

Características clínicas y sociodemográficas de la población con diagnóstico de angioedema, atendida en un centro de referencia en Medellín-Colombia; periodo 2013-2018.

Clinical and sociodemographic characteristics of the population with diagnosis of angioedema, attended in a reference center in Medellín-Colombia; period 2013-2018.

Autores

Fernando Stiven Fuentes Abreu ¹, Jaime Andrés Sosa Moreno ¹, Catalina María Gómez Henao ², Víctor Daniel Calvo Betancur ², Libia Susana Díez Zuluaga ², Ricardo Cardona Villa ².

Correspondencia: Jaime Andrés Sosa Moreno, email: jaimexts@gmail.com

Resumen

Antecedentes: el angioedema comprendido como enfermedad mas no como síntoma, tiene unas características particulares y unos subtipos definidos. En Colombia no hay descripciones de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con angioedema.

Objetivo: describir las características clínicas y sociodemográficas de la población con diagnóstico de angioedema, atendida en un centro de referencia en Medellín-Colombia; periodo 2013-2018

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo tipo retrospectivo en pacientes atendidos en la IPS Universitaria, en Medellín, Colombia.

Resultados: se recolectaron 3744 historias clínicas; de las cuales 309 correspondían a pacientes con diagnóstico de angioedema. La distribución univariada y bivariada de las diferentes características sociodemográficas y clínicas se describen en este artículo (aspectos sociodemográfico; características clínicas, paraclínicas y

¹ Residentes de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia

² Grupo de Alergología Clínica y Experimental, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia

terapéuticas en los pacientes con angioedema; frecuencia de presentación del angioedema en la población de estudio; distribución de los aspectos sociodemográficos, clínicos y terapéuticos teniendo en cuenta la clasificación de los diferentes subtipos de angioedema; relación de los datos sociodemográficos y clínicos con el angioedema histaminérgico)

Conclusiones: el conocimiento de las características propias de una enfermedad en poblaciones específicas permite dirigir las políticas de salud pública para disminuir el impacto de las enfermedades, adicionalmente permite adquirir conocimiento para generar nuevas propuestas de investigación.

Palabras clave

Angioedema, angioedema hereditario, angioedema adquirido, angioedema histaminérgico.

Introducción

El angioedema es una entidad clínica definida como un edema auto limitado que se localiza en el tejido celular subcutáneo de la piel y las mucosas, con duración variable de horas a varios días. El mecanismo fisiopatológico subyacente es amplio y puede involucrar mediadores de mastocitos, bradisinina, complemento, o factores de la coagulación, así como un grupo de mutaciones asociadas a esta entidad; dando paso a la identificación de cuatro tipos de angioedema adquirido (por deficiencia de C1 inhibidor (C1-INH), el relacionado con el consumo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), histaminérgico, idiopático y no histaminérgico y tres tipos de angioedema hereditario (AEH) (deficiencia genética de C1-INH, C1-INH normal con mutaciones conocidas como el factor XII y origen desconocido)(1).

Entre los ejemplos clásicos de angioedema inducido por mediadores de mastocitos, se encuentra el angioedema agudo debido a reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE), el angioedema crónico presente en la urticaria crónica espontánea (UCE) de presentación únicamente con angioedema, que corresponde al 10% de los pacientes con UCE, y el angioedema histaminérgico, que también puede ocurrir como una entidad aparte de la UCE y que se caracteriza por respuesta a los antihistamínicos, sin embargo estos dos son clínicamente indiferenciables (2). Las formas de angioedema mediadas por bradisinina incluyen angioedema inducido por iECA y AEH asociado a deficiencia de C1-INH. Otros mecanismos como el complemento, y los factores de coagulación han surgido como hipótesis para explicar otras variantes de angioedema (3).

De los tres tipos de AEH, el tipo 1 es el más común, ocurre en aproximadamente el 85% de los pacientes (4) y se caracteriza por una disminución de la producción de C1-INH. En el tipo 2, el C1-INH es detectable en cantidades normales o elevadas, pero es disfuncional, resultando en una reducción de su actividad. Por otra parte, el AEH con C1-INH normal (anteriormente llamado AEH tipo 3) es poco común y se caracteriza por estudios del complemento y C1-INH normales. Se han relacionado mutaciones genéticas específicas con el factor XII, la angiopoyetina-1 y el gen del plasminógeno, recientemente se ha descrito una posible asociación con una mutación en el gen del cininógeno 1(5), y un subgrupo con mutaciones desconocidas.

Para la clasificación de estos subtipos de angioedema previamente descritos, es necesario descartar primero causas secundarias, en ocasiones se logra con la anamnesis o el seguimiento, y en otros casos se requieren estudios de laboratorio para definir la etiología (Ej.: angioedema alérgico). En la práctica clínica algunos pacientes permanecen en un subgrupo no clasificable, debido a que no se hacen seguimientos o no se les determina a profundidad otros diagnósticos diferenciales.

La prueba de tamización para los tipos 1 y 2 es el componente C4 del complemento, que es bajo en momentos de angioedema, y durante períodos de reposo en la mayoría de los casos. Una prueba útil para diferenciar el AEH del angioedema adquirido con deficiencia de C1-INH es la proteína C1q, que es normal en el AEH y baja en el angioedema adquirido(6)

La frecuencia de presentación es variable, el AEH tiene una prevalencia de 1:50,000 personas en la población general (7) y el angioedema adquirido tiene una incidencia de presentación de por vida de aproximadamente 7.4% (8)

El angioedema repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes afectados y algunos tipos de angioedema son potencialmente fatales por el compromiso de la vía aérea (principalmente AEH); además, los pacientes con angioedema presentan una mayor comorbilidad con trastornos psiquiátricos, se ven perjudicados en el trabajo y el estudio, se afecta su productividad, y se producen altos costos directos e indirectos para los sistemas de salud (8,9).

El conocimiento de las características propias de una enfermedad en poblaciones específicas permite dirigir las políticas de salud pública para disminuir el impacto de las enfermedades, adicionalmente permite adquirir conocimiento para generar nuevas propuestas de investigación, por ende es necesario conocer estadísticas locales, ya que dada la baja incidencia de presentación y las pocas descripciones a nivel mundial, los datos acerca de las variables clínicas y sociodemográficas de la enfermedad son insuficientes. El conocimiento de los fenotipos clínicos es crucial para el correcto diagnóstico y tratamiento(6,10)

Hasta el momento no se han documentado estudios enfocados a definir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de angioedema en la población colombiana, por lo que esta descripción contribuirá a incrementar el conocimiento local de la enfermedad.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo retrospectivo.

Población de estudio:

Pacientes atendidos en la IPS Universitaria (Universidad de Antioquia), servicio de consulta externa.

Diseño Muestral:

Para el tamaño de la muestra, se tomó el total de eventos reportados de pacientes diagnosticados con angioedema, durante los años 2013-2018, los datos fueron obtenidos de los registros de historias clínicas (Sistema de historia clínica electrónica: "GHIPS"); por lo tanto, se realizó una muestra censal.

Unidad de análisis:

Registro asistencial de pacientes que consultaron desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2018 en el servicio de Alergología de la IPS Universitaria de la ciudad de Medellín, con diagnóstico de angioedema reportado en la historia clínica institucional.

Criterios de elegibilidad de historias clínicas:

- **Criterios de inclusión**

Historias clínicas que registraron los siguientes diagnósticos basados en la clasificación CIE-10: Edema angioneurótico, Defectos del sistema del complemento, Otras urticarias, Urticaria alérgica, Urticaria colinérgica, Urticaria debido al calor y al frío, Urticaria dermatográfica, Urticaria idiopática, Urticaria no especificada, Urticaria por contacto y Urticaria solar.

Se incluyeron todos estos diagnósticos debido a la confusión que puede ocurrir al momento de asignar un código a la patología por parte de los prestadores de salud, descartando aquellos pacientes en los que se describa únicamente la presencia de habones.

Se tuvo en cuenta tanto población adulta como pediátrica de ambos sexos.

- **Criterios de exclusión de historias clínicas**

Historias clínicas que tuvieron discordancia entre el diagnóstico CIE-10 y el diagnóstico anotado formalmente por el prestador de salud en el diligenciamiento de la historia clínica.

Historias clínicas de pacientes con nacionalidad diferente a la colombiana.

Historias clínicas fuera del tiempo de revisión: 1 de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2018.

Recolección de los datos y fuentes de información:

La historia clínica fue la principal fuente de información y fue obtenida del sistema GHIPS (Gestión Hospitalaria IPS), donde se almacena la información suministrada por el paciente durante su atención en la IPS Universitaria. Se hizo una revisión exhaustiva de todas las historias clínicas para verificar la concordancia de la información consignada en el diagnóstico definitivo y para sustraer la información correspondiente a los datos demográficos allí consignados.

Variables de estudio

Para hacer la delimitación de la población referente de estudio se tuvieron en cuenta ciertas variables que proporcionan ampliamente las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los participantes del estudio y que se describen en el cuadro de clasificación de variables.

Anexo 1. Cuadro de clasificación de variables

Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categoría / Unidad de medida
Edad	Edad en años del paciente en el momento del diagnóstico	Cuantitativa	De Razón	Continua
Sexo	Condición	Cualitativa	Nominal	1.Mujer

	biológica del paciente			2. Hombre 3. Otro
Escolar	Grado de escolaridad del paciente	Cualitativa	Ordinal	1.Ninguna 2.Primaria 3.Secundaria 4. Técnico 5. Pregrado 6.Posgrado
Labor	Ocupación del paciente	Cualitativa	Nominal	Abierta
Lugar	Lugar de residencia	Cualitativa	Nominal	Abierta
FC	Frecuencia cardíaca	Cuantitativa	De Razón	Continua
FR	Frecuencia respiratoria	Cuantitativa	De Razón	Continua
TAS	Tensión arterial sistólica	Cuantitativa	De Razón	Continua
TAD	Tensión arterial diastólica	Cuantitativa	De Razón	Continua
Peso	Peso en kg del paciente	Cuantitativa	De Razón	Continua
Hallazgo	Hallazgo del examen	Cualitativa	Nominal	Abierta
AngioCon s	Angioedema al momento de la consulta	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No

Localiza	Localización de angioedema	Cualitativa	Nominal	1.Extremidades 2.Labios 3.Mucosa
Estigma	Estigma de rascado	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Dermog	Dermografismo	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Xerosis	Xerosis	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Folicular	Acentuación folicular	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Habon	Habones	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
HabonLoc	Localización Habón	Cualitativa	Nominal	1.Abdomen miembros inferiores. 2.Cuello 3.Miembros superiores 4.Múltiples
Ant.Pat	Antecedentes patológicos	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
CualAntPat	Cuáles antecedentes patológicos	Cualitativa	Nominal	Abierta
Ant.Qx	Antecedentes quirúrgicos	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
CualAntQ	Cuáles	Cualitativa	Nominal	Abierta

x	antecedentes quirúrgicos			
Ant.Trans	Antecedentes transfusionales	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
CualTrans	Cuáles transfusionales	Cualitativa	Nominal	Abierta
Ant.Alerg	Antecedentes alérgicos	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
CualAlerg	Cuáles alérgicos	Cualitativa	Nominal	Abierta
Ant.Toxic	Antecedentes Toxicológicos	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Ant.Farma	Antecedentes Farmacológicos	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
CualFarma	Cuáles Farmacológicos	Cualitativa	Nominal	Abierta
Edadinicio	Edad de inicio de la enfermedad	Cuantitativa	De Razón	Continua
TiempoEnfer	Tiempo de enfermedad en meses	Cuantitativa	De Razón	Continua
Desenca	Desencadenante de crisis	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Ingresos	Número de ingresos a hospitalización	Cuantitativa	De Razón	Discreta
Tratamiento	Tratamiento	Cualitativa	Nominal	Abierta

to	angioedema			
CualTrata	Cuál tratamiento	Cualitativa	Nominal	Abierta
Leu	Leucocitos	Cuantitativa	De Razón	Continua
Linfo	Linfocitos	Cuantitativa	De Razón	Continua
Neu	Neutrófilos	Cuantitativa	De Razón	Continua
Mono	Monocitos	Cuantitativa	De Razón	Continua
Eos	Eosinófilos	Cuantitativa	De Razón	Continua
Bas	Basófilos	Cuantitativa	De Razón	Continua
Hb	Hemoglobina	Cuantitativa	De Razón	Continua
Htcro	Hematocrito	Cuantitativa	De Razón	Continua
Plaq	Plaquetas	Cuantitativa	De Razón	Continua
TSH	TSH	Cuantitativa	De Razón	Continua
T4	T4 Libre	Cuantitativa	De Razón	Continua
AntAnt	Anticuerpos Antitiroideos	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
ClasAngio o	Clasificación del Angioedema	Cualitativa	Nominal	1. Hereditario 2. Adquirido

Almacenamiento de los datos:

El estudio se llevó a cabo en la IPS Universitaria, Servicios de Salud Universidad de Antioquia, clínica de III nivel de complejidad, centro de referencia en Alergología de la ciudad de Medellín-Colombia. En primer lugar, se solicitó permiso institucional para acceder a las historias clínicas de acuerdo a la normatividad colombiana de manejo de la información, confidencialidad y uso. La información sustraída de las historias clínicas fue almacenada según los procedimientos institucionales para garantizar la

privacidad de la información dentro de la IPS Universitaria y se almacenó en los archivos de pruebas del servicio de Alergología. La custodia de la información estuvo en cabeza del investigador principal.

Instrumento de recolección de datos

Se utilizó una plantilla preestablecida por los investigadores para la recolección de datos, con aplicación estándar a todas las historias clínicas. Se construyó un instrumento sistematizado por medio de la herramienta de hoja de cálculo de Google que hace parte del soporte de la suite de Gmail con licencia de la Universidad de Antioquia. (Ver anexo 1).

Control de errores y sesgos

En el presente estudio se consideró el control de los siguientes sesgos:

Sesgo de información: este estudio fue de carácter retrospectivo, donde los investigadores no tuvieron ningún contacto en la atención de los pacientes. Se realizó la clasificación del diagnóstico de angioedema de acuerdo a las guías internacionales y de la CIE-10.

Del investigado: No se aplicó, debido a que no existió contacto con el sujeto investigado.

Del investigador: se estandarizó a los investigadores respecto al uso de herramientas tanto de la fuente de información como de la sistematización del dato, con el fin de obtener una recolección de la información de manera correcta.

La información se obtuvo de fuente secundaria (base de datos de historias clínicas de sistema GHIPS) con el fin de tomar la información definida para la investigación, se llevó a cabo la revisión del 100% de las historias clínicas por parte de los investigadores, se corrigieron los errores de digitación.

Se consideró un sesgo potencial el encontrar uso de siglas en las historias clínicas, y si bien se hallaron, se controló por medio de la realización de un listado de dichas

siglas, se determinó según el diccionario de siglas medica y fueron revisadas por los investigadores.

El sesgo de selección se controló garantizando el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, en caso de dudas con el cumplimiento de los criterios los investigadores tuvieron que estar de acuerdo con el diagnóstico de angioedema, en caso de desacuerdo se recurrió a un alergólogo para definir si se consideraba un caso.

Análisis estadísticos:

Para el análisis descriptivo de los aspectos sociodemográficos, clínicos, y paraclínicos se utilizaron frecuencias absolutas, relativas e indicadores de resumen como la mediana, desviación absoluta de la mediana, valor mínimo, valor máximo. Se estableció el criterio de normalidad de las variables cuantitativas por la prueba de Jarque Bera y el criterio de homocedasticidad entre los subtipos de angioedema con la prueba robusta de Levene 's.

Para establecer la relación de los aspectos sociodemográficos y clínicos con los subtipos de angioedema se aplicó la prueba de independencia de la razón de verosimilitud chi-cuadrado o la prueba de Kruskal-Wallis; un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Se aplicó regresión multivariada como método exploratorio para evaluar el efecto de los aspectos sociodemográficos y clínicos con el angioedema histaminérgico por medio de un modelo lineal generalizado (MLG) de regresión de Poisson con varianza robusta para ajustar la razón de proporción (RP) y sus I.C. 95% por múltiples variables.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia.

Los autores no manifiestan ningún conflicto de interés.

RESULTADOS

I. Aspectos sociodemográficos

Con la evaluación de los historiales médicos teniendo en cuenta los códigos CIE-10 correspondiente, se pudieron obtener 3744 historias clínicas; una revisión detallada de cada una de estas confirmó la presencia de 309 pacientes con diagnóstico de angioedema, de los cuales 140 tenían angioedema sin habones y 169 angioedema con habones. La distribución univariada y bivariada de las diferentes características sociodemográficas y clínicas se describen a continuación.

En los 309 pacientes seleccionados para el presente estudio, se halló un predominio del sexo femenino correspondiente al 67%, la mediana de edad al momento de la consulta fue de 44 años \pm 17, con un mínimo y un máximo de edad de 4 meses y 96 años respectivamente. Las ocupaciones más comunes entre los pacientes fueron estudiantes o profesionales universitarios, trabajadores no calificados y prestadores de servicios y vendedores; con una frecuencia de 37,7%, 23,3% y 6,4% respectivamente. El 53,7% de los pacientes vivían en el área metropolitana de Medellín y el 43,7% de ellos residían en otras zonas tanto urbanas como rurales.

Respecto al acceso al tratamiento, el 6,2% de los pacientes presentaron dificultades por parte de la aseguradora en salud.

Tabla 1. Distribución absoluta y porcentual de los aspectos sociodemográficos de los pacientes con angioedema.

Sociodemográficos		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sexo (n= 309)	Mujer	207	67,0%
	Hombre	102	33,0%

Edad en años* (n =309)		44 ± 17 [0,33; 96]	
Escolaridad (n= 309)	<i>Ninguna</i>	32	10,3%
	<i>Primaria</i>	73	23,6%
	<i>Secundaria</i>	66	21,4%
	<i>Técnica - Tecnológica</i>	32	10,4%
	<i>Profesional</i>	65	21,0%
	<i>Datos perdidos</i>	41	13,3%
Ocupación (n= 309)	<i>Estudiantes y profesionales universitarios e intelectuales</i>	116	37,7%
	<i>Trabajo no calificado</i>	72	23,3%
	<i>Prestadores de servicios y vendedores</i>	20	6,4%
	<i>Técnicos o asistentes</i>	16	5,1%
	<i>Empleados de oficina</i>	13	4,2%
	<i>Agricultores y obreros</i>	10	3,2%
	<i>Operarios/artesanos y de la industria manufacturera</i>	6	1,9%
	<i>Operadores de instalaciones de máquinas/ ensambladores</i>	2	0,6%
	<i>Fuerza pública</i>	2	0,6%
	<i>Profesional universitario</i>	1	0,3%
	<i>Servidor público</i>	1	0,3%

	<i>Pérdida de datos</i>	50	16,4%
Área de residencia (n= 309)	<i>Área metropolitana Valle de Aburrá</i>	166	53,7%
	<i>Otro lugar</i>	135	43,7%
	<i>Datos perdidos</i>	8	2,6%
Dificultad a acceso tratamiento por EPS (n= 309)	<i>Si</i>	19	6,2%
	<i>No</i>	289	93,4%
	<i>Datos perdidos</i>	1	0,4%

*Los datos se presentan en Mediana \pm Desviación absoluta mediana [valor mínimo; valor máximo]

II. Características clínicas, de laboratorio y terapéuticas en los pacientes con angioedema.

Características clínicas

La edad mediana de inicio de la enfermedad fue de 33 ± 22 años. La presencia de cualquier hallazgo positivo en el examen físico durante la evaluación por el médico estuvo presente en el 34% de las historias analizadas, estando el angioedema como signo clínico tan solo en el 3,2% de los pacientes; el 70% localizado en cara. La presencia de otros hallazgos al examen físico descritos fue: estigmas de rascado en un 2,5%, dermatografismo en 1,3%, xerosis en 10,1%, acentuación folicular en 1% y habones en 3,2%.

La urticaria estuvo presente como característica clínica en 169 pacientes (55%) de los pacientes, que presentaron habones y angioedema.

Tabla 2. Distribución absoluta y porcentual de los hallazgos clínicos de los pacientes con angioedema.

Hallazgos clínicos		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Edad de inicio de la enfermedad* (n= 131)		33 ± 22 [0.33; 87]	
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)* (n= 283)		78 ± 6 [58; 122]	
Hallazgos al examen físico (n= 309)	<i>Positivos</i>	105	34%
	<i>Negativos</i>	203	65,7%
	<i>Datos faltantes</i>	1	0,3%

Angioedema en el examen físico (n= 309)	<i>Presente</i>	10	3,2%
	<i>Ausente</i>	299	96,8%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0%
Localización del angioedema (n= 10)	<i>Extremidades</i>	2	0,6%
	<i>Labios</i>	2	0,6%
	<i>Mucosas</i>	1	0,3%
	<i>Párpados</i>	5	1,6%
	<i>Datos faltantes</i>	299	96,9%
Excoriaciones por rascado (n= 309)	<i>Presentes</i>	8	2,5%
	<i>Ausentes</i>	301	97,5%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0%
Dermografismo (n= 309)	<i>Presente</i>	4	1,3%
	<i>Ausente</i>	305	98,7%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Xerosis (n= 309)	<i>Presente</i>	32	10,1%
	<i>Ausente</i>	277	89,9%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Habones en el examen físico (n= 309)	<i>Presente</i>	10	3,2%
	<i>Ausente</i>	299	96,8%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0%
	<i>Si</i>	169	55%

Habones en el interrogatorio ** (n= 309)	<i>No</i>	140	45%
--	-----------	-----	-----

*Los datos se presentan en Mediana \pm Desviación absoluta mediana [valor mínimo; valor máximo]

**1 paciente con AEH cursaba con UCE como comorbilidad.

Características de laboratorio y terapéuticas

La mediana de eosinófilos en sangre fue de 170 ± 70 , con eosinofilia (mayor a 500 células por mm^3) en el 5,6% de los pacientes, con un mínimo y un máximo registrado de 10 a 820 células por mm^3 . De 184 pacientes en los que se registró valor de hemoglobina, 7,6% tenían anemia. De 170 pacientes en los que se registró valor de plaquetas, 2,4% tenían trombocitopenia.

Se hallaron los resultados de hormona estimulante de tiroides (TSH) en 145 pacientes, con un valor de mediana de 2,3 mUI/L (DAM=1,06). Al evaluar el examen de anticuerpos anti-tiroideos, se halló el reporte en 21 pacientes, donde el 28,6% de los pacientes reportaron un resultado elevado.

El uso de medicamentos considerados controladores se distribuyó así: antihistamínico a dosis única en 40%, antihistamínico a dosis doble en 10%, antihistamínico a dosis cuádruple en 3,3%, montelukast 4,6%, ácido tranexámico en 3,3%, terapia biológica (omalizumab) en 16,7%, C1 inhibidor concentrado en 3,3%, danazol en 16,7%, ciclosporina en 3,3% y otro inmunosupresor en 1,7%.

Las crisis de angioedema fueron abortadas con antihistamínicos de segunda generación en la mayoría de los casos, correspondiendo a un 90,7%, seguido por icatibant en 6,5% y esteroide en 1,4%.

Más de la mitad de los diagnósticos fueron realizados basándose únicamente en los hallazgos clínicos.

Tabla 3. Distribución absoluta y porcentual de los resultados de laboratorio y la terapia en los pacientes con angioedema.

Clínicas, de laboratorio y terapéuticas		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Eosinófilos * (n= 168)		170 ± 70 [10; 820]	
Eosinofilia (n= 231)	<i>Si</i>	13	5,6%
	<i>No</i>	218	94,4%
Anemia (n= 184)	<i>Si</i>	14	7,6%
	<i>No</i>	170	92,4%
Trombocitopenia (n= 170)	<i>Si</i>	4	2,4%
	<i>No</i>	166	97,6%
TSH * (n=145)		2.3 ± 1,06 [0,05; 5,05]	
Anticuerpos anti-tiroideos (anti-microsomales, anti-TPO) (n=21)	<i>Si</i>	6	28,6%
	<i>No</i>	14	71,4%
C1 INH cuantitativo en pacientes con AEH * ‘ (n= 19)		5 ± 1 [3; 24]	
C1 INH cualitativo en pacientes con AEH * ‘ (n=18)		34,85 ± 18,1 [0; 88]	

Antihistamínico (n= 259)	<i>Si</i>	254	82,2%
	<i>No</i>	55	17,8%
Dos o más antihistamínicos (n= 309)	<i>Si</i>	164	52,9%
	<i>No</i>	145	47,1%
Montelukast (n= 309)	<i>Si</i>	14	4,6%
	<i>No</i>	295	95,4%
Omalizumab (n= 309)	<i>Si</i>	12	3,9%
	<i>No</i>	297	96,1%
Inmunosupresores (n= 309)	<i>Si</i>	20	6,5%
	<i>No</i>	289	93,5%
Tratamiento controlador efectivo (n= 60)	<i>1 Dosis</i>	24	40%
	<i>2 Dosis</i>	6	10%
	<i>4 Dosis</i>	2	3,3%
	<i>Acido tranexámico</i>	2	3,3%
	<i>Biológico</i>	10	16,7%
	<i>C1 INH concentrado</i>	2	3,3%
	<i>Danazol</i>	10	16,7%
	<i>Ciclosporina</i>	2	3,3%
	<i>Otro inmunosupresor</i>	1	1,7%
	<i>Inmunoterapia</i>	1	1,7%
Tratamiento para	<i>Anti H1 1 generación</i>	4	1,4%

crisis (n= 276)	<i>Anti H1 2 generación</i>	250	90,7%
	<i>Esteroides</i>	4	1,4%
	<i>Icatibant</i>	18	6,5%
Método diagnóstico usado (n= 309)	<i>Clínico</i>	194	63,2%
	<i>Clínico/paraclínico</i>	115	36,8%

*Los datos se presentan en Mediana \pm Desviación absoluta mediana [valor mínimo; valor máximo]

‘ Datos de pacientes con angioedema hereditario tipo 1, se excluye el dato de angioedema hereditario tipo 2, ya que solo un paciente tenía esta condición.

Antecedentes personales

El 30,1% de los pacientes tenían antecedente de alguna comorbilidad, 39,8% algún antecedente quirúrgico, 0,3% antecedente transfusional y 14,9% antecedente de reacciones de hipersensibilidad a alimentos y/o medicamentos. El 91,7 % de los pacientes nunca había sido fumador, 38,3% refirieron estar en tratamiento para otra patología con otro medicamento diferente al tratamiento controlador del angioedema y el historial de consumo de iECA estuvo presente en el 7,8% de los pacientes.

Tabla 4. Distribución absoluta y porcentual de los antecedentes personales de los pacientes con angioedema

Antecedentes personales		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Antecedentes quirúrgicos	<i>Presente</i>	123	39,8%
	<i>Ausente</i>	185	59,9%

(n= 308)	<i>Datos faltantes</i>	1	0,3%
Antecedentes transfusionales (n= 306)	<i>Presente</i>	1	0,3%
	<i>Ausente</i>	305	97,8%
	<i>Datos faltantes</i>	3	1,9%
Antecedentes de HS a alimentos o medicamentos (n= 309)	<i>Presente</i>	45	14,9%
	<i>Ausente</i>	264	85,1%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Antecedentes patológicos (n= 306)	<i>Presente</i>	216	69,9%
	<i>Ausente</i>	93	30,1%
	<i>Datos faltantes</i>	3	0
Antecedentes toxicológicos (n= 309)	<i>Exfumador</i>	10	3,2%
	<i>Exposición a humo de leña o biomasa</i>	3	0,9%
	<i>Fumador activo</i>	8	2,6%
	<i>Fumador pasivo</i>	5	1,6%
	<i>No</i>	283	91,7%
Antecedentes farmacológicos (n= 309)	<i>Si</i>	120	38,8%
	<i>No</i>	189	61,2%
Historia de consumo de iECA	<i>Si</i>	24	7,8%
	<i>No</i>	285	92,2%

(n= 309)			
----------	--	--	--

Comorbilidades de los pacientes con angioedema

En relación a la clasificación de la presión arterial, se hallaron 258 registros de pacientes, de los cuales el 14,2% tienen alguna alteración, siendo la hipertensión arterial (HTA) tipo 1 y la hipertensión sistólica aislada las más frecuentes.

Otras comorbilidades registradas con frecuencia fueron: la enfermedad cardiovascular en un 22% de los pacientes, seguida por trastornos gastrointestinales en 9%, rinitis en 8%, asma en 7,5%, enfermedad autoinmune en 5,2%, diabetes en 5,1%, inmunosupresión en 2,5%, dermatitis de contacto en 2,3%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 1,6% y dermatitis atópica en 0,7%.

Tabla 5. Distribución absoluta y porcentual de las comorbilidades de los pacientes con angioedema.

Comorbilidades		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Hipertensión arterial (n= 258)	<i>Si</i>	44	14,2%
	<i>No</i>	214	69,3%
	<i>Datos faltantes</i>	51	16,5%
Dermatitis de contacto (n= 309)	<i>Presente</i>	7	2,3%
	<i>Ausente</i>	302	97,7%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0%

Dermatitis atópica (n= 309)	<i>Presente</i>	2	0,7%
	<i>Ausente</i>	307	99,3%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Enfermedad autoinmune (n= 309)	<i>Presente</i>	16	5,2%
	<i>Ausente</i>	293	94,8%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Enfermedad cardiovascular (n= 309)	<i>Presente</i>	68	22%
	<i>Ausente</i>	241	78%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Enfermedad tracto gastrointestinal (n= 309)	<i>Presente</i>	28	9%
	<i>Ausente</i>	281	91%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Diabetes (n= 309)	<i>Presente</i>	16	5,1%
	<i>Ausente</i>	293	94,9%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
Inmunosupresión (n= 309)	<i>Presente</i>	8	2,5%
	<i>Ausente</i>	301	97,5%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0
EPOC (n= 309)	<i>Presente</i>	5	1,6%
	<i>Ausente</i>	304	98,4%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0

Rinitis (n= 309)	<i>Presente</i>	25	8%
	<i>Ausente</i>	284	92%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0%
Asma (n= 309)	<i>Presente</i>	22	7,5%
	<i>Ausente</i>	287	92,5%
	<i>Datos faltantes</i>	0	0%
Hipertensión arterial (n= 309)	<i>HTA 1</i>	26	8,5%
	<i>HTA 2</i>	8	2,6%
	<i>HTA 3</i>	1	0,3%
	<i>Normal</i>	76	24,5%
	<i>Normal alta</i>	26	8,5%
	<i>Optima</i>	112	36,2%
	<i>Sistólica aislada</i>	9	2,9%
	<i>Datos faltantes</i>	51	16,5%

*1 paciente con AEH cursaba con UCE como comorbilidad.

Alergias a medicamentos de los pacientes con angioedema

Se halló que el 4,5% de los pacientes referían reacciones de hipersensibilidad a antibióticos y el 5,2% de los pacientes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Tabla 6 Historia de hipersensibilidad (HS) a medicamentos de los pacientes con angioedema.

HS a antibióticos (n= 309)	<i>Si</i>	14	4,5%
	<i>No</i>	295	95,5%
HS a AINE (n= 309)	<i>Si</i>	16	5,2%
	<i>No</i>	293	94,8%

III. Clasificación del angioedema en la población de estudio.

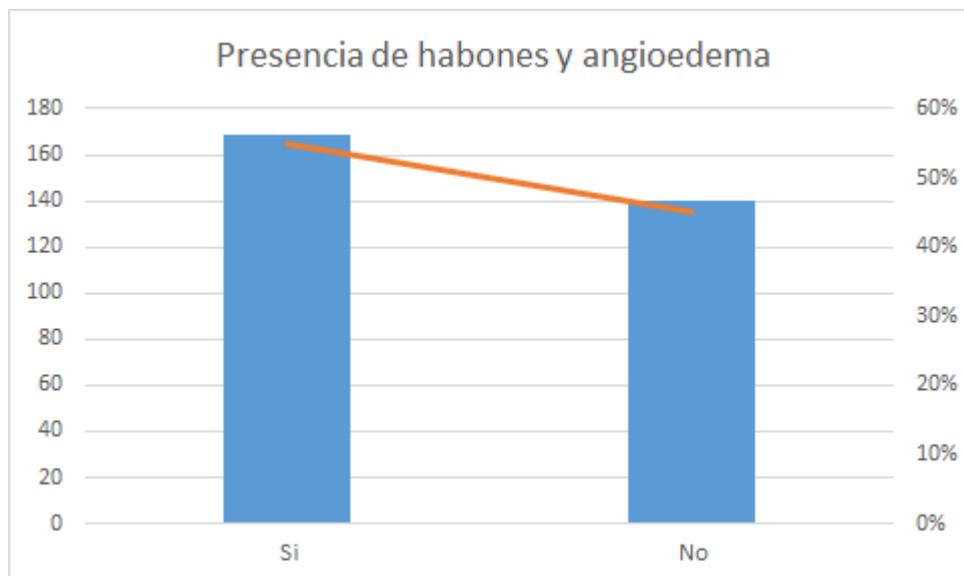
La clasificación final del angioedema tras la evaluación detallada de las historias clínicas mostró que el subtipo de angioedema que se presentó con mayor frecuencia fue el histaminérgico (47,6%), seguido por el no clasificable (21,9%), no histaminérgico (16,9%), asociado a iECA (6,8%), hereditario tipo 1 (6,5%) y hereditario tipo 2 (0,3%).

Tabla 7. Distribución del angioedema según clasificación del angioedema

Clasificación del angioedema	<i>Histaminérgico</i>	147	47,6%
	<i>No clasificable</i>	68	21,9%
	<i>No histaminérgico</i>	52	16,9%
	<i>Asociado a iECA</i>	21	6,8%
	<i>Hereditario C1-INH disminuido</i>	20	6,5%
	<i>C1-INH disfuncional</i>	1	0.3%

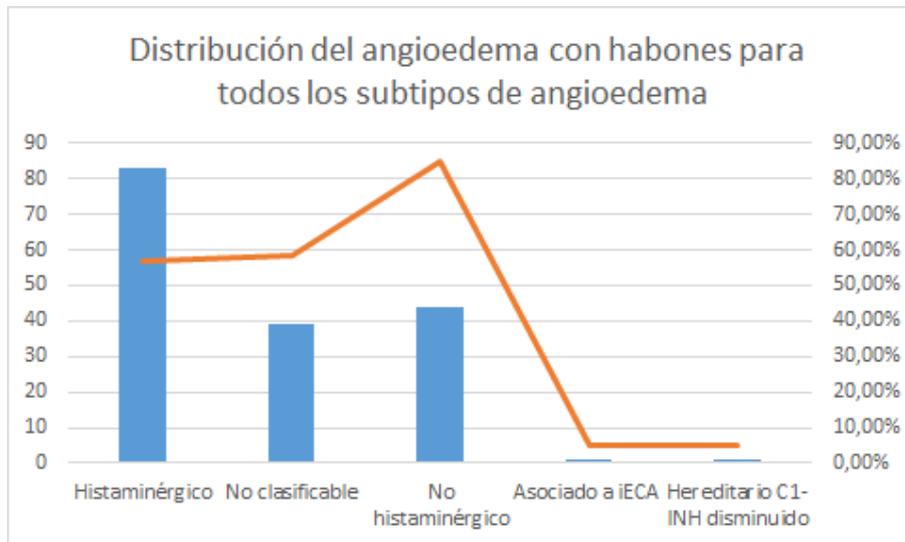
Un total de 169 pacientes (55%) presentaban habones como condición clínica. En los gráficos 1 y 2 se muestra la distribución de la presencia de habones en la población total y por subgrupos.

Gráfico 1. Presencia de habones y angioedema para todos los subtipos de angioedema.



* Los valores se expresan en frecuencia absoluta y relativa

Gráfico 2. Distribución del angioedema con habones para los subtipos específicos de angioedema



* Los valores se expresan en frecuencia absoluta y relativa

IV. Distribución de los aspectos sociodemográficos, clínicos y terapéuticos teniendo en cuenta la clasificación de los diferentes subtipos de angioedema.

Respecto al género, este sigue una distribución muy similar en los diferentes subtipos de angioedema, siendo el género femenino el más afectado en todos los subtipos, con mayor prevalencia en el angioedema histaminérgico.

Respecto a la edad de los pacientes, la mediana fue similar en los grupos, estando alrededor de la cuarta década de la vida, exceptuando el angioedema no histaminérgico y por iECA cuya mediana fue de 53,5 y 63 años, respectivamente.

El inicio de la enfermedad por otra parte estuvo alrededor de la tercera y cuarta década de la vida, aclarando que las edades mínimas y máximas tienen un intervalo muy amplio.

Alrededor de la mitad de los pacientes con angioedema vivían en el área metropolitana.

Los antecedentes personales alérgicos fueron más frecuentemente referidos por los pacientes del subtipo no histaminérgico con un 26.9%, seguido por subtipo iECA 19,1%, histaminérgico en 10.9% y hereditario en 5%.

La urticaria estuvo presente mayormente en 83 pacientes con angioedema histaminérgico (56,9%), 31 pacientes (53,4%) de causa no clasificable y 44 pacientes (84,6%) con angioedema no histaminérgico

Patologías como rinitis y asma también estuvieron presentes principalmente en pacientes con angioedema histaminérgico, con datos reportados en 14 pacientes (9,5%) para ambas comorbilidades.

De las comorbilidades registradas con mayor frecuencia fueron la enfermedad cardiovascular en 28 pacientes (19,1%), seguida por trastornos gastrointestinales en 12 pacientes (8,2%), ambas en pacientes con angioedema histaminérgico.

138 pacientes (93,9%) de los pacientes con angioedema histaminérgico, se encontraron en tratamiento con antihistamínico, de ellos, 79 pacientes se encontraron con combinación o habían probado dos o más antihistamínicos, 5 pacientes (3,4%) se encontraban en terapia con montelukast, 3 pacientes (2%) con omalizumab y 7 pacientes (4,8%) con algún tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con angioedema no clasificable usaron antihistamínicos en dosis usual en un 85,3% y en dosis doble o mayor en un 60,3%. Los no histaminérgicos, también reportan uso de antihistamínico en un 92,3%, en donde el 82,3% tenían registrado en la historia clínica el uso de dosis cuádruple de antihistamínico.

Respecto al manejo de la crisis de angioedema histaminérgico, 141 pacientes (97,9%) refirieron el uso de antihistamínicos de segunda generación como tratamiento para la crisis. Igualmente, los pacientes con angioedema no clasificable, los no histaminérgicos, y el subgrupo iECA usaron para el control de la crisis antihistamínicos de segunda generación en 94,7%, 96% y 87,5%, respectivamente.

De los 16 pacientes con angioedema hereditario que reportaron manejo de crisis, el 100% tenían ordenado el uso de icatibant.

Tabla 8. Análisis bivariado. Clasificación del angioedema y sus aspectos sociodemográficos, clínicos y terapéuticos.

Clasificación del angioedema		Histamínico	No clasificable	No histamínico	Asociado a iECA	Hereditario C1-INH disminuido
Sexo	Mujer	98 (66,7%)	45 (66,1%)	39 (75,0%)	14 (66,7%)	11 (55,0%)
	Hombre	49 (33,3%)	23 (33,9%)	13 (25,0%)	7 (33,3%)	9 (45,0%)
Edad en años del paciente**		37±18	37±22,9	53,5±12,5	63±7	37±8
Área metropolitana	Sí	75 (52,1%)	36 (55,4%)	31 (62,0%)	10 (47,6%)	13 (65,0%)
	No	69 (47,9%)	29 (44,6%)	19 (38,0%)	11 (52,4%)	7 (35,0%)
Escolaridad (n=268)	Ninguna - primaria	57 (43,2%)	23 (41,1%)	12 (29,3%)	8 (44,4%)	5 (25,0%)
	Secundaria - técnica - tecnológica	45 (34,1%)	20 (35,7%)	15 (36,6%)	7 (38,9%)	10 (50,0%)
	Profesional	30 (22,7%)	13 (23,2%)	14 (34,2%)	3 (16,7%)	5 (25,0%)
Edad inicio enfermedad*		31,5±21,5	27,2±21,2	31,5±17,5	62,5±7,5	27±21

(n=131)**						
Antecedentes personales	<i>Alérgicos</i>	16 (10,9%)	10 (14,7%)	14 (26,9%)	4 (19,1%)	1 (5,0%)
	<i>Quirúrgicos*</i>	53 (36,3%)	27 (39,7%)	14 (26,9%)	19 (90,5%)	9 (45,0%)
	<i>Patológicos*</i>	99 (67,3%)	45 (66,1%)	36 (69,2%)	21 (100%)	15 (75,0%)
	<i>Toxicológicos</i>	10 (6,8%)	6(8,8%)	3 (5,8%)	6 (28,6%)	1 (5,0%)
	<i>Farmacológicos**</i>	50 (34,0%)	21 (30,8%)	21 (40,4%)	20 (95,2%)	8 (40,0%)
Asociado a habones	<i>Urticaria**</i>	83 (56,9%)	39 (58,2%)	44 (84,6%)	1 (4,8%)	1 (5,0%)
Comorbilidades	<i>Rinitis</i>	14 (9,5%)	5 (7,4%)	6 (11,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Asma</i>	14 (9,5%)	6 (8,8%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Dermatitis contacto</i>	3 (2,0%)	3 (4,4%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>HTA**</i>	15 (12,9%)	7 (13,2%)	8 (16,3%)	10 (50,0%)	4 (21,0%)
	<i>Diabetes</i>	6 (4,1%)	2 (2,9%)	2 (3,8%)	4 (19,1%)	2 (10,0%)
	<i>Autoinmune*</i>	4 (2,7%)	7 (11,9%)	5 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Cardiovascu</i>	28 (19,1%)	9	8 (15,4%)	20	3 (15,0%)

	<i>lar**</i>		(13,2%)		(95,2%)	
	<i>Gastrointestinales</i>	12 (8,2%)	5 (7,6%)	7 (13,5%)	1 (4,8%)	3 (15,0%)
	<i>Inmunosupresión</i>	2 (1,4%)	3 (4,4%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)
Tratamientos	<i>Antihistamínico**</i>	138 (93,9%)	58 (85,3%)	48 (92,3%)	9 (42,9%)	1 (5,0%)
	<i>Dos o más antihistamínicos**</i>	79 (53,7%)	41 (60,3%)	43 (82,7%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)
	<i>Montelukast</i>	5 (3,4%)	3 (4,4%)	5 (9,6%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)
	<i>Omalizumab</i>	3 (2,0%)	3 (4,4%)	6 (11,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Inmunosupresores</i>	7 (4,8%)	5 (7,4%)	7 (13,5%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)
Tratamiento para crisis**	<i>Anti H1 1 generación</i>	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)
	<i>Anti H1 2 generación</i>	141 (97,9%)	54 (94,7%)	48 (96,0%)	7 (87,5%)	0 (0,0%)
	<i>Esteroides</i>	1 (0,7%)	3 (5,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Icatibant</i>	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (100%)

*Los datos se presentan en Mediana ± Desviación absoluta mediana

**Valor p < 0,05

V. Relación de los datos sociodemográficos y clínicos con el angioedema histaminérgico (subtipo de angioedema más frecuente).

Se aplicó regresión multivariada como método exploratorio para evaluar el efecto de aspectos sociodemográficos y clínicos con el angioedema histaminérgico por medio de un modelo lineal generalizado (MLG) de regresión de Poisson con varianza robusta, el cual permitió calcular la razón de proporción (RP) como medida de asociación epidemiológica de ajuste.

Las variables candidatas al modelo fueron elegidas por criterios de plausibilidad biológica. La decisión de cambios significativos en el efecto del angioedema histaminérgico fue tomada por medio de los intervalos de confianza de la razón de prevalencia (RP) ajustados por el modelo multivariado. Las variables que mostraron un efecto significativo frente a la presencia de angioedema histaminérgico fue el sexo, la edad en años, la comorbilidad con urticaria, rinitis, asma y enfermedad cardiovascular. (Ver tabla 8)

De las variables incluidas en el análisis, únicamente la edad en años tuvo una diferencia estadísticamente significativa, con una razón de proporción de 0,991, con un intervalo de confianza del 95% de 0,985 a 0,998.

Tabla 9. Análisis multivariado. Relación de los aspectos sociodemográficos y clínicos para el angioedema histaminérgico.

		Angioedema		Valor p ajustado	RP (I.C. 95%) ajustado
		Histaminérgico	Otro		
Sexo	Mujer	98 (47,3%)	109 (52,7%)	0,784	1,03 (0,81 a 1,32)
	Hombre	49 (48,0%)	53		

			(52,0%)		
Edad en años*		37±18 [1; 96]	47,5±15,5 [0,3; 87]	0,009	0,991 (0,985 a 0,998)
Asociación con habones	Si	83 (49,4%)	85 (50,6%)	0,872	0,98 (0,77 a 1,24)
	No	63 (45,3%)	76 (54,7%)		
Rinitis	Si	14 (56,0%)	11 (44,0%)	0,823	0,96 (0,65 a 1,40)
	No	133 (46,8%)	151 (53,2%)		
Asma	Si	14 (63,6%)	8 (36,4%)	0,653	1,09 (0,75 a 1,59)
	No	133 (46,3%)	154 (53,7%)		
Enfermedad Cardiovascular	Si	28 (41,2%)	40 (58,8%)	0,974	0,99 (0,69 a 1,42)
	No	119 (49,4%)	122 (50,6%)		

*Los datos se presentan en Mediana ± Desviación absoluta mediana

Discusión

El angioedema por muchos años ha sido clasificado de diferentes maneras, en ocasiones basándose en sus mecanismos fisiopatológicos, algunas según su comportamiento clínico y otras según su etiología. Sin embargo, un enfoque de la conferencia HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group) de 2014 llevó a una clasificación de consenso del angioedema sin habones, que permite una identificación clínica sencilla, sin dejar de lado los mecanismos subyacentes del mismo.(4)

Teniendo una adecuada descripción de las características sociodemográficas de los pacientes, la asociación con comorbilidades, factores desencadenantes y tratamientos farmacológicos para cierta enfermedad, es posible conocer más a fondo dicha patología y correlacionar de forma más acertada los diferentes cuadros clínicos de presentación, hacer un diagnóstico más certero y formular un tratamiento más efectivo y personalizado.

En el presente estudio, se encontró que 168 pacientes (54,7%) con angioedema adquirido y 1 paciente con angioedema hereditario (0,3%), cursaron con habones concomitantemente con el angioedema. Estos pacientes con diagnóstico CIE-10 de edema angioneurótico, podrían corresponder al diagnóstico urticaria crónica espontánea (UCE), que se define como la aparición de habones y/o angioedema por al menos 6 semanas (2), sin embargo, del total de pacientes de angioedema sin habones también podría haber un grupo correspondiente al diagnóstico de UCE dado que según descripciones de la literatura alrededor de 10% de estos pacientes se presenta solo con angioedema como espectro de la UCE (2), esto podría confundir al clínico que no esté familiarizado con esta presentación y es importante ya que el enfoque diagnóstico y terapéutico varía según se considere, una UCE o un angioedema.

Aunque en el actual estudio la presencia de habones fue más frecuente, también se observó un porcentaje significativo de angioedema como única presentación encontrándose en 140 pacientes (45%) del total de los pacientes. Los resultados de la frecuencia de presentación de angioedema sin habones y con habones han sido

reportados por otros autores y a diferencia de este estudio, en el cual ocurre un poco más a menudo el angioedema con presencia de habones que en ausencia de estos, siendo la relación de 1,2 veces mayor para angioedema con habones, Mansi et al reportan que tras el análisis de una base de datos de 3533 pacientes con angioedema, la presentación como síntoma único fue 1,4 veces más común que el angioedema con habones(11), Madsen et al encontraron una relación de 1,7 veces más para angioedema sin habones en una población danesa seleccionada al azar después de un episodio de angioedema (8,11).

Reforzando la idea un poco más de la importancia del angioedema adquirido idiopático como una entidad nosológica aparte del UCE, tanto Mansi et al, como Kaplan estiman que la frecuencia de presentación en la población general oscila entre el 1% y el 0,05%, respectivamente, siendo el tipo histaminérgico hasta 5 veces más frecuente que el no histaminérgico. (11,12)

La urticaria es una enfermedad más común de lo que se piensa, llegando a afectar hasta un 8.8% de la población para cualquier tipo de urticaria y hasta un 1.8% a través de la vida para la UCE (13). Además, que se presenta de forma heterogénea, en ocasiones con solo angioedema, y es por esto que la identificación de las características clínicas adquiere gran importancia a la hora de predecir el pronóstico y la respuesta de la enfermedad al tratamiento (14).

En esta serie de pacientes se pudo observar cómo algunos pacientes presentan inicialmente una completa respuesta a los antihistamínicos pero durante el seguimiento presentaban recaídas, llevando así a que fueran clasificados posteriormente como angioedema idiopático no histaminérgico, por lo que surge una duda importante y es respecto a la clasificación del angioedema histaminérgico, ya que en la literatura se asume como angioedema histaminérgico al angioedema de causa idiopática que responde a antihistamínicos anti-H1; sin embargo, teniendo en cuenta la observación anterior, este comportamiento transitorio pudiese ser explicado, por la adición en el tiempo de otros mecanismos patológicos no histaminérgicos, que llevan a que el simple bloqueo de los receptores de histamina sea insuficiente para el control de la enfermedad, de la misma forma que ocurre en la UCE, donde hasta un 10% de los pacientes no responde a antihistamínicos.

Los hallazgos positivos en el examen físico durante la evaluación por el médico estuvieron presentes en el 34% de las historias analizadas; de los cuales se consideraron importantes: estigmas de rascado en un 2,5%, dermatografismo 1,3%, xerosis 10,1 %y habones en 3,2%, sin embargo, en un 64% de las historias se encontró un examen físico dentro de límites normales. Con respecto al angioedema como signo clínico al momento de la consulta estuvo presente en tan solo el 3,2% de los pacientes, por lo que se propone que el médico tratante solicite un registro fotográfico a todos los pacientes para dejar constancia de los signos de la enfermedad en la historia clínica.

Otro punto a tener en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes es la afectación de la calidad de vida, ésta ha sido ampliamente descrita en diferentes reportes, y se le ha atribuido gran importancia, sobre todo en los pacientes con angioedema hereditario (15).

Las escalas de actividad (UAS7) (16), control de la enfermedad (UCT) (16,17), y calidad de vida (CU-Q2oL) (17) han sido validadas en español por diferentes grupos de trabajo, demostrando niveles satisfactorios de confianza y reproducibilidad de los resultados al ser usadas en pacientes con urticaria crónica espontánea, sin embargo, queda un punto débil a la hora de tener escalas de medición de calidad de vida para los pacientes con angioedema que cumplan con estas características anteriormente descritas.

Un estudio de la ciudad de Medellín analizó las características clínicas de una familia con un caso índice de angioedema hereditario y determinó el impacto de la enfermedad en la calidad de vida (18), concluyó que el 83 % de los individuos que reportaron síntomas cumplían con los criterios serológicos del angioedema hereditario de tipo I (valores bajos del factor C4 del complemento y del inhibidor de C1 cuantitativo (antigénico) y cualitativo (funcional) y además que la calidad de vida en cuanto al bienestar psicológico y el desempeño emocional de los pacientes, se veía considerablemente afectada por los síntomas de la enfermedad.

Para la anterior evaluación se usaron dos instrumentos previamente validados en Colombia (19,20), que se aplicaron según la edad de los sujetos: el instrumento SF-36 en aquellos mayores de 18 años y el KIDSCREEN-27 en niños y jóvenes entre los 8 y los 18 años de edad, hallando la puntuación más baja fue para el dominio de "salud mental" ($28,1 \pm 11,9$).

Otro estudio con 445 pacientes encuestados con angioedema hereditario en los Estados Unidos (21), según la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, el 49,9% y el 24,0% de los encuestados tenían ansiedad y depresión, respectivamente. Las puntuaciones medias de calidad de vida en angioedema hereditario fueron generalmente más bajas conforme se presentaba una mayor frecuencia de ataques. La salud general era "mala" o "regular" para el 24,8% de los pacientes. El porcentaje medio (DE) de las deficiencias fue del 5,9% (14,1%) por ausentismo, 23,0% (25,8%) por presentismo, 25,4% (28,1%) por pérdida de productividad laboral y 31,8% (29,7%) por deterioro de la actividad.

Dada la gran carga emocional, es importante implementar siempre una escala de medición de calidad de vida a la hora de evaluar los pacientes con angioedema, lo cual permitiría un seguimiento objetivo de un desenlace tan importante como este en la salud de los pacientes afectados.

Respecto a los pacientes con angioedema hereditario, se conoce que es una entidad rara y aún infra-diagnosticada en algunos países. Uno de los estudios descriptivos más grandes de América Latina (22) evalúa el diagnóstico de AEH y las características sociodemográficas y clínicas en pacientes con AEH por deficiencia del inhibidor de C1 (AEH-C1-INH) en Río de Janeiro, Brasil, encontrando un total de 107 pacientes con AEH-C1-INH con las siguientes características: 105 pacientes tenían AEH tipo I (76,1%) y dos tenían AEH tipo II (1,4%), lo cual se comporta de forma similar a lo encontrado en el presente estudio ya que de los 21 pacientes con AEH, 20 pacientes (95,2%) correspondían a AEH tipo I y 1 paciente AEH tipo II (4,8%).

Con respecto al registro local de AEH, en 2015 Olivares et al reportaron 25 pacientes con diagnóstico confirmado de AEH en Colombia. En la descripción realizada muestran que la edad promedio de aparición de los síntomas fue de 17 años, con una edad promedio al diagnóstico de 34 años, el 8% de los pacientes requirió

traqueostomía y el 16% requirió intubación en algún momento de su vida, 88% con antecedentes familiares positivos para la enfermedad y 52% con antecedentes familiares de muerte por obstrucción respiratoria (23). Llama la atención la baja sospecha de la enfermedad y el retraso en el diagnóstico a pesar del alto porcentaje de antecedente familiar de angioedema.

Respecto a las características clínicas de los pacientes con angioedema, es importante resaltar que las comorbilidades registradas con más frecuencia fueron la enfermedad cardiovascular en un 22%, los trastornos gastrointestinales 9%, la rinitis 8%, el asma 7,5%, la enfermedad autoinmune 5,2%, la diabetes 5,1%, la inmunosupresión 2,5%, la dermatitis de contacto 2,3%, la EPOC 1,6% y la dermatitis atópica 0,7%, además se halló que el 4,5% de los pacientes (n=14) presentaron historia de hipersensibilidad a antibióticos y el 5,2% de los pacientes (n=16) a AINE.

Las descripciones de comorbilidades de pacientes con angioedema son limitadas en la literatura. Sandefur et al en un estudio retrospectivo de las visitas a urgencias refiere como comorbilidades la EPOC en un 8 %, el asma 49 %, la HTA en 61% y la diabetes en 23% de los pacientes (24). Aunque estas descripciones corresponden a atenciones de urgencias más no al seguimiento de angioedema los hallazgos son compatibles con la presencia de comorbilidades respiratorias y cardiovasculares significativas de nuestra población.

Los antihistamínicos de segunda generación son la piedra angular del tratamiento controlador de la UCE (2) y se prefieren ante los de primera generación dado que estos últimos son altamente lipofílicos y cruzan la barrera hematoencefálica, generando efectos adversos en el sistema nervioso central (2,25).

Un total de 254 pacientes (82,2%) estaban con terapia controladora de primera o segunda línea (antihistamínicos de segunda generación) y al menos 164 pacientes (52,9%) habían usado dos o más antihistamínicos en su terapia controladora, y el tratamiento en crisis para 250 pacientes (90,7%) eran los antihistamínicos de segunda generación. Según lo descrito por otros autores, un 10-25% responde al cuadruplicar la dosis de antihistamínicos(26).

Respecto al angioedema adquirido, el más prevalente es de tipo histaminérgico. (24,27), aunque se ha descrito que alrededor de un tercio de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con angioedema, este es secundario a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)(26,28). Estos datos de los servicios de urgencia no son extrapolables al servicio de consulta ambulatoria donde se tuvieron 21 pacientes con angioedema por iECA para un 6,8% del total de los casos, lo que sugiere que los clínicos en nuestro medio reconocen los IECA como un desencadenante de angioedema, y suspendan el tratamiento, por lo que no suelen llegar a necesitar posteriormente consulta ambulatoria por alergología.

Otros autores (24), han tratado de describir las características clínicas de pacientes con angioedema según la etiología sospechada que consultan al servicio de urgencias, y es interesante tener estos datos comparativos ya que los pacientes de este estudio, fueron pacientes atendidos en consulta ambulatoria, y esta comparación, puede dar datos acerca del comportamiento del paciente ambulatorio vs el paciente que consulta por el servicio de urgencias.

En el estudio anterior (24), se incluyeron 450 pacientes adultos con angioedema, la edad media +/- desviación estándar fue 57 +/- 18 años, y 264 (59%) eran mujeres, similar este estudio donde se incluyeron 309 pacientes (niños y adultos con angioedema), el promedio de edad al momento de la consulta fue de 44 años \pm 17, con un mínimo y un máximo de edad de 4 meses y 96 años respectivamente, donde también hubo predominio del sexo femenino, correspondiente al 67%.

Entre los pacientes del servicio de emergencias, el 30% tenía sospecha de angioedema no histaminérgico, el 30% tenía sospecha de angioedema histaminérgico y el 40% era de etiología desconocida, comparado con los pacientes de consulta ambulatoria que el 47,6% fue histaminérgico, el 16,9% no histaminérgico, y el 19% de causa desconocida, lo que probablemente daría pie a pensar que en consulta ambulatoria, dado el seguimiento que se tiene al paciente, se logra hacer una investigación más detallada de los casos y menos pacientes se quedan en la categoría de causa desconocida. Además, otro análisis que podría inferirse respecto al mayor número de angioedemas histaminérgicos en la consulta ambulatoria, podría

dar cuenta de los pacientes con urticaria crónica espontánea con angioedema, que son pacientes crónicos, y que normalmente tienen seguimiento de forma ambulatoria.

Tras el análisis bivariado se evidenció para el angioedema histaminérgico un predominio 2:1 en las mujeres, con una mediana de edad de 38 años, la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad cardiovascular (19,1%), con un 12,9% de HTA, siguiendo en frecuencia la rinitis y el asma con un 9.5%, el tratamiento en el 97,9% de los pacientes fueron los antihistamínicos, y un 53,7% de los pacientes requerían una dosis doble o superior. En el 2016 Faisant et al. publican la descripción de pacientes con AEA-H que recolectaron de un centro de referencia en Francia entre 2014 y 2015, en total fueron 31 pacientes, con edad media de 50 años, distribución por sexo 1 a 1, 38,7 % padecían rinitis alérgica siendo la comorbilidad más frecuente seguida por HTA arterial, diabetes y asma; la presencia de enfermedades alérgicas estuvo en el 12.9 % de los pacientes y con respecto al tratamiento controlador para la mayoría fue suficiente una dosis usual de antihistamínico (51,6%) mientras que 32% usaban doble dosis y solo una pequeña proporción de 16,15% requerían dosis cuádruple(29).

Comparando los datos de ambas publicaciones son similares con respecto a este grupo, sin embargo, con diferencias como la distribución por sexo, la cual podría estar afectada por la presencia de pacientes en el espectro de UCE que corresponde al 56,9% de los pacientes con habones, la cual predomina en mujeres(30). A pesar de la diferencia previamente expuesta entre los dos grupos con respecto a la presencia de habones, se observa cómo la edad de presentación permanece en promedio hacia la adultez media y las comorbilidades más frecuentes siguen siendo el asma, la rinitis y las enfermedades de riesgo cardiovascular. Finalmente es notable cómo en las dos series aproximadamente la mitad de los pacientes requieren para el manejo de su enfermedad el uso de dosis más altas de la estándar diaria (29)

El angioedema adquirido no histaminérgico (AEA-nH) por otra parte en la presente serie presenta distribución por sexo con mayor frecuencia en las mujeres 3:1 con una presentación más tardía con mediana de 53 años; las comorbilidades en frecuencia son similares al angioedema histaminérgico presentándose con enfermedad cardiovascular en 15,4%, HTA en 16,3% y rinitis en 11,5% de la serie.

Contrario a lo que se sugiere en la literatura donde los antihistamínicos no deberían considerarse de primera línea de manejo en esta entidad, se observa cómo el 92,3% y el 82,7% de los sujetos utilizaban como controlador los antihistamínicos en dosis estándar o más de dos dosis al día , respectivamente.

En una publicación de Andrasi et al donde se describen 46 pacientes con AEA-nH la distribución por sexo sugiere un predominio superior en mujeres (78%). Por otra parte, el promedio de edad de presentación de la enfermedad fue de 36 años, en esta revisión no se describen las comorbilidades y es difícil encontrar otras descripciones de estas en este subgrupo de pacientes(31). Comparando el tratamiento, Bucher et al en una revisión de la literatura evidencian cómo el ácido tranexámico es la terapia más frecuentemente utilizada en este tipo de angioedema, con una respuesta completa en hasta un tercio de los pacientes y parcial en el restante, esta evidencia es basada en 6 informes de casos o ensayos retrospectivos. Adicionalmente otras terapias han sido reportadas como el uso de derivado plasmático de c1 inhibidor (dpC1-INH), progesterina y omalizumab con resultados significativos en una proporción considerable de pacientes. También, hay reportes de caso con el uso de ciclosporina, dapsona, plasma fresco congelado, rituximab y cannabis que sugieren una respuesta adecuada. En consonancia podemos concluir que, en la presente serie, los pacientes con angioedema no histaminérgico al parecer no contaban con el arsenal terapéutico más útil para esta entidad, cayendo frecuentemente en terapias menos efectivas como los antihistamínicos, podemos sugerir quizá este fenómeno se deba al desconocimiento de estas terapias o la demora en definir la entidad de angioedema en el subgrupo de angioedema no histaminérgico.(32)

La presente serie muestra la presencia de 21 pacientes con características de angioedema hereditario incluyendo únicamente aquellos con defectos en el C1-INH, las diferencias por sexo no son notables como se describe en otras series, estas diferencias se han encontrado en cambio en el AEH sin deficiencia de C1Inh (33) el cual afecta casi exclusivamente a las mujeres. Con respecto a la edad de inicio de la enfermedad el dato de 27 ± 21 años muestra un inicio más tardío de lo usual, sin embargo, debe tenerse en cuenta el sesgo de recuerdo, dificultando esto la precisión para el inicio de los síntomas. Este sesgo puede estar reforzado por el hecho de que la mayoría de estos tiene un importante retraso del diagnóstico en nuestro país, como

lo muestra el reporte de AEH de Olivares et al, donde a pesar de que el promedio de inicio de la enfermedad fue a los 17 años el promedio de edad al momento del diagnóstico fue 34 años(34). En nuestra serie, el angioedema hereditario cursa principalmente con comorbilidades de tipo cardiovascular, particularmente HTA, con presencia de UCE en 1 solo paciente (5%).

En la actual serie todos los pacientes con angioedema hereditario con alteración del C1 INH reportaron prescripciones de icatibant para el manejo a demanda sin embargo, el manejo profiláctico a largo plazo estuvo ordenado en una proporción muy baja de pacientes y en donde encontramos diversidad de medicamentos, como danazol e inmunosupresores. Triggianese et al en un período de 3 años, diagnosticaron en 15 pacientes AEH. Aproximadamente la mitad de los pacientes con AEH tipo 1 (42,8%) recibieron profilaxis continua con ácido tranexámico (66,6%) o andrógenos atenuados (33,4%); el paciente con AEH tipo 2 fue tratado con ácido tranexámico en profilaxis continua. En todos estos pacientes con AEH, la frecuencia y gravedad de los ataques de AE disminuyó.(33,35) Es llamativo cómo en nuestra serie el uso de ácido tranexámico está subestimado, posiblemente por su menor eficacia.

De las variables incluidas en el análisis multivariado, únicamente la edad en años tuvo una diferencia estadísticamente significativa, con una razón de proporción de 0,991, con un intervalo de confianza del 95% de 0,985 a 0,998; consecuentemente según los datos de este estudio, existe una relación que sugiere que los pacientes más jóvenes son más susceptibles de estar clasificados en el subtipo histaminérgico. Sin embargo, es de resaltar que la significancia de este resultado también pudiese estar influenciado por el subtipo de angioedema inducido por iECA el cual se presenta en población añosa, considerando que en ellos se usa más frecuentemente los iECA. Como refiere Kostis et al en un estudio de 12557 personas con hipertensión tratados con enalapril, existe un riesgo de 1,60 veces más de padecer angioedema por iECA en mayores de 65 años, comparados con la población general (36).

Finalmente es de resaltar que no se hallaron pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario C1-INH normal, lo que sugiere una pobre sospecha diagnóstica de esta entidad, la ausencia de esta entidad en nuestro medio o en su

defecto dificultades para el abordaje de esta, dada la brecha para el acceso a pruebas especializadas en nuestro país.

Respecto a las fortalezas de este estudio, el presente trabajo de investigación es novedoso, porque logra caracterizar los pacientes con angioedema, dando pie a que el médico tratante tenga un mejor conocimiento de la patología, los datos clínicos y sociodemográficos de los pacientes en cuestión.

Otra fortaleza por resaltar radica en que es la primera descripción de pacientes con angioedema como entidad nosológica, definida en Colombia. Aunque previamente se realizó una descripción de angioedema hereditario (23), nuestro estudio incluye también el espectro de angioedema adquirido y utilizamos la clasificación más aceptada actualmente para esta entidad.

Las debilidades son las propias del diseño del estudio (estudio descriptivo); aunque permite analizar los datos obtenidos transversalmente, analizar posibles hipótesis y sacar conclusiones respecto a los datos obtenidos, no permite establecer causalidad por la imposibilidad de comprobar si la exposición a un agente determinado precedió el desenlace, sin embargo, este estudio abre puerta a diferentes interrogantes que quedan por resolver.

Conclusiones

Existe una gran falencia de descripciones de las características demográficas y clínicas de los pacientes con angioedema en Colombia, a la fecha este es el único estudio descriptivo en el medio que abarca todos los subtipos de angioedema, por lo que con este análisis se abre un punto de partida a estudios venideros.

En este estudio se logró hacer una descripción sociodemográfica de los pacientes locales, lo cual permitirá conocer más a fondo el comportamiento local de la enfermedad y dará herramientas a los médicos para analizar la presentación y comportamiento de los casos mejorando así el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Agradecimientos

Al Dr. Ricardo Cardona Villa, Coordinador del Programa de Alergología por quien tenemos gran admiración, respeto y afecto, a las tutoras del trabajo de grado Dra. Catalina Gómez y la Dra. Susana Díez por su dedicación y apoyo, al profesor Víctor Calvo por su gran aporte y esmero en todo lo relacionado con análisis estadístico, a nuestros evaluadores de trabajo de grado Dra. Ana María Calle y Dr. Luis Carlos Santamaría y a todos los docentes del servicio de Alergología Clínica que hicieron posible nuestra formación como futuros Alergólogos Clínicos. A nuestras familias, que con sus esfuerzos lograron nuestra educación, gracias.

Referencias

1. Kazandjieva J, Christoff G. Angioedema as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2019 Nov;37(6):636–43.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393–414.
3. Buttgereit T, Maurer M. [Classification and pathophysiology of angioedema]. *Hautarzt*. 2019 Feb;70(2):84–91.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group [Internet]. Vol. 69, *Allergy*. 2014. p. 602–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12380>
5. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2479–81.
6. Patel G, Pongracic JA. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):441–5.
7. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care*. 2013 Jun;19(7 Suppl):s103–10.
8. Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):475–9.
9. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):597–616.

10. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Oct;51(2):162–9.
11. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med*. 2015 May;277(5):585–93.
12. Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2008 Jun;1(6):103–13.
13. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Dec;35(8):869–73.
14. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):423–32.
15. Prior Gómez N. Desarrollo y validación del HAE-QoL: Cuestionario específico de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos con angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 29]. Available from: <http://hdl.handle.net/10486/676067>
16. Jauregui I, Gimenez-Arnau A, Bartra J, Labrador-Horrillo M, de Frutos JO, Silvestre JF, et al. Psychometric properties of the Spanish version of the once-daily Urticaria Activity Score (UAS) in patients with chronic spontaneous urticaria managed in clinical practice (the EVALUAS study). *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jan 31;17(1):23.
17. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015 Nov 1;106(9):746–52.
18. Sánchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes-Núñez JJ, Ortiz-Reyes B, et al. Hereditary angioedema in Medellín (Colombia): Clinical evaluation and quality of life appraisal. *Biomédica*. 2015 Sep 1;35(3):419–28.
19. Agudelo LHL, García HIG, Gómez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad

de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. Facultad Nacional de Salud Pública: El escenario para la salud pública desde la ciencia. 2006;24(2):7.

20. Vélez CM, Lugo LH, García HI. Validity and Reliability of the KIDSCREEN-27 Life Quality Questionnaire, Parents' Version, in Medellín, Colombia. *rev.colomb.psiquiatr.* 2012;41(3):588–605.
21. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jun;124(6):600–7.
22. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2020 Mar;59(3):341–4.
23. Website [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1574>
24. Sandefur BJ, E Silva LOJ, Lohse CM, Goyal KA, Barbara DW, Castaneda-Guarderas A, et al. Clinical Features and Outcomes Associated with Angioedema in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2019 Aug 6;20(5):760–9.
25. Luss LV. [Choice of an antihistamine administration route in the treatment of allergic diseases]. *Ter Arkh.* 2016;88(3):93–5.
26. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. [Urticaria ... and treatment fails]. *Hautarzt.* 2013 Sep;64(9):656–63.
27. Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Aug;37(3):467–81.
28. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Apr;100(4):327–32.
29. Faisant, C., Boccon-Gibod, I., Mansard, C., Dumestre Perard, C., Pralong, P.,

- Chatain, C., Deroux, A. and Bouillet, L. (2016), Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. *Clin Exp Immunol*, 185: 81-85.
30. Cassano N, Colombo D, Bellia G, Zagni E, Vena GA. Gender-related differences in chronic urticaria. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016 Oct;151(5):544–52.
 31. Andrásí N, Veszeli N, Kóhalmi KV, Csuka D, Temesszentandrásí G, Varga L, et al. Idiopathic Nonhistaminergic Acquired Angioedema Versus Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul;6(4):1205–8.
 32. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Transl Allergy*. 2017 Aug 31;7:27.
 33. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1136–48.
 34. Frontiers [Internet]. [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2015.05.00132/event_abstract
 35. Triggianese P, Guarino MD, Pellicano C, Borzi M, Greco E, Modica S, et al. Recurrent Angioedema: Occurrence, Features, and Concomitant Diseases in an Italian Single-Center Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017 Feb 22;172(1):55–63.
 36. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 25;165(14):1637–42.