

## Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario de Argentina. Estudio multicéntrico

### Health related to quality life of patients with hereditary angioedema in Argentina. A multicenter study.

Iris Medina,<sup>1</sup> Darío Josviack,<sup>2</sup> Alejandro Berardi,<sup>3</sup> Cecilia Cavallo,<sup>4</sup> Marcela Chinigo,<sup>5</sup> Gonzalo Chorzepa,<sup>6</sup> Gabriel Fueyo,<sup>7</sup> Marcela García,<sup>8</sup> Cora Onetti,<sup>9</sup> Daniel Vázquez<sup>10</sup>

#### Resumen

**Objetivos:** Describir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos, ambulatorios y estables con angioedema hereditario, mediante cuestionarios validados.

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal y observacional, llevado a cabo en pacientes con angioedema hereditario, procedentes de la Ciudad de Buenos Aires y sus provincias: Corrientes, Chubut, Entre Ríos y Santa Fe. Se aplicaron los cuestionarios HAE-QoL y SF-12v2 para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud.

**Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes, con mediana de edad de 41.5 años (rango: 18-77), principalmente de género femenino (65%). La forma más frecuente de angioedema hereditario fue el tipo 1 (79%). Los casos asintomáticos, leves, moderados y severos representaron el 6, 29, 38 y 27%, respectivamente. El 17% recibía profilaxis a largo plazo. Icatibant fue el tratamiento más prescrito para los episodios agudos de angioedema. Todos los puntajes de los dominios de salud del SF-12v2 fueron menores de lo esperado, excepto "vitalidad" y "funcionamiento físico". Se observó disminución en los puntajes totales y en todos los dominios del HAE-QoL. Se reconocieron diferencias entre las mujeres y los hombres, y para grupo etario en los puntajes de los dominios específicos.

**Conclusión:** La calidad de vida relacionada con la salud disminuyó considerablemente en pacientes argentinos con angioedema hereditario al aplicar los cuestionarios HAE-QoL y SF-12v2. Es importante desarrollar estrategias multidisciplinarias para abordar esta enfermedad compleja.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario; calidad de vida relacionada con la salud; HAE-QoL; SF-12v2; Argentina.

#### Abstract

**Objective:** To describe health related quality of life in a cohort of stable adult outpatients with hereditary angioedema (HAE) with validated tools.

**Methods:** An observational, cross-sectional, and descriptive study was performed, carried out in patients with hereditary angioedema, coming from the City of Buenos Aires and its provinces: Corrientes, Chubut, Entre Ríos and Santa Fe. The HAE-QoL and SF-12v2 health questionnaires were applied to assess the related quality of life with health.

**Results:** 100 patients were included; median age: 41.5 years (range: 18-77); 65% were female, and 79% had type 1 HAE. Asymptomatic, mild, moderate and severe cases accounted for 6, 29, 38, and 27% of participants, respectively. Seventeen percent of patients were receiving long-term prophylaxis. Icatibant was the most frequent treatment for acute episodes. All health domains SF-12v2 scores were lower than expected in general population, excepting "vitality" and "physical functioning". Total and all specific domains HAE-QoL scores were reduced. Differences between women and men and in every age-defined group were demonstrated for several specific domains.

**Conclusions:** Health related to quality life was notably reduced in Argentinean patients with HAE, when implementing the HAE-QoL, and SF-12v2 questionnaires. The need for multidisciplinary strategies approaching this complex disease is highlighted.

**Keywords:** Hereditary angioedema; Health-related quality of life; HAE-QoL; SF-12v2; Argentina.

<sup>1</sup> Centro Médico Vitae, 9 de Julio, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Respiratoria, Rafaela, Santa Fe, Argentina.

<sup>3</sup> Instituto de Asma, Alergia y Enfermedades Respiratorias, Corrientes, Argentina.

<sup>4</sup> Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina.

<sup>5</sup> Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios, La Plata, Argentina.

<sup>6</sup> Sanatorio Parque, Rosario, Argentina.

<sup>7</sup> Centro Cardiológico Trelew, Trelew, Argentina.

<sup>8</sup> Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

<sup>9</sup> Hospital General De Agudos José María Penna, Buenos Aires, Argentina.

<sup>10</sup> Clínica Privada Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia

Iris Medina  
irisvmedina@gmail.com

**Recibido:** 29-03-2023

**Aceptado:** 21-04-2023

**Publicado:** 28-06-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i2.1247

## ANTECEDENTES

El angioedema hereditario es una enfermedad potencialmente mortal, caracterizada por crisis de edema submucoso y cutáneo.<sup>1</sup> Recientemente, la investigación biomédica ha identificado la deficiencia funcional del inhibidor C<sub>1</sub> (C1INH) como pieza clave en la fisiopatología del angioedema hereditario, mientras que la bradicinina se ha reconocido como el mediador biológico de la inflamación,<sup>1,2</sup> que suele afectar las extremidades, el rostro, el aparato gastrointestinal, la laringe y la zona urogenital.<sup>3</sup> Estos episodios pueden registrar variaciones impredecibles en términos de gravedad, frecuencia y zona afectada, y contribuir con el riesgo de asfixia.<sup>1,3,4</sup> Los primeros síntomas aparecen en la infancia temprana y persisten a lo largo de la vida, aunque suele observarse una demora entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y la confirmación del diagnóstico de angioedema hereditario.<sup>5</sup> Como consecuencia, el diagnóstico erróneo y tratamiento inadecuados son habituales en pacientes con angioedema hereditario y pueden pasar más de 10 años hasta su confirmación.<sup>3,5</sup> Se estima que la prevalencia de angioedema hereditario es de 1 en 50,000 individuos (rango: 1/10.000-150.000 a nivel global),<sup>1,5</sup> aunque probablemente sea más alta debido al diagnóstico tardío e inadecuado.

En la actualidad, el angioedema hereditario se clasifica en dos tipos principales: 1) angioedema hereditario por deficiencia de C1INH y 2) angioedema hereditario con función normal de C1INH. El angioedema por deficiencia de C1INH se subdivide en AEH tipo 1 (caracterizado por concentraciones deficientes de la proteína C1INH y su función) y AEH tipo 2 (caracterizado por valores normales de la proteína C1INH, pero con disfunción de C1INH).<sup>6</sup> Hasta el momento se desconoce la fisiopatología del angioedema hereditario con función normal de C1INH; esta forma de la enfermedad se asocia con múltiples mutaciones subyacentes, incluidas las que afectan a los genes que codifican el factor de coagulación FXII, plasminógeno, angiopoyetina 1, quininógeno 1, mioferlina y heparán sulfato.<sup>6</sup>

Todos los tipos de angioedema hereditario son crónicos y debilitantes, con una carga elevada de la enfermedad, debido a los diagnósticos erróneos, características de las crisis y alta prevalencia de depresión y ansiedad relacionadas.<sup>7</sup> Las crisis de angioedema he-

reditario son dolorosas y pueden ocurrir en intervalos variables.<sup>7</sup> Estas características tienen repercusión desfavorable en la calidad de vida relacionada con la salud.

La falta de información de la enfermedad entre los profesionales de la salud, los efectos adversos del tratamiento y la poca disponibilidad del tratamiento representan un problema importante. Asimismo, existen numerosas barreras que deben abordarse para optimizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con angioedema hereditario en América Latina.<sup>8</sup> Las nuevas terapias específicas desempeñan un papel fundamental en la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud;<sup>1,8</sup> sin embargo, se requieren datos representativos que permitan evaluar esta cuestión en la población argentina con angioedema hereditario.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: describir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario en Argentina mediante cuestionarios validados.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y observacional, llevado a cabo en nueve centros de salud especializados para la atención de pacientes con angioedema hereditario en Argentina, procedentes de la Ciudad de Buenos Aires y las provincias: Corrientes, Chubut, Entre Ríos y Santa Fe. Los *criterios de inclusión* fueron: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de angioedema hereditario confirmado por pruebas de laboratorios. Los pacientes fueron contactados por vía telefónica para participar en el estudio o, bien, durante la consulta programada. Se les explicó que el enrolamiento era voluntario y si decidían no participar, esto no afectaría el tratamiento ni la relación con su médico. El período de enrolamiento tuvo una duración de 6 meses.

Los datos demográficos (sexo, edad, raza, grupo étnico, máximo nivel educativo alcanzado) y clínicos (gravedad del angioedema hereditario, tratamiento profiláctico a largo plazo [TPLP] y tratamiento de los episodios agudos) fueron recolectados por los médicos tratantes mediante un cuestionario estandarizado. La gravedad del angioedema hereditario se clasificó en asintomática (sin episodios de angioedema y sin TPLP), leve (sin episodios de angioedema que amena-

zan la vida, sin TPLP y  $\leq 6$  episodios/año), moderada (sin episodios de angioedema que amenazan la vida y  $\leq 12$  episodios/año con TPLP, excluido el tratamiento de mantenimiento con concentrados plasmáticos derivados del C1INH [pdC1INH] o  $> 6$  episodios/año sin TPLP) y severa (episodios de angioedema que amenazan la vida y/o  $> 12$  episodios/año con TPLP y/o tratamiento de mantenimiento con pdC1INH).<sup>9</sup>

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios HAE-QoL (versión para adultos, Argentina [español] v2.0) y SF-12v2. El HAE-QoL es un cuestionario específico, validado, que permite evaluar la calidad de vida de sujetos con angioedema hereditario; incluye 25 ítems en 7 dimensiones (dificultades en el tratamiento, función física y salud general, estigma asociado con la enfermedad, rol social y emocional, preocupación respecto a la descendencia, percepción de control sobre la enfermedad y salud mental), con un rango de puntaje total de 25-135 puntos.<sup>9</sup> El SF-12 (la versión práctica y abreviada del Cuestionario de Salud de 36 ítems) es una herramienta confiable y válida para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. El SF-12v2 contiene 8 subescalas que incluyen funcionamiento físico, limitaciones en el rol por problemas de salud física, dolor corporal, percepciones de la salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones en el rol por problemas emocionales y salud mental.<sup>10</sup> Tanto en el SF-12v2 como en el HAE-QoL, los puntajes más altos representan mejor calidad de vida relacionada con la salud.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local de cada centro participante y de conformidad con la normativa nacional en materia de investigación clínica observacional (Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud argentino), en cumplimiento con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento escrito de todos los participantes.

Los datos recolectados se mantuvieron en anonimato y se analizaron centralmente. Las variables continuas se presentaron con media y desviación estándar, o mediana y cuartiles, según la distribución. Las variables categóricas se mostraron con porcentajes y se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se implementaron las pruebas paramétricas o no paramétricas (según la distribución de las variables cuantitativas), y la de  $\chi^2$  o exacta de Fisher, según correspondieran, para las variables categóricas. No se imputaron los valores

faltantes. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p < 0.05$ . Los datos se tabularon mediante hojas de cálculo y se analizaron con los programas IBM SPSS® Statistics v20.0.0 y Quality Metric PRO CoRE Smart Measurement® 2.0.7653.27808.

## RESULTADOS

### Resultados clínicos y demográficos

Se registraron 100 pacientes adultos ambulatorios con angioedema hereditario, atendidos en nueve centros especializados. La mediana de edad fue de 41.5 años (rango: 18 a 77). El 65% fueron mujeres y el 76% contaba con estudios de secundario o nivel superior. Todos los pacientes se autodefinieron caucásicos hispanos.

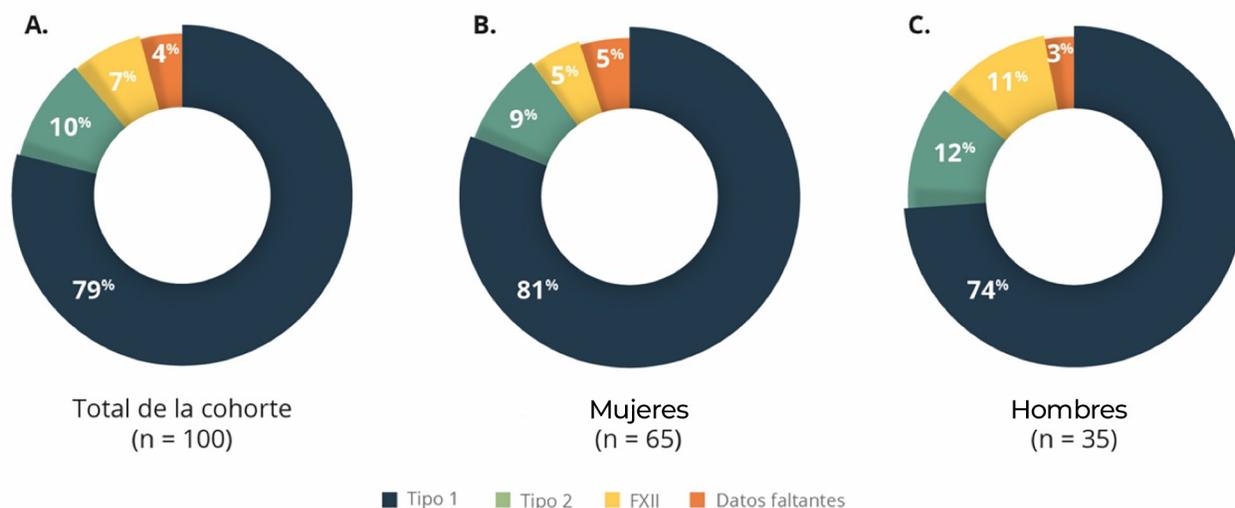
La proporción de casos asintomáticos, leves, moderados y graves fue del 6, 29, 38 y 27%, respectivamente. La distribución por tipos de angioedema hereditario se describe en la **Figura 1**; el tipo 1 fue la forma más frecuente de la enfermedad.

El TPLP se indicó en el 17% de los pacientes con angioedema hereditario, principalmente danazol, lo que representó el 64.7% de los casos. El resto de los pacientes recibió ácido tranexámico y pdC1INH. Se informaron eventos adversos en un paciente que recibía danazol (hipertensión, obesidad e hipertrichosis). No se registraron eventos adversos graves en los pacientes que recibieron TPLP.

La mayoría (96%) de los pacientes reclutados había recibido tratamiento para los episodios agudos de angioedema hereditario e icatibant fue el medicamento más prescrito (**Figura 2**). Se informaron eventos adversos en 4 pacientes que recibían icatibant (4.16%), incluido: dolor en el sitio de aplicación ( $n = 2$ ), dolor abdominal y cefalea. Se informó 1 caso de evento adverso grave (reacción anafiláctica), en un paciente tratado con icatibant.

### Resultados de HAE-QoL

Los puntajes totales e individuales por dominio del HAE-QoL disminuyeron en nuestra población. Comparado con las mujeres, los puntajes totales fueron significativamente más bajos en hombres de entre 18 y 35 años ( $p = 0.04237$ , prueba U de Mann-Whitney).



**Figura 1.** Distribución de tipos de angioedema hereditario.

En las mujeres, los puntajes totales e individuales por dominio estuvieron por debajo del percentil 50, excepto “preocupación respecto a la descendencia” en las pacientes más jóvenes (grupos de entre 18-35 años y 35-50 años) y “estigma asociado con la enfermedad”, en las pacientes de edad más avanzada. No se observaron diferencias significativas en los puntajes totales e individuales por dominio entre los subgrupos definidos por edad. Estos datos se detallan en el **Cuadro 1**.

En los hombres, los puntajes totales e individuales por dominio se mantuvieron por debajo del percentil 50, excepto “preocupación respecto a la descendencia” y “rol social y emocional” (en pacientes más jóvenes), y “función física y salud general”, “estigma asociado con la enfermedad” y “rol social y emocional” (pacientes de edad avanzada). En los hombres mayores de 50 años, los puntajes totales e individuales por dominio estuvieron por debajo del percentil 25, excepto “preocupación respecto a la descendencia”. Estos datos se muestran en el **Cuadro 2**.

Los principales factores implicados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud fueron diferentes entre los subgrupos definidos por edad y sexo. Las muestras pequeñas de los subgrupos de hombres impidieron realizar la comparación estadística formal basada en el sexo. En el **Cuadro 3** se muestra la información completa.

## Resultados de SF-12v2

Todos los puntajes de los dominios de salud física y mental del SF-12v2 de nuestra cohorte *versus* población general fueron más bajos de lo esperado, excepto “vitalidad” y “funcionamiento físico” (**Figura 3**). Se realizó una prueba de detección de depresión con resultado positivo; y la tasa de riesgo de depresión en nuestra muestra fue del 39 vs 20% de la población general.

## DISCUSIÓN

Este estudio, emprendido en una cohorte nacional de pacientes adultos ambulatorios con angioedema hereditario de Argentina, reportó una reducción drástica en la calidad de vida relacionada con la salud estimada con dos cuestionarios validados. La calidad de vida relacionada con la salud suele definirse en función de la percepción individual de la enfermedad en múltiples aspectos de la vida del paciente, incluidos los dominios físico, psicológico, social y somático del funcionamiento y el bienestar.<sup>11</sup> Los estudios asociados con la carga de la enfermedad y la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud mediante cuestionarios validados se han convertido en un recurso clave para el tratamiento integral de pacientes con angioedema hereditario.<sup>11</sup> La gravedad y frecuencia de los episodios agudos influyen significativamente en la carga de

**Cuadro 1.** Puntajes del Cuestionario HAE-QoL, según la edad en mujeres con angioedema hereditario

Grupo etario	Puntaje total	Función física y salud general	Estigma asociado con la enfermedad	Rol social y emocional	Preocupación respecto a la descendencia	Percepción de control acerca de la enfermedad	Salud mental	Dificultades con el tratamiento	
18-35 años (n = 24)	Mediana (rango)	71.5 (24-135)	13.5 (0-23)	9.5 (3-15)	12 (6-20)	6 (2-10)	6 (3-20)	11.5 (3-24)	13 (1-23)
	Percentil	20	30	40	35	50	5	25	20
36-50 años (n = 21)	Mediana (rango)	77 (31-124)	14 (6-23)	8 (3-15)	14 (5-20)	8 (2-10)	9 (4-19)	14 (4-22)	15 (8-23)
	Percentil	35	40	20	45	80	45	40	35
>50 años (n = 21)	Mediana (rango)	81 (16-132)	13 (1-23)	12 (0-15)	14 (0-20)	9 (0-10)	7 (2-20)	12 (6-23)	14 (1-23)
	Percentil	30	30	60	40	65	20	30	30

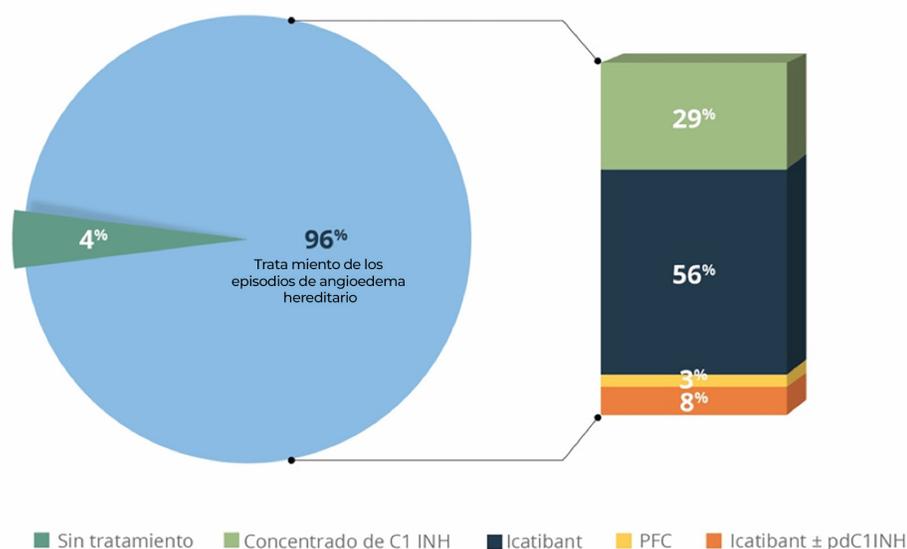
**Cuadro 2.** Puntajes del Cuestionario HAE-QoL, según la edad en hombres con angioedema hereditario

Grupo etario	Puntaje total	Función física y salud general	Estigma relacionado con la enfermedad	Rol social y emocional	Preocupación respecto a la descendencia	Percepción de control acerca de la enfermedad	Salud mental	Dificultades con el tratamiento	
18-35 años (n = 14)	Mediana (rango)	99.5 (52-129)	17.5 (9-23)	12 (7-15)	18.5 (8-20)	8 (2-10)	11 (5-18)	18.5 (8-22)	16 (7-23)
	Percentil	40	35	45	60	65	35	45	25
36-50 años (n = 7)	Mediana (rango)	83 (72-134)	18 (10-23)	12 (9-15)	16 (12-20)	5 (2-10)	10 (5-20)	14 (10-24)	17 (14-22)
	Percentil	35	70	55	65	30	40	35	40
>50 años (n = 13)	Mediana (rango)	88 (68-135)	17 (8-23)	11 (7-16)	16 (9-21)	9 (4-10)	8 (5-20)	16 (6-24)	16 (8-23)
	Percentil	10	15	15	25	50	15	20	15

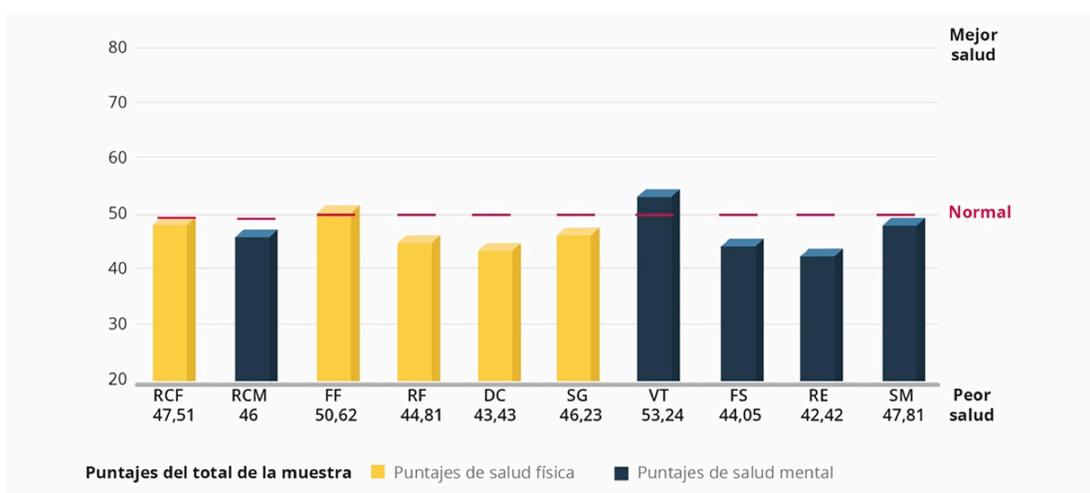
**Cuadro 3.** Principales factores implicados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario (n = 100)

Subgrupo	Mujeres de 18-35 años	Mujeres de 36-50 años	Mujeres mayores de 50 años	Hombres de 18-35 años	Hombres de 36-50 años	Hombres mayores de 50 años
<b>n</b>	<b>24</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>13</b>
Puntaje total (mediana)	71.5	77	81	99.5	83	88
Percentil (mediana)	20	35	30	40	35	10
Principales factores implicados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud	Preocupación por la falta de disponibilidad del tratamiento	Evitar situaciones por miedo a sufrir un episodio Preocupación por la falta de disponibilidad del tratamiento	Preocupación por el riesgo de asfixia	Preocupación por la falta de disponibilidad del tratamiento Dificultades para realizar actividades de la vida diaria	Muestra pequeña	Dificultades para realizar actividades de la vida diaria Evitar situaciones por miedo a sufrir un episodio





**Figura 2.** Tratamiento para los episodios de angioedema hereditario.



**Figura 3.** Puntajes del Cuestionario SF-12v2 (n = 100).

RCF: resumen del componente físico; RCM: resumen del componente mental; FF: funcionamiento físico; RF: rol físico; DC: dolor corporal; SG: salud general; VT: vitalidad; FS: funcionamiento social; RE: rol emocional; SM: salud mental.

la enfermedad; por lo tanto, la optimización del tratamiento debe reducir la gravedad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.<sup>6</sup>

Al considerar la estimación actual del total de la población<sup>12</sup> y la prevalencia global del angioedema hereditario,<sup>5</sup> se estima que la prevalencia nacional de la enfermedad en Argentina alcance los 600 individuos. Nuestra cohorte de 100 pacientes adultos

ambulatorios puede considerarse altamente representativa de toda la población Argentina con angioedema hereditario, puesto que el trabajo se llevó a cabo en los principales centros de referencia del país, que asisten a una importante proporción de estos pacientes. El resto de los casos suelen atenderlos médicos no especializados, en áreas más distantes, por lo que no accedieron a participar en el estudio multicéntrico.

El angioedema hereditario tipo 1 fue la forma predominante de la enfermedad, lo que coincide con los registros previos de otros países.<sup>7</sup>

El TPLP se indicó en menos del 20% de los pacientes argentinos con angioedema hereditario. Danazol fue el fármaco más prescrito, en consonancia con datos de mayor escala en Latinoamérica.<sup>8</sup> No obstante, la proporción de pacientes que recibía TPLP fue más baja que la informada en otras regiones,<sup>7</sup> lo que puede explicarse por las diferencias observadas en la disponibilidad del tratamiento. Al momento de nuestro estudio, lanadelumab aún no estaba disponible en el país. En cuanto al tratamiento de los episodios de angioedema hereditario, icatibant en monoterapia o en combinación con pdC1INH fue la opción más prescrita. Estas terapias específicas se asociaron con mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con angioedema hereditario; sin embargo, en otros países de América Latina, el plasma fresco congelado sigue siendo la terapia de rescate más indicada para los episodios de la enfermedad. La Organización Mundial de Alergia sugiere limitar la prescripción de plasma fresco congelado luego de que las terapias específicas se encuentren disponibles.<sup>8</sup>

Si bien la calidad de vida relacionada con la salud es un parámetro importante que permite medir el grado de sufrimiento del paciente, el resultado pierde valor si los cuestionarios que se utilizan no son válidos ni confiables.<sup>9</sup> En nuestro estudio, ambos cuestionarios (HAE-QoL y SF-12v2) evidenciaron el efecto del angioedema hereditario en todos los grupos definidos por edad y sexo. Los puntajes de este estudio coinciden con los de investigaciones previas. El estudio de Lumry y su grupo, efectuado en 457 pacientes con angioedema hereditario en Estados Unidos, quienes completaron el cuestionario SF-12, señala que la enfermedad representa una carga humanística relevante en los dominios de salud física y mental.<sup>13</sup> También demostró que la media de los puntajes en la versión abreviada de la Escala de Depresión de Hamilton fue más alta en pacientes con angioedema hereditario *versus* la población general.<sup>13</sup> De manera similar, el riesgo de depresión estimado por los puntajes del SF-12v2 en nuestros pacientes duplicó la tasa esperada en la población general.

Debido al carácter observacional de nuestro estudio, los resultados pueden estar influenciados por los sesgos

de selección e información, lo que constituye una limitante. Sin embargo, entre las fortalezas se encuentran: una muestra relativamente grande y representativa de todos los pacientes argentinos con angioedema hereditario; y aplicación de cuestionarios genéricos validados (SF-12v2) y específicos para la enfermedad (HAE-QoL).

## CONCLUSIÓN

La calidad de vida relacionada con la salud disminuyó considerablemente en pacientes argentinos con angioedema hereditario al aplicar los cuestionarios HAE-QoL y SF-12v2. Es importante desarrollar estrategias multidisciplinarias para abordar esta enfermedad compleja.

## Fuente de financiamiento

Este estudio fue financiado por Takeda Argentina S.A. (número de subsidio: IIR-AR-002068).

## REFERENCIAS

1. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Rev Alerg Mex* 2021; 68 (Suppl 2): s1-s22. doi: 10.29262/ram.v68i6.914.
2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1136-1148. doi: 10.1056/NEJMr1808012.
3. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 99. doi: 10.1186/1750-1172-9-99.
4. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (3): 692-697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.
5. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013; 19 (7 Suppl): s103-s110.
6. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
7. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36 (3): 213-217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824.

8. Fabiani J, Valle SO, Olivares M, et al. Improving C1 inhibitor deficiency (type 1 and type 2 hereditary angioedema) in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (6): 445-447.
9. 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: 82. doi: 10.1186/1477-7525-10-82.
10. Ware J, Kosinski M, Turner-Bowker D. How to score version 2 of the SF-12 HEALTH Survey. [https://www.researchgate.net/profile/John-Ware-6/publication/291994160\\_How\\_to\\_score\\_SF-12\\_items/links/58dfc42f92851c369548e04e/How-to-score-SF-12-items.pdf](https://www.researchgate.net/profile/John-Ware-6/publication/291994160_How_to_score_SF-12_items/links/58dfc42f92851c369548e04e/How-to-score-SF-12-items.pdf)
11. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37 (3): 597-616. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.005.
12. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Institucional-GacetillaCompleta-355>
13. 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): 407-414. doi: 10.2500/aap.2010.31.3394.