10. Otros
Cirugías abdominales previas	Remoción quirúrgica de una masa o realización de procedimientos a través de una incisión abdominal ⁽⁵⁴⁾ .	Procedimiento quirúrgicos abdominales a los cuales se haya sometido.	Cualitativa	Dicotómica	Si No

Años de retraso diagnóstico	Tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento. (55)	Años durante los cuales vivió sin diagnóstico de AEH	Cuantitativa	Discreta	Años
Tratamiento a demanda	Medicamentos que controlan un evento (22).	Tratamiento usado para ataques de angioedema.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Número de ataques de angioedema	Episodio recurrente y transitorio de hinchazón cutánea, dolor abdominal o edema laríngeo (22).	Número de episodios de edema de alguna parte del cuerpo.	Cuantitativa	Discreta	1-100
Localización del ataque de angioedema	Lugar de afectación del episodio recurrente y transitorio de hinchazón cutánea, dolor abdominal o edema laríngeo (22).	Parte del cuerpo humano que sufra de algún episodio de angioedema.	Cualitativa	Politómica	1. Cara 2. Vía respiratoria 3. Extremidades 4. Gastrointestinal 5. Genital 6. Otra

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Descripción general del estudio:

Se identificó a los pacientes con AHE de la Clínica de AHE del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los cuales acudieron a consulta de manera programada a su cita de seguimiento, se realizó toma de signos vitales completos y se pasaron a consultorio para recibir su consulta de manera habitual, en esta se les invitó a participar en este estudio explicándoles de manera sencilla, clara y precisa los objetivos, beneficios y riesgos de participar en el estudio, se brindó atención de dudas y en caso de que el paciente aceptar participar, se recabó el

consentimiento informado por un tercero para evitar sesgo de interferencia, posteriormente se proporcionaron los dos cuestionarios (SF-36 y BAI) para su llenado, el cual no llevó más de 10 minutos responderlos. La información obtenida se transfirió a una hoja de recolección de datos (Anexo B). Dichos documentos fueron archivados con un folio de identificación de cada paciente y posteriormente se transfirieron a una base de datos electrónica con la cual se llevó a cabo el análisis estadístico.

ANÁLISIS DE DATOS:

Análisis estadístico:

El análisis de datos se realizó utilizando el software estadístico SPSS (Versión 28.0; IBM, Armonk, NY). Se usaron estadísticas descriptivas para resumir las características clínicas y demográficas continuas y los resultados de interés.

El tipo de distribución fue calculado mediante prueba de normalidad, prueba de Shapiro Will por ser menos de 50 pacientes. Se usó para variables cuantitativas de libre distribución mediana y rangos. Para las cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes.

FACTIBILIDAD, ASPECTOS ÉTICOS Y RECURSOS

FACTIBILIDAD:

Este estudio fue factible ya que se contó con la infraestructura, así como los recursos necesarios que se emplean en el proceso asistencial de estos pacientes, además, no se realizaron acciones que cambiaran o modificaran la evolución de los pacientes. No se requirió de financiamiento para su realización.

ASPECTOS ÉTICOS:

El presente protocolo de estudio se sometió a evaluación por los Comités de Ética en Investigación y Local de Investigación en Salud N.º 3601, con sede en Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Ciudad de México.

A. Este estudio considera los aspectos éticos en la declaración de Helsinki ⁽⁵⁷⁾ , en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

B. Este estudio considera también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) ⁽⁵⁸⁾ que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

1. Respeto por las personas.

Apegándose al protocolo actual, se incluyeron dentro del estudio únicamente a aquellos pacientes que de manera voluntaria, decidieron formar parte del estudio, esto determinado mediante la firma de consentimiento informado. Esta firma del consentimiento informado fue obtenida por un médico distinto al médico tratante, para evitar sesgos de selección.

2. Beneficencia.

La información fue manejada de manera confidencial solo por los investigadores, se cuidó el bienestar del paciente sobre el interés de la ciencia apegándose al concepto de beneficencia, haciendo una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios con base en el conocimiento científico y valorando la probabilidad razonable de un beneficio a la población estudiada como brindarles atención especializada a aquellos que aceptaron por médico psiquiatra o psicólogo tras encontrarse alguna alteración en los resultados de los cuestionarios. La información recabada servirá para permitir proponer estrategias para mejorar la calidad de la atención de los pacientes y su manejo multidisciplinario, fue manejada con fines de investigación, sin poner en riesgo la identidad de los pacientes y no se brindó remuneración económica por participar en el estudio. Se garantizó la privacidad de la información obtenida, misma que fué utilizada con fines estadísticos y de investigación.

3. Justicia.

La selección de los pacientes se realizó a partir de la población referida con diagnóstico de Angioedema Hereditario, sin distinción de género, clase, raza o etnia. Esta investigación no recibió apoyo de fondos públicos, por lo que los beneficios de la investigación fueron en favor de todos aquellos pacientes que aceptaron participar en el estudio.

C. En este estudio se consideró además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud:

Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos:

o Capítulo I (Disposiciones comunes).

ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

En lo que respecta al riesgo de la investigación (artículo 17), el presente estudio se clasifica en la siguiente categoría:

II. Investigación con riesgo mínimo: Como parte del estudio se emplearon cuestionarios psicológicos de diagnóstico, los cuales plantean preguntas personales que pueden resultar incómodas para los participantes, generar discomfort, tristeza o ansiedad, así como la medición de peso y talla la cual consiste en medir la estatura por medio de estadiómetro y peso mediante una báscula, los cuales pudieran resultar incómodos para el paciente, por lo que se requirió la firma de consentimiento informado.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: No se requirió de financiamiento para su realización.

RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Resultados

Se incluyeron siete pacientes en el estudio. De los cuales en su mayoría eran mujeres (53,50 %), edad de entre 20 y 82 años de edad, mediana de 43 población masculina y 48 población femenina, en su mayoría realizando algún tipo de actividad laboral (71 %). La principal Comorbilidad fue el sobrepeso (85,71 %), se encontraron además pacientes con asma, rinitis, hipertensión arterial, trastornos tiroides y cáncer renal.

La mayoría (71%) presentó al menos un ataque durante el último mes con predominio de localización en extremidades (42,85%), seguido de localización gastrointestinal y en vía respiratoria (28,57%); de todos los pacientes los que contaban con antecedentes quirúrgicos abdominales (42,85%). Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada	
Edad (años) b	43 (20-82)
Sexo	
Femenino a	4 (53,50%)
Masculino a	3 (42,85%)
Tipo de AHE	
Tipo 1 a	7 (100%)
Tipo 2 a	0
Sobrepeso a	6 (85,71%)
Actividad laboral a	5 (71%)
Tiempo de evolución (años) b	5 (1-34)
Antecedente de cirugías abdominales a	3 (42,85%)
Número de ataques por mes b	1 (0-4)
Presencia de ataques de angioedema por localización (Último mes)	
Facial/cuello a	1 (14,28%)

Via respiratoria a	2 (28,57%)
Extremidades a	3 (42,85%)
Gastrointestinal a	2 (28,57%)
Genital	0
Hospitalizaciones (Último mes)	0
AEH Angioedema Hereditario	
a n (%)	
b mediana, rango	

No hubo necesidad de hospitalización alguna debido a ataques de angioedema durante el último mes. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento a demanda.

En relación a las alteraciones psiquiátricas en cuanto al test de ansiedad de Beck mostró que la población en general presentaba ansiedad leve, media de 15.14. Tabla 2. Solo un paciente presentó ansiedad severa con un puntaje de 46. No se encontró relación significativa entre la puntuación del test BAI y el género.

Tabla 2. Resultados generales test BAI y SF-36	
BAI	SF-36
15.14	51,74
BAI. Inventario de ansiedad de Beck	
SF-36. 36-Item Short Form Survey	

En cuanto a la calidad de vida el SF-36 demostró que la mayoría de los pacientes (85,71%) tuvieron una puntuación inferior a 70 (media de 51,74). Tabla 2.

El rango de las ocho subescalas se encontró entre 37,14 y 70,71. Las puntuaciones medias del componente físico (función física, salud general, dolor, aspectos físicos) fueron 55,92 y del componente mental (salud mental, vitalidad, función social, bienestar emocional) fueron de 47,69. Tabla 3.

Tabla 3. Puntaje test BAI y SF-36 por paciente			
Paciente	BAI	SF-36	
		Salud física	Salud mental
Paciente 1	46	25,5	25,5
Paciente 2	27	17,75	25,4
Paciente 3	18	70	47,07
Paciente 4	0	69,75	75,12
Paciente 5	5	68,75	69,37
Paciente 6	0	79,25	35,62
Paciente 7	10	60,5	55,75
BAI. Inventario de ansiedad de Beck	ansiedad mínima (0-5), leve (6-15), moderada (16-30) y severa (31-63)		
SF-36. 36-Item Short Form Survey			

Hubo un deterioro significativo en la subescala de Salud General de los pacientes, seguida por las subescalas de Vitalidad y Salud Mental.

La percepción general de la salud respecto al año anterior fue mejor al momento de la realización del cuestionario.

Se encontró un predominio en el deterioro de la subescala de Salud General en la población Masculina en comparación con la Femenina y predominio de deterioro en las Subescalas de Vitalidad y Salud Mental en la población Femenina en comparación con la Masculina. Las mejores puntuaciones de SF-36 se encontraron en la subescala de Función física.

Se evidenció un mayor número de comorbilidades asociadas al paciente con un puntaje más bajo en SF-36 lo que probablemente pueda estar influenciando en estos resultados y asociado a una pobre calidad de vida. Los pacientes con mayor deterioro en ambos test (BAI y SF-36) fueron los que presentan mayor data desde el diagnóstico de su enfermedad.

Discusión

El angioedema hereditario es una afección poco común pero grave y limitante para los pacientes que la padecen lo que conlleva a deterioro de su calidad de vida.

Existen pocos estudios que evalúen la calidad de vida en pacientes con AEH y en México no se ha realizado ningún estudio de este tipo, ni la evaluación comitante de ansiedad presentada por la enfermedad.

En este estudio, los pacientes de la Clínica de Angioedema Hereditario del Centro Médico Nacional Siglo XXI mostraron una calidad de vida deteriorada, así como un nivel de ansiedad leve en general, medidas por el SF-36 estandarizado y el BAI respectivamente, los rubros mayormente afectados se evidenciaron en las subescalas de Salud General, Vitalidad y Salud Mental.

En la evaluación del estado de salud general en comparación con el año anterior la mayoría de los pacientes (57.14 %) reportaron tener mejoría del estado de salud general respecto al año anterior lo cual puede deberse al uso de medicamento de rescate.

Al igual que lo reportado por otros estudios ^(30, 37, 56) las subescalas con valores medios más afectadas fueron Salud General (37,14) y Vitalidad (43,57), en nuestra población además se encontró puntuación baja para la subescala de Salud Mental (47,28).

En la evaluación general el Componente Mental presentó mayor deterioro respecto al Componente Físico de los pacientes. Al realizar el Test de Ansiedad de Beck se encontró que los pacientes presentaban en su mayoría un nivel de ansiedad Leve lo que pudiera deberse a otras patologías psiquiátricas asociadas y no sólo a ansiedad, por lo que se decidió la canalización de estos pacientes al servicio de Psiquiatría para una mayor evaluación y seguimiento.

El SF-36 puede ser una herramienta de gran utilidad para la evaluación de la CVRS en nuestros pacientes y brindarnos una idea general de cómo se encuentran, sin embargo se necesita una población de estudio mayor para ampliar la información acerca de las características de dichos pacientes.

Las principales limitaciones del estudio incluyen que este estudio fue realizado en un centro médico nacional, lo que significa que los pacientes pueden tener una enfermedad más grave y tener una calidad de vida más baja que otros pacientes.

No se empleó el cuestionario específico HAE-QoL debido a que este no ha sido validado en México.

Pese a que el AEH es una enfermedad con baja prevalencia el tamaño de muestra es muy pequeño por lo que los datos encontrados a pesar de tener similitud con otros estudios internacionales no tienen relevancia estadística. Por lo que se requiere la realización de un estudio multicéntrico que permita evaluar las diferencias entre grupos, como en aquellos que usen tratamiento a largo plazo, evaluar de acuerdo a número de ataques presentados o por años de diagnóstico de la enfermedad.

Conclusión

Los resultados encontrados en este estudio demuestran que la mayoría de nuestros pacientes presentan deterioro en la calidad de vida demostrado mediante SF-36.

Dichos resultados ofrecen información valiosa sobre la carga psicosocial de los pacientes con AEH y con el potencial de mejorar el manejo clínico de forma multidisciplinaria.

Con esto se pretende impactar de manera positiva en la calidad de vida del paciente mediante educación acerca de su enfermedad y concientización sobre la importancia de la salud emocional, lo cual a su vez conlleva a disminuir la ansiedad o miedo generado por un nuevo evento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milton, J. L. On giant urticaria. *Edinb Med J.* 1876; 22(6): 513-526.
2. Quincke H;. RH. Concerning the acute localized oedema of the skin. En: *Classic Descriptions of Disease.* Springfield, Ill.: Charles C Thomas; 1882. p. 624–5.
3. Osler W. HEREDITARY ANGIO-NEUROTIC ŒDEMA. *Am J Med Sci.* 1888;95(4):362–7.
4. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: From quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):121–39.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961–90.
6. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S03–7.
7. Lumry WR, Settupane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S08-S13.
8. de Diputados C. 4755 - Angioedema Hereditario, enfermedad catastrófica desconocida para médicos y quienes la padecen / 03 / Diciembre / 2014 / Boletines / Comunicación / Inicio - Camara de Diputados [Internet]. Gob.mx. [citado el 21 de diciembre de 2022]. Disponible en:<http://www5.diputados.gob.mx/index.php/esl/Comunicacion/Boletines/2014/Diciembre/03/4755-Angioedema-Hereditario-enfermedad-catastrofica-desconocida-para-medicos-y-quienes-la-padecen>
9. Maas C, Lopez-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol Immunol.* 2019;112:378-386.
10. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis.* 2020;7(1):75–83.
11. Zheng R, Zhang Y, Zhang K, Yuan Y, Jia S, Liu J. The complement system, aging, and aging-related diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8689.
12. Scharz ND, Tenner AJ. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):354.
13. De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The vascular endothelium and coagulation: Homeostasis, disease, and treatment, with a focus on the Von Willebrand factor and factors VIII and V. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8283.
14. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood.* 2018;131(17):1903–9.

15. Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network. *J Cell Commun Signal*. 2022;16(2):301–10.
16. Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, Karpman D. Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(7):411–28.
17. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
18. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136–48.
19. Zuraw BL; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1491-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.034. PMID: 23726531.
20. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Silva C. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics*. 2018;73.
21. Jindal AK, Bishnoi A, Dogra S. Hereditary angioedema: Diagnostic algorithm and current treatment concepts. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):796–804.
22. Caballero T. Treatment of hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):1–16.
23. Calman K. Quality of life in cancer patients-an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984;10:124–7.
24. Patrick D, Erickson P. Health Policy, Quality of Life: Health Care Evaluation and Resource Allocation. New York: Oxford University Press; 1993.
25. Szabo S. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument. En *Quality of Life and Pharmaco-economics in Clinical Trials*. Clinical Trials Spilker, B. 1996;355–62.
26. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019;28(10):2641–50.
27. Sánchez R, García M, Martínez B. Encuesta de salud SF-36: validación en tres contextos culturales de México. *Rev Iberoam Diagn Eval - Aval Psicol*. 2017;45(3):5–16.

28. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–83.
29. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit [Internet]*. 2005;19(2):135–50.
30. Jindal NL, Harniman E, Prior N, Perez-Fernandez E, Caballero T, Betschel S. Hereditary angioedema: health-related quality of life in Canadian patients as measured by the SF-36. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13(1):4.
31. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289–98.
32. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203–9.
33. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):82.
34. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):40.
35. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407–14.
36. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol*. 2009;19(2):147–51.
37. Gomide MACMS, Toledo E, Valle SOR, Campos RA, França AT, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(1):81–3.
38. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021 Feb 18;16(1).

39. Eyice Karabacak D, Demir S, Yeğit OO, Can A, Terzioğlu K, Ünal D, et al. Impact of anxiety, stress and depression related to COVID-19 pandemic on the course of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy*. 2021;76(8):2535–43.
40. Piotrowski C. The status of the Beck inventories (BDI, BAI) in psychology training and practice: A major shift in clinical acceptance. *J Appl Biobehav Res*. 2018;23(3):e12112.
41. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893–7.
42. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV: Review: Major depressive disorder in DSM-5. *Depress Anxiety*. 2014;31(6):459–71.
43. Padrós Blázquez F, Montoya Pérez KS, Bravo Calderón MA, Martínez Medina MP. Propiedades psicométricas del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI, Beck Anxiety Inventory) en población general de México. *Ansiedad estrés*. 2020;26(2–3):181–7.
44. Robles R, Varela R, Jurado S. Versión Mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*. 2001;18(2):211–8.
45. R.J. Nowicki, E. Grubska-Suchanek, G. Porebski, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the polish dermatological society (PTD) and polish society of allergology (PTA). *Postepy Dermatol Alergol*, 37 (4) (2020), pp. 445-451
46. Y. Karim, H. Griffiths, S. Deacock. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*, 57 (2) (2004), pp. 213-214
47. M.D. Tarzi, A. Hickey, T. Forster, M. Mohammadi, H.J. Longhurst. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*, 149 (3) (2007), pp. 513-516
48. I.G. Wagenaar-Bos, C. Drouet, E. Aygoren-Pursun, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*, 338 (1-2) (2008), pp. 14-20
49. A. Aabom, A. Bygum, C. Koch. Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*, 50 (15) (2017), pp. 816-821
50. La salud sexual y su relación con la salud reproductiva: un enfoque operativo [Internet]. Who.int. [citado el 21 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274656/9789243512884-spa.pdf>.

51. Verdugo MF. El proceso de maduración biológica y el rendimiento deportivo. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(6):383–5.
52. Neffa JC. Actividad, trabajo y empleo: algunas reflexiones sobre un tema en debate. *Orientación y Sociedad.* 1999;1(1):127-162
53. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [citado el 21 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
54. Blanco M, Shunchao K, Xueqing L. La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna. *Rev haban cienc méd.* 2017;16(1): 12-24.
55. Seminario A. Archivos de bronconeumología: Organo oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Archivos de bronconeumología: Organo oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), ISSN 0300-2896. 57:440–2.
56. 57. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14–8.
58. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):4–13.

ANEXOS

ANEXO A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de
investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	Calidad de vida relacionada con la salud y ansiedad en pacientes con Angioedema Hereditario
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Ciudad de México, (dd/mm/aa)
Número de registro institucional:	Pendiente asignación.
Justificación y objetivo del estudio:	Lo invitamos a participar en este proyecto de investigación que tiene como finalidad identificar qué tanto afecta su angioedema a su calidad de vida y si esta le provoca ansiedad.
Procedimientos:	En caso de que usted decida participar, responderá dos cuestionarios. El primero es sobre calidad de vida, en el que usted responderá 36 preguntas relacionadas a actividades de su vida diaria. El segundo cuestionario es para identificar ansiedad asociada al angioedema, este cuestionario cuenta con 21 preguntas sencillas sobre síntomas sugestivos de ansiedad como: ¿Con qué frecuencia se sintió calmado y tranquilo? ¿Cuánto le ha afectado en la última semana el sentirse inquieto, inseguro?. En general ambos cuestionarios se responderán en 20 a 30 minutos.
Posibles riesgos y molestias:	Esta investigación se considera de riesgo mínimo ya que podría generar molestia al contestar los cuestionarios, ya que podría experimentar tristeza, incomodidad, estrés o ansiedad. Así como incomodidad al tomar peso y talla. Además de dedicarnos unos minutos para contestar algunas preguntas.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá ningún pago por su participación, sin embargo, si los resultados de las evaluaciones indican que usted presenta síntomas de ansiedad, si usted acepta será canalizado al servicio de Psicología o Psiquiatría para recibir apoyo psicológico. Los resultados obtenidos y su análisis serán importantes para ampliar el conocimiento de su enfermedad, ya que con esta información podemos ayudar a usted y a otros pacientes que se vean afectados en su calidad de vida o padezcan ansiedad a recibir atención multidisciplinaria y mejorar la atención clínica.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al concluir este proyecto de investigación y conocer los resultados que de él se desprendan, es posible que difundamos dichos datos de manera general en foros o reuniones médicas con fines científicos, manteniendo siempre la confidencialidad de sus datos, nunca serán publicados nombres o algún dato como número de seguridad social, con el cual pueda usted ser identificado. La información de la evolución de su enfermedad y tratamiento continuarán a cargo de su médico tratante.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento, aun cuando inicialmente haya aceptado, sin que esto afecte la atención y el tratamiento que usted recibe en este hospital.
Privacidad y confidencialidad:	Toda la información que obtengamos acerca de Usted será de uso confidencial sin proporcionar datos personales, los datos que lo identifican serán resguardados por los investigadores, asignando un número de identificación alfanumérico en lugar de su nombre, teniendo como prioridad mantener la privacidad de la información que obtengamos en su expediente clínico. Al concluir la investigación y conocer los resultados del análisis, es posible que difundamos dichos datos en foros o reuniones médicas con fines científicos, que como se comentó previamente siempre mantendrán la confidencialidad de sus datos, y la presentación de éstos siempre se harán en forma general y no particularmente de un paciente.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez. Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Correo electrónico: diana.herrerass@imss.gob.mx, teléfono: 556276900, extensión 21546.

Colaboradores: Dra. Maricruz Jasso Rangel. Médico residente de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Correo electrónico: mry.jasso@gmail.com. Teléfono: 556276900, extensión 21546.
 Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos. Médico especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Médico No Familiar del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Correo electrónico: dra.patyoofarrill@gmail.com, teléfono: 556276900, extensión 21546.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

ANEXO B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI						
Calidad de vida relacionada con la salud y Ansiedad en pacientes con Angioedema Hereditario						
NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL:						
EDAD:						
SEXO:					FOLIO:	
Actividad Laboral:	Si	No				
Índice de Masa Corporal:						
Comorbilidades:	Diabetes Mellitus	Hipertensión Arterial Sistémica	Rinitis Alérgica	Asma	Dermatitis atópica	Neoplasia

	Trastornos tiroideos	Neumopatía	Nefropatía	Neuropatía	Otros	
Antecedente de Cirugías abdominales:	Si	No				
Tipo de Angioedema Hereditario:	Tipo I	Tipo II				
Año de Diagnóstico:						
Tratamiento profiláctico:	Si	No				
Tratamiento a demanda:	Si	No				
Puntaje BAI:						
Puntaje SF-36:						
Número de ataques:						
Localización de ataque:	Cara	Vía respiratoria	Extremidades	Gastrointestinal	Genital	Otra

ANEXO C. INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK (BAI) (44)

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)

	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1 Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11 Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21 Con sudores, fríos o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO D. CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 (27)

Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> ¹ Excelente	<input type="checkbox"/> ² Muy buena	<input type="checkbox"/> ³ Buena	<input type="checkbox"/> ⁴ Regular	<input type="checkbox"/> ⁵ Mala
--	--	--	--	---

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ¹	Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ²	Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> ³	Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁴	Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁵
--	---	--	--	---

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Gracias por contestar a estas preguntas