

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO, PONDERACIÓN DE EVIDENCIAS. PARTE 2 - TRATAMIENTO

## Hereditary angioedema, weighting of evidence. Part 2 - Treatment

Baillieu RA<sup>1</sup>, Fantini CA<sup>1</sup>, Gattolin G<sup>1</sup>, Josviack D<sup>1</sup>, Medina IV<sup>1</sup>, Parisi CAS<sup>1</sup>, Vazquez DO<sup>1</sup>

### RESUMEN

Desde las observaciones de Quincke y Osler, que refirieron pacientes con una "tumefacción" diferente de las que provocaban habitualmente los mecanismos alérgicos hasta el descubrimiento de un nuevo mediador responsable de esos edemas dolorosos y deformantes, se han sucedido los aportes de los investigadores en el esclarecimiento de la patogenia y el tratamiento del AEH hasta la actualidad, en que el arsenal terapéutico se ve notablemente enriquecido por medicamentos altamente eficaces y específicos. Intentaremos describirlos.

**Palabras claves:** AEH, crisis, ataques, disparadores, fisiopatología.

### ABSTRACT

From the observations of Quincke and Osler, who referred patients with a "swelling" different from those that usually provoked the allergic mechanisms until the discovery of a new mediator responsible for these painful and deforming edemas, have been the contributions of researchers in the Clarification of the pathogenesis and treatment of HAE to date, where the therapeutic arsenal is remarkably enriched by highly effective and specific drugs. We will try to describe them.

**Key words:** HAE, crises, attacks, triggers, pathophysiology.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2017;48(1):21-25

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del AEH puede dividirse en preventivo y de los ataques agudos. En este último caso, la urgencia y la eficacia de las medidas terapéuticas que se adopten pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte.

En la presente revisión se describen detalladamente los medicamentos para los ataques agudos con que contamos en Argentina y se enumeran brevemente los tratamientos preventivos actuales.

## CONCENTRADO DE C1 INHIBIDOR

También conocido como proteína de reemplazo de C1-Inh (C1INH), se obtiene a partir de plasma humano. Se administra por vía intravenosa y es considerado como terapia de primera línea durante los episodios agudos de angioedema en pacientes con AEH, ya que actúa en va-

rios puntos de las vías patogénicas<sup>26</sup>. Se han obtenido dos C1INH de plasma humano: Cinryze (*ViroPharma Inc*), y Berinert o Berinert P (*CSL Behring*). Estos fármacos están disponibles desde hace muchos años en la Unión Europea, Canadá, Japón y Argentina, y fueron autorizados en los EE.UU. en 2008/9.

## DOSIFICACIÓN

La dosificación de C1INH para el tratamiento de los episodios agudos se basa en el peso y la dosis recomendada es de 20 unidades / kg. Cada vial de fármaco contiene 500 unidades de C1INH y debe reconstituirse calentándolo a la temperatura corporal antes de su aplicación y administrarse en una vena periférica en más de 10 minutos. La solución no debe agitarse, ya que esto puede causar la desnaturalización de la proteína. En casos de emergencia, puede ser dado sin precalentamiento.

La estabilización o mejoría de los síntomas se suelen ver dentro de los 30 minutos en los ataques laríngeos o gastrointestinales. Si los síntomas persisten, se puede administrar una segunda dosis aproximadamente dos horas después de la primera, pero si los síntomas se agravan después de la dosis inicial de C1INH, la segunda dosis se puede administrar a los 30 minutos.

Un estudio observacional sugiere que la respuesta puede ser mejorada cuando los pacientes son capaces de autoadministrarse C1INH en su casa ante el primer signo de

1. Comité Científico de Angioedema Hereditario, AAAeIC. Rep. Argentina.

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Correspondencia: Dr. Renee Baillieu | renebaillieu@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 27/04/2017 | Aceptado: 18/05/2017

inflamación<sup>27</sup>. Este es el tratamiento de elección para los ataques agudos en mujeres embarazadas con AEH.

Se han descritos efectos secundarios poco frecuentes que incluyen dolor de cabeza, fiebre y reacciones alérgicas raras con prurito generalizado, urticaria y edema de lengua y mucosa oral, o como un *shock* anafiláctico poco después de la infusión.

No hay indicios de que se desarrolle resistencia con el uso repetido; sin embargo, se ha informado que unos pocos pacientes experimentan un incremento en la frecuencia de los ataques durante los períodos en los que se administró C1INH para el tratamiento de ataques agudos<sup>28</sup>. A pesar de que no se conoce el mecanismo responsable de esta respuesta paradójica, se ha sugerido que podría estar relacionada con la producción de anticuerpos contra el C1 inhibidor.

## CI INHIBIDOR RECOMBINANTE

El C1 inhibidor recombinante (rhC1INH), está disponible en Europa. Se obtiene de la leche de conejos transgénicos. En comparación con el producto de plasma, rhC1INH tiene idéntica actividad inhibitoria de proteasas, pero una vida media más corta. Por lo tanto, se requieren dosis más altas para alcanzar los niveles plasmáticos adecuados que las que se necesitan con el producto derivado de plasma<sup>29</sup>.

Los pacientes deben ser examinados antes de su uso para descartar sensibilización alérgica al epitelio de conejo y no deben recibir la medicación si las pruebas cutáneas o *in vitro* son positivas.

## ICATIBANT

es un antagonista competitivo selectivo del receptor B2 de la bradiquinina que está disponible en nuestro país (para pacientes de 18 años de edad y mayores). Este polipéptido sintético, estructuralmente análogo y con una afinidad similar a la bradiquinina, antagoniza selectivamente el receptor B2 de bradiquinina inhibiendo la unión del mediador a su receptor, lo que impide su respuesta. Está aprobado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema en adultos con deficiencia de C1-Inh<sup>30</sup>.

### DOSIS DE ICATIBANT Y ADMINISTRACIÓN

La dosis de icatibant es de 30 mg, administrada mediante inyección subcutánea lenta en la zona abdominal. Puede ser auto-administrada.

La mayoría de los pacientes solo necesita una dosis para tratar los síntomas adecuadamente. Sin embargo, si la respuesta clínica es insuficiente, se puede administrar una segunda inyección después de seis horas y una tercera inyección, si fuera necesario, después de un período adicional de seis horas. Se recomienda no sobrepasar las 3 dosis en 24 horas<sup>31</sup>.

Los estudios de eficacia en los ensayos multicéntricos *For Angioedema Subcutaneous Treatment (FAST)* 1 y 2 asignaron aleatoriamente 130 adultos con deficiencia de C1-Inh a recibir icatibant vs. placebo (FAST-1) o icatibant vs. ácido tranexámico oral (AT) (FAST-2) para tratar la crisis laríngea aguda y ataques gastrointestinales o cutáneos de intensidad moderada a grave. El criterio de valoración principal fue el tiempo medio de aparición del alivio de los síntomas. En un análisis conjunto de los dos ensayos, un número significativamente mayor de pacientes que recibieron icatibant tuvo alivio de los síntomas dentro de las cuatro horas, en comparación con placebo o AT. Además, el tiempo medio hasta el alivio de síntomas casi completo fue significativamente más corto con icatibant en comparación con el placebo o AT<sup>32,33</sup>.

En un tercer ensayo, FAST-3, 83 pacientes fueron asignados al azar para recibir icatibant o placebo durante ataques moderados a severos en cualquier localización. Icatibant disminuyó la severidad de los ataques y acortó el tiempo para el alivio de los síntomas iniciales. Ninguno de los pacientes que recibieron icatibant requirió terapia de rescate antes del alivio completo de los síntomas<sup>34</sup>.

### EFFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES

La reacción adversa más común con icatibant es el dolor leve y transitorio en el punto de inyección. Otros efectos adversos poco comunes incluyen náuseas, cólicos gastrointestinales, fiebre, astenia, mareos, aumento de las transaminasas y cefalea<sup>35</sup>.

Icatibant se debe utilizar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica aguda o angina inestable, ya que el antagonismo del receptor 2 de la bradiquinina puede reducir el flujo sanguíneo coronario en modelos animales, por lo que fueron excluidos de los ensayos clínicos los pacientes con estas comorbilidades<sup>36</sup>.

La vía de administración (subcutánea) y el riesgo nulo de transmisión de enfermedades son ventajas que posee el icatibant frente a otros tratamientos, por ser un fármaco sintético en lugar de un hemoderivado. Por otro lado, no ha sido aún autorizado para niños o mujeres embarazadas.

## INHIBIDOR DE CALICREÍNA

Ecallantide (EE.UU. solamente) es un inhibidor de la calicreína plasmática recombinante por ingeniería genética. Este medicamento bloquea la producción de bradiquinina al inhibir la calicreína plasmática. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de ataques agudos de AEH en pacientes de 16 años de edad o mayores<sup>37</sup>.

## PLASMA

Plasma es una terapia de segunda línea en el tratamiento de ataques agudos que afectan la laringe y crisis gastroin-

testinales graves. Debe utilizarse sólo si los tratamientos mencionados anteriormente no están disponibles. No se han realizado estudios que comparen directamente plasma con C1INH, ecallantide o icatibant.

En EE.UU. puede usarse el plasma tratado con disolvente/detergente (plasma S/D) o plasma fresco congelado (PFC). Plasma S/D conlleva un menor riesgo de transmisión viral en comparación con PFC, aunque la mayoría de los informes de casos de tratamiento de AEH se han hecho con PFC. En nuestro país solo disponemos de PFC.

Inicialmente se dan dos unidades de plasma, que se pueden repetir cada dos a cuatro horas hasta que haya una mejoría clínica. Una vez que el ataque comienza a disminuir, no se requiere más plasma. Si un paciente tiene comorbilidades que aumenten el riesgo de sobrecarga de volumen, entonces se recomienda una dosis de 10 a 15 ml por kg de peso corporal, con el seguimiento de la volemia y la función cardiopulmonar.

La eficacia de plasma en el tratamiento de ataques agudos ha sido sugerida por los informes de casos<sup>38</sup>. El plasma teóricamente podría exacerbar el angioedema, ya que contiene no sólo C1 inhibidor, sino también las proteínas sustrato (precalicreína y quinínogeno de alto peso molecular) que podrían consumir el inhibidor disponible y paradójicamente empeorar el angioedema, aunque esto sólo se ha reportado rara vez<sup>39</sup>.

## RIESGOS

La principal preocupación con los productos de plasma es la transmisión de enfermedades, por lo que estos riesgos se deben informar al paciente antes de cada administración.

El plasma S/D inactiva los virus envueltos (como el VIH, HTLV y hepatitis B y C), pero no a los priones o virus sin envoltura (por ejemplo, la hepatitis A, parvovirus).

El PFC no se somete a procesamiento para eliminar agentes infecciosos; sin embargo, el que se obtiene a partir de un solo donante sí se somete a pruebas serológicas para los marcadores virales

## TERAPIAS INEFICACES

El angioedema de AEH no responde a ninguno de los tratamientos para el angioedema alérgico, incluyendo epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides, aunque algunos autores han reportado casos aislados de respuesta a la adrenalina<sup>40,41</sup>.

Algunos estudios han examinado los efectos de la inhalación o inyección de heparina o compuestos de heparinacalcio en el tratamiento (y la prevención) de los ataques de AEH<sup>42</sup>. Sin embargo, se necesitan más datos antes de considerar esta terapia.

Los ataques laríngeos son el tipo de ataque más peligroso porque el edema puede conducir a la obstrucción de

las vías respiratorias, con resultados fatales. El angioedema puede presentarse como una sensación de cuerpo extraño en faringe, cambios en la calidad de la voz, dificultad para tragar las secreciones, o dificultad para respirar. Por lo general progresa en horas, aunque puede aumentar vertiginosamente. La intubación puede llegar a ser muy difícil debido a la distorsión de la anatomía de la vía aérea superior. Los pacientes con terapias de primera línea en el hogar, luego de autoadministrarse una dosis inicial, todavía deben buscar atención médica de inmediato, dado que podrían requerir mayor intervención.

La evaluación y protección de la vía aérea superior es el primer y más importante problema de gestión en el paciente con un ataque agudo que afecte a cualquier parte de la vía aérea, debido a que ninguno de los tratamientos disponibles, incluidos C1 inhibidor (C1INH) icatibant o ecallantide, puede considerarse universalmente eficaz en todos los casos. Además, estos agentes necesitan un tiempo para actuar, por lo que las vías respiratorias del paciente deben ser protegidas en el ínterin.

Si se presenta estridor o signos de paro respiratorio se debe efectuar intubación inmediatamente. El manejo de la vía aérea debe ser efectuado por profesionales entrenados, porque los intentos fallidos pueden conducir a la obstrucción fatal. También es prudente trasladar el paciente a una unidad de cuidados intensivos, donde se pueda realizar una cricoideotomía si fuera necesario.

Dado que no se han comparado las terapias de primera línea C1INH, icatibant o ecallantide, resulta difícil establecer su eficacia relativa, por lo que la elección del agente por lo general depende de la disponibilidad.

Si ninguno de los tratamientos de primera línea está disponible, la otra opción terapéutica utilizable en Argentina para los ataques agudos de laringe es el plasma fresco congelado, debiéndose informar los riesgos de transmisión de enfermedades antes de la administración.

## ATAQUES GASTROINTESTINALES

Cuando un paciente con antecedentes conocidos o sospechosos de AEH se presenta con cólico gastrointestinal, el clínico debe determinar si los síntomas abdominales son en realidad debido a angioedema o a un proceso no relacionado. Los pacientes que han tenido ataques gastrointestinales previos deben ser interrogados cuidadosamente para determinar si sus síntomas actuales son similares a los episodios del pasado.

La respuesta clínica a una de estas terapias de primera línea es una herramienta valiosa en los ataques gastrointestinales para distinguir los trastornos del C1-Inh de otras patologías abdominales<sup>43</sup>. Con todas las terapias de primera línea, la respuesta clínica debe ser evidente en dos horas. Si no hay respuesta después de la dosis inicial, entonces se deben evaluar otra etiología.

## INDICACIONES PARA LA PROFILAXIS

A menudo se administra profilaxis de corto plazo antes de los procedimientos dentales menores o si se planea intubación, cirugía oral, o cirugía general.

La profilaxis a largo plazo suele iniciarse con andrógenos (si no están contraindicados por alguna razón) cuando un paciente está requiriendo más de cinco administraciones de una terapia a demanda por mes.

Los andrógenos atenuados incluyen danazol, estanozolol, oxandrolona, oximetolona, tibolona y metiltestosterona. Estos agentes se utilizan en la profilaxis a corto y largo plazo y se cree que actúan ya sea por aumento de los niveles de aminopeptidasa P, una enzima que inactiva quininas<sup>44</sup>, o mediante el aumento de la producción hepática de C1-Inh, o por mecanismos adicionales indeterminados.

Los antifibrinolíticos son inhibidores de la proteasa que inhiben la conversión de plasminógeno en plasmina y también inhiben la plasmina activada. Estos pasos en la fibrinólisis también son inhibidas por el C1-Inh, por lo que la utilidad de los antifibrinolíticos en el tratamiento de AEH puede ser debida a un “efecto ahorrador” del inhibidor natural. Los medicamentos antifibrinolíticos actualmente en uso son ácido épsilon aminocaproico y ácido tranexámico, que es más potente y tiene un perfil superior de efectos secundarios, por lo que es el fármaco antifibrinolítico de elección<sup>45</sup>.

## POTENCIALES OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA AEH

### BCX4161

Los estudios preclínicos mostraron que esta pequeña molécula inhibidora de la calicreína plasmática es potente y específica para el tratamiento oral del angioedema hereditario. El ensayo OPUS-1 (Oral Prophylaxis-1) (incluyó 24 pacientes con AEH con alta frecuencia de ataques ( $\geq 1$  por semana), (edad media, 42 años) que fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis de 400 mg de BCX4161 tres veces al día o placebo durante 4 semanas antes de entrecruzarlos. La disminución de 0,45 en el número de ataques de angioedema asociados con BCX4161 fue significativa ( $p < 0,001$ )<sup>46</sup>.

### DX-2930 (LANADELUMAB)

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano inhibidor de calicreína plasmática para el tratamiento de HAE con déficit de C1-Inh<sup>47</sup>.

El DX-2930 está desarrollado para ser un agente profíctico de acción prolongada que previene los ataques de AEH. La dosificación permitirá la autoadministración mediante una inyección subcutánea de pequeño volumen.

### C1INHIB DP (CSL830)

Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, (COMPACT). El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de la C1Inhdp administrado por vía subcutánea para prevenir los ataques de AEH<sup>48</sup>.

### C1INHIB NF (CINRYZE)

Se completó un estudio clínico de fase II para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Cinryze administrado por vía subcutánea con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) para prevenir ataques en pacientes con AEH debido a la deficiencia de C1-Inh. En la actualidad, la FDA está evaluando el riesgo potencial del efecto a largo plazo de los anticuerpos anti-rHuPH20<sup>49</sup>.

## RECOMENDACIONES

Todos los pacientes deben estar equipados con una pulsera o un collar que identifique su condición médica y un plan escrito para el tratamiento de ataques agudos de uso en las urgencias. Este documento debe explicar brevemente el diagnóstico del paciente, esbozar el tratamiento indicado para los ataques agudos, y proporcionar información de contacto para el médico actuante.

Para los pacientes con ataques cutáneos que no impliquen la piel adyacente a la vía aérea, no se sugiere ningún tratamiento. Después de un ataque agudo, se debe evaluar la situación del paciente para determinar los factores que contribuyeron a desencadenarlo. Si no se identifican factores, entonces se deben aumentar los medicamentos preventivos.

Importante recordar que una vez diagnosticado debe ofrecerse a los miembros de la familia la detección eventual del trastorno, mediante los análisis apropiados<sup>50</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA. PARTE 2

26. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2010;30:823.
27. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-

inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:904.

28. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate.

- Am J Med 2009;122:780.
29. Choi G, Soeters MR, Farkas H, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007;47:1028.
  30. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:529.
  31. Bork K, Frank J, Grundt B, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1497
  32. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532.
  33. Riedl M. Icatibant, a selective bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist, proves effective and safe in treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S103.
  34. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107:529.
  35. Deeks ED. Icatibant. *Drugs* 2010;70:73.
  36. <http://emc.medicines.org.uk/medicine/21761/SPC/Firazyr> (Accessed on September 13, 2010).
  37. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:523.
  38. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, et al. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med* 2007;33:137.
  39. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:383.
  40. Trachsel D, Hammer J. A vote for inhaled adrenaline in the treatment of severe upper airway obstruction caused by piercing of the tongue in hereditary angioedema. *Intensive Care Med* 1999;25:1335.
  41. Roth M, Schreier L, Cutler R. Adrenalin treatment for hereditary angioneurotic edema. *Ann Allergy* 1975; 35:175.
  42. Majluf-Cruz A, Nieto-Martínez S. Long-term follow up analysis of nadroparin for hereditary angioedema. A preliminary report. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1127.
  43. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619.
  44. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:429.
  45. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985;29:236.
  46. Bork K. Current drugs in early development for hereditary angioedema: potential for effective treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2014 Jul;23(7):887-91.
  47. Chyung Y, Vince B, Iarrobino R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 Oct;113(4):460-6.e2.
  48. Kenniston JA, Sexton DJ, Martik D, et al. Discovery and Characterization Of a Highly Specific Antibody Inhibitor of Plasma Kallikrein. *Blood* 2013;122(21):1067.
  49. Frost GI. Halozyme Therapeutics, Inc., 11588 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, USA.
  50. Hereditary angioedema: Treatment of acute attacks: Marco Cicardi, MD, Bruce Zuraw, MD, Sarbjit Saini, MD, Anna M Feldweg, MD Aug 29, 2016.