

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN ARGENTINA

BLAS LARRAURI^{1,2}, ALEJANDRO MALBRÁN², ELOISA MALBRÁN²¹Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, San Juan, ²Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Alejandro Malbrán, Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, Av. Roque Sáenz Peña 1160, 1035 Buenos Aires, Argentina

E-mail: blas.larrauri@gmail.com

Recibido: 28-VII-2024

Aceptado: 5-XII-2024

Resumen

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara, con alta mortalidad histórica. En su forma clásica, es producida por la deficiencia de C1 inhibidor (AEH C1INH). La identificación de la bradiquinina como el mediador principal ha estimulado el desarrollo de nuevos medicamentos para tratar la enfermedad y ha permitido la identificación de nuevas formas de la enfermedad con C1 inhibido normal (AEHnC1INH). El tratamiento del AEH es establecido en consensos internacionales. Una guía de tratamiento fue publicada en *Medicina (Buenos Aires)* en 2012, pero nuevas drogas y formas de la enfermedad han sido descritas posteriormente. Actualizamos aquí los nuevos tratamientos propuestos en la anterior guía y describimos los nuevos medicamentos, así como algunas características de las nuevas formas de AEH, para establecer una segunda guía de tratamiento del AEH en Argentina.

Palabras clave: angioedema hereditario, C1 inhibidor, tratamiento

involving the skin, gastrointestinal tract and larynx. HAE has a 15% to 50% historical asphyxia mortality. It is the consequence of C1 inhibitor deficiency. The identification of bradykinin as the principal mediator of the disease has led to the development of new drugs for the treatment of HAE. HAE treatment is agreed in international consensus. A therapeutic guide for the treatment of the disease was published in *Medicina (Buenos Aires)* in 2012, but new and relevant diagnostic and therapeutic advances have been described subsequently. We here update the pharmacology of new drugs available for the treatment of HAE in Argentina, as well as briefly describe the new forms of the disease.

Key words: hereditary angioedema, C1 inhibitor, treatment

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El angioedema sin ronchas es producido por la acción de la histamina, la bradiquinina o leucotrienos. La bradiquinina es el mediador del angioedema hereditario, debido a la falta del inhibidor de la cascada de las quininas, el C1 inhibidor. El tratamiento consiste en inhibir la acción de la bradiquinina.

Abstract

Update on the treatment of hereditary angioedema in Argentina

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease, characterized by episodes of edema

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Revisamos las nuevas mutaciones descritas en el angioedema hereditario sin ausencia de C1 inhibidor. Describimos los medicamentos utilizados el ataque agudo, así como su profilaxis de corto o largo plazo para cada una de las formas clínicas descritas. Resumimos las estrategias de tratamiento para nuestro país y su costo.

El angioedema hereditario (AEH) por deficiencia de C1 inhibidor es una enfermedad rara, autosómica dominante, con una incidencia de 1:50 000 habitantes, caracterizada por episodios recurrentes y autolimitados de angioedema sin ronchas. Sus características clínicas y pronóstico fueron descritas en *Medicina (Buenos Aires)*¹ y en otras revisiones de la enfermedad². El compromiso faríngeo y/o laríngeo se presenta en el 1% de los ataques causando la muerte histórica por asfixia en el 15% a 50% de los pacientes³, habitualmente antes de realizado el diagnóstico y de los actuales tratamientos. El angioedema hereditario explica el diagnóstico de menos del 5% de los pacientes que consultan con angioedema recurrente sin ronchas⁴.

Se atribuye la descripción del angioedema a Quincke en 1885⁵. En 1889 Sir William Osler describió una forma familiar de la enfermedad⁶. Recién en 1963, Virginia Donaldson describió la ausencia de C1 inhibidor como la causa de la enfermedad⁷, pero su mediador principal permaneció oculto hasta la descripción de un nivel alto de bradiquinina en el suero de los pacientes durante los episodios⁸ y la comprobación de su rol fundamental como mediador de angioedema en los modelos transgénicos de ratón⁹. El descubrimiento de la bradiquinina como mediador del angioedema, permitió el diseño de nuevas drogas y estrategias para luchar contra la enfermedad que plasmaron la publicación de la primera guía de tratamiento en *Medicina (Buenos Aires)*¹⁰. Esta publicación mejoró el acceso al tratamiento, sirviendo de base a pacientes, familiares, médicos auditores, autoridades de salud y jueces, para decidir la cobertura de la medicación^{11, 12}.

En los últimos años, ha habido una expansión en la comprensión del AEH, se han descrito

nuevas formas de la enfermedad y se han desarrollado nuevas drogas¹³ y estrategias para el tratamiento de esta, justificando una actualización de las guías de tratamiento para nuestro país.

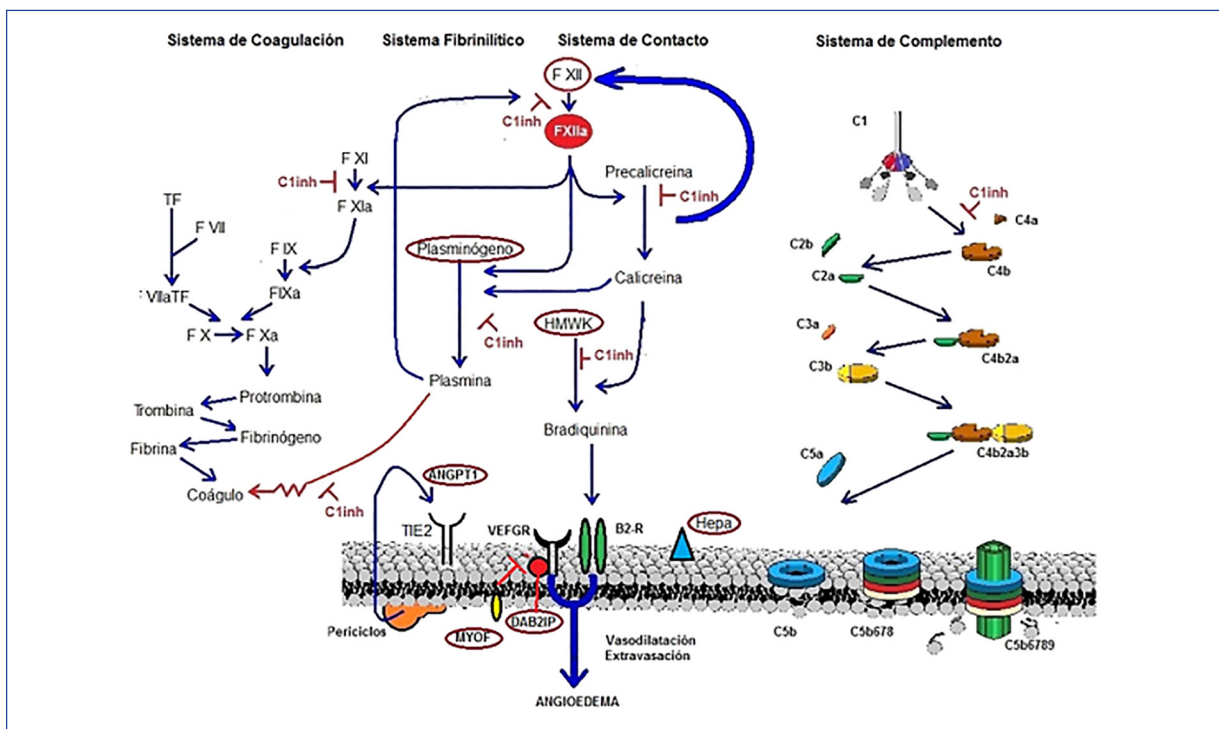
Breve reseña fisiopatológica

El mediador del angioedema en AEH es la bradiquinina¹⁴ (Fig. 1). Los ataques de angioedema se producen por la interacción de la bradiquinina con su receptor endotelial constitutivo B2¹⁵. La activación de estos receptores produce vasodilatación y extravasación de plasma al tejido extravascular con la formación consiguiente de edema localizado. La bradiquinina es producida por la activación del sistema de contacto. El sistema de contacto está formado por tres proteínas: el FXII, la precalicreína y los quinínógenos de alto peso molecular¹⁶. Estas proteínas circulan como zimógenos, es decir enzimas inactivas, que cuando son clivadas, sus fragmentos adquieren actividad proteolítica. La activación del factor XII produce el clivaje de sí mismo con la formación de FXII activado, este cliva la precalicreína formando calicreína, y la calicreína clivará los quinínógenos de alto peso molecular, produciendo bradiquinina¹⁷. La bradiquinina es un polipéptido de nueve aminoácidos que es degradado por la enzima quininasa II, también conocida como enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los inhibidores de la ECA (IECA), al inhibir la degradación de la bradiquinina, inducen episodios de angioedema como evento adverso en el 1% de los pacientes que los consumen¹⁸. El C1 inhibidor es el principal inhibidor del sistema de contacto, así como lo es del sistema de complemento, y actúa como un inhibidor menor del sistema de la coagulación y del sistema fibrinolítico¹⁹ (Fig. 1).

En los últimos años se han descrito familias con AEH y C1 inhibidor normal, extendiendo la clasificación del AEH a dos grupos de pacientes: AEH con deficiencia de C1 inhibidor (AEH C1INH) y con C1 inhibidor normal (AEHn C1INH) (Tabla 1).

En los pacientes con deficiencia de C1 inhibidor, su ausencia permite una activación descontrolada del sistema de contacto con la consiguiente producción excesiva de bradiquinina. Aparte de la excesiva activación del sistema de contacto, la falta de C1 inhibidor también produce activación y consumo de complemento, por lo

Figura 1 | Fisiopatogenia del angioedema hereditario



FXII: factor doce; FXI: factor once; FX: factor diez; FIX: factor nueve; FVII: factor siete; TF: factor tisular; C1inh: C1 inhibidor; HMWK: quinínogenos de alto peso molecular; ANGPT1: angiopoietin-1; MYOF: myoferlin; HEPA: heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa; VEGFR: receptor de factor de crecimiento endotelial vascular; B2 R: receptor 2 de bradiquina; TIE2: quinasa celular de la túnica interna endotelial

Líneas azules vías de activación, líneas rojas vías de inhibición. En círculos rojos las proteínas mutadas que generan AEHnC1inh. Nótese la relación entre los sistemas de complemento, contacto, coagulación y fibrinolítico, y la inhibición de todos por C1inhibidor. La activación del sistema de complemento no tiene relación directa con la generación de bradiquina

Tabla 1 | Clasificación del angioedema hereditario

| | |
|-----------|---|
| AEH C1inh | Tipo 1 Tipo 2 Angioedema adquirido |
| AEHnC1inh | FXII Plasminógeno Kininógeno Angiopoietina Myoferlina Heparan sulfato 3-0 sulfotransferasa DAB2IP AEHnC1inh UM |

que estos pacientes casi universalmente tienen bajo el C4 (Tabla 2).

En los pacientes con AEH C1INH la deficiencia de C1 inhibidor puede ser debida a la ausencia

antigénica del mismo, constituyendo el llamado AEH C1INH tipo 1, o a alteraciones funcionales de la proteína con concentraciones plasmáticas normales o altas, llamado AEH C1INH tipo 2²⁰. Existe una forma de angioedema adquirido, en donde anticuerpos anti C1 inhibidor producen su consumo con la consiguiente activación del sistema de contacto²¹. La producción de anticuerpos contra C1 inhibidor está asociado habitualmente a gammopatías de significado incierto, a tumores productores de anticuerpos o a enfermedades autoinmunes²².

Los pacientes con AEHnC1INH constituyen un grupo heterogéneo, dentro del cual se han identificado siete mutaciones en diferentes proteínas, explicando la patogenia de algunas familias afectadas. Se han descrito mutaciones con ganancia de función en los genes codificadores del FXII²³, del plasminógeno²⁴, del quinínogeno de alto y bajo peso molecular²⁵, angiopoietin-1²⁶

Tabla 2 | Resultados de laboratorio en distintos tipos de angioedema hereditario

| | C4 | C1inh AG | C1inh funcional | C1q |
|--------------|-----------|-----------------|------------------------|------------|
| AEH tipo 1 | Bajo | Bajo | Bajo | Normal |
| AEH tipo 2 | Bajo | Normal | Bajo | Normal |
| A. adquirido | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| AEHnC1inh | Normal | Normal | Normal | Normal |

y mioferlin²⁷, y con pérdida de función del heparán sulfato 3-O-sulfotransferasa²⁸ y DAB2IP²⁹, que explican la fisiopatología de la enfermedad. Actualmente se considera que la bradiquinina es también el mediador de AEHnC1INH. El Factor XII y los quininógenos son proteínas que corresponden al sistema de contacto, la mutación de estas proteínas permite que puedan ser clivadas y activadas con mayor facilidad, con lo que se aumenta la producción de bradiquinina²⁹. La plasmina es una proteína del sistema fibrinolítico que rompe a la fibrina degradando coágulos. Normalmente la plasmina también puede clivar y activar el Factor XII. En la mutación del gen del plasminógeno, la proteína mutada tiene la capacidad de clivar directamente los quininógenos de alto peso molecular produciendo bradiquinina sin la previa activación por el FXII ni por la calicreína, este fenómeno tiene gran importancia en su tratamiento. Las cuatro mutaciones restantes corresponden a proteínas de membranas endoteliales. Angiopoietin-1 se une a receptores endoteliales TIE1, los que estabilizan la membrana vascular, su mutación facilitaría la vasodilatación y producción de episodios de angioedemas. Mioferlin y DAB2IP son proteínas de membrana endotelial que modulan la señalización VEGF, su mutación se relaciona con aumento de la señalización de éste con la consiguiente vasodilatación. Heparán sulfato 3-O-sulfotransferasa es una proteína que fija los quininógenos de alto peso molecular a las membranas celulares, para que puedan ser endocitados y evitar su activación por calicreína. La mutación con pérdida de función de esta proteína permitiría que se disponga de más quininógenos en la superficie del endotelio, con el consiguiente incremento en la producción de bradiquinina y generación de angioedemas. A los pacientes con AEHnC1INH

en los que no se identifica ninguna mutación se les llama AEHnC1INH sin mutaciones conocidas (*unknown mutations*)³⁰.

A pesar de ser una enfermedad genética, cerca de un 20% de los pacientes con AEH C1INH no tienen antecedentes familiares, asumiéndolos como primera mutación. También se han descrito primeras mutaciones de AEHnC1INH en casos de pacientes con angioedema sin ronchas y sin antecedentes familiares³¹.

Drogas disponibles para el tratamiento del angioedema hereditario

Todas las drogas disponibles para el tratamiento del angioedema están dirigidas a disminuir la producción de bradiquinina o impedir su unión al receptor B2. Su mecanismo y velocidad de acción, su vida media, sus eventos adversos potenciales y los grupos etarios donde cada una de las mismas fueron investigadas, condicionan su utilidad para el tratamiento del ataque agudo y/o la profilaxis para el corto o largo plazo de la enfermedad. Asimismo, establecen su uso en poblaciones pediátricas o durante el embarazo y la lactancia.

Tratamiento del ataque agudo

El objetivo del tratamiento del ataque agudo es evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y duración de los síntomas y evitar el impacto emocional negativo de los mismos. Existen cinco tipos de drogas para el tratamiento del ataque agudo: concentrados de C1 inhibidor plasmático, el concentrado de C1 inhibidor transgénico de conejo, el antagonista del receptor B2 de la bradiquinina: icatibant, los antagonistas de la calicreína: ecallantide y sebetrastalt y el plasma fresco preferentemente tratado con detergente. En Argentina solo hay dos de estas opciones te-

rapéuticas disponibles en el mercado: el concentrado de C1 inhibidor plasmático y el antagonista de la bradiquinina: icatibant. Ambas se utilizan a demanda y preferentemente autoadministradas por el paciente. El tratamiento debe ser precoz, para aumentar la eficacia de la medicación. Aproximadamente el 10% de los ataques agudos no responden a la primera dosis de medicación y requieren una segunda dosis, por lo tanto, los pacientes deben disponer como mínimo de dos dosis de un fármaco para tratarse cada ataque.

En Argentina, tanto el C1 inhibidor concentrado como el icatibant están aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT).

Concentrados de C1 inhibidor

La eficacia del C1 inhibidor concentrado para el tratamiento del ataque agudo fue demostrada en los estudios NCT00289211, NCT01005888 para Cinryze^{®32} e IMPACT para Berinert^{®33}. En Argentina se encuentra disponible el Berinert P[®]. Es un concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano de donadores seleccionados. Es un producto pasteurizado y se lo considera libre de virus conocidos. La dosis de 20 u/kg de peso, aplicadas dentro de las cuatro horas de inicio de un ataque moderado a grave, resultó en un rápido efecto terapéutico con una mediana de tiempo a la mejoría de 30 minutos y un empeoramiento de los síntomas o fracaso terapéutico, a las dos horas de solo 4.7%. La dosis de 10 u/kg de peso fue menos efectiva, más lenta y con mayor número de pacientes con mal control de los síntomas. Por lo tanto, la recomendación es utilizar 20u/kg de peso, que, para un adulto de 70 kg implica el uso de 3 frascos de 500 UI. Estudios de observación de tratamientos abiertos han confirmado la eficacia del pdC1INH y sugieren que la administración muy temprana, aún durante el pródromo del ataque, es eficaz. El medicamento es útil en cualquier tipo de ataque incluyendo los laríngeos. Se administra en forma endovenosa, entre 3 y 5 minutos y los pacientes pueden ser entrenados en la autoadministración en forma segura. Su uso ha sido descrito durante el embarazo³⁴, la lactancia y en niños pequeños³⁵, documentando la eficacia y seguridad en estos grupos. Los datos disponibles no sugieren problemas de seguridad, aunque se han descrito

reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en unos pocos pacientes. No hay registro de transmisión de agentes infecciosos por el uso de este derivado plasmático desde el refinamiento en la selección de donadores normales y la introducción de técnicas de exclusión y destrucción viral en la preparación.

C1 INH transgénico de conejo

Ruconest[®] es un C1 inhibidor humano recombinante purificado de la leche de conejos transgénicos. El tratamiento con Ruconest[®] fue investigado en los estudios C1 1205-01 y C1 1304-01³⁶. La administración endovenosa de 50 U/kg para pacientes con menos de 84 kg de peso corporal y 4200U si el peso corporal supera los 84 kg produce un comienzo de alivio significativo de los síntomas a los 90 minutos. Si la respuesta clínica fuera insuficiente, se puede administrar una dosis adicional. Los principales eventos adversos asociados a su uso son cefalea, náuseas y diarrea, descritos en el 2% de los ataques tratados. Se han documentado reacciones anafilácticas muy excepcionales a proteínas de la leche de conejo contaminantes. Está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) en EE.UU. y Europa respectivamente para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en pacientes con AEH C1INH mayores de 2 años.

Antagonistas del receptor B2 de la bradiquinina

En Argentina se encuentran disponibles dos marcas comerciales de icatibant: Firazyr[®] y EIBANTA[®]. El icatibant es un decapeptido sintético, análogo de la bradiquinina, que contiene 5 aminoácidos no proteínogénicos³⁷. Es un antagonista selectivo y estable del receptor B2 de la bradiquinina. La eficacia de la inyección subcutánea de 30 mg de icatibant se demostró en los estudios Fast 1, 2 y 3, comparado con placebo y ácido tranexámico³⁷. La medicación se aplicó dentro de las cuatro horas del inicio de un ataque moderado a grave y la mediana del tiempo a la mejoría clínicamente significativa fue de 1.5 a 2.5 horas. Basado en observaciones en estudios en fase abierta la droga fue útil también en los ataques laríngeos. Una segunda dosis de icatibant fue necesaria por recurrencia de síntomas en el 10% de los ataques y una tercera en el 1%³⁸.

No se observó inmunogenicidad ni pérdida de eficacia después del tratamiento de hasta 110 ataques en 118 pacientes³⁹. No ha habido problemas con la seguridad de la droga y el único evento adverso recurrente registrado ha sido la presencia de una reacción local de dolor, edema y eritema en el lugar de inyección, en el 90% de los pacientes³⁷.

Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente

Dado la disponibilidad mundial de C1 INH concentrado y/o icatibant y el riesgo de exacerbación del ataque con el uso de plasma fresco, éste solo debería usarse ante la falta de los otros fármacos. Siempre se utiliza en ambiente hospitalario y no se considera un sustituto terapéutico del C1 INH o del icatibant. La dosis recomendada es de dos unidades. El uso de plasma fresco conlleva un anecdótico riesgo potencial de agravamiento del ataque de angioedema, aunque poco observado⁴⁰. Por esto, siempre que se utilice en ataques laríngeos debe preverse la necesidad de mantenimiento agresivo de la vía aérea.

Inhibidores de calicreína

Ecaltantide (Kalbitor®)

Este fármaco no está aprobado por ANMAT para su uso en Argentina, por lo que no se dispone del mismo en nuestro territorio. El ecaltantide inhibe a la calicreína, con la consiguiente inhibición del clivaje de los quinínógenos y la formación de bradiquinina. Inhibe también el clivaje de FXII por calicreína (*feedback* positivo) e *in vitro* también inhibe la formación de FXII activado³. Es un fármaco eficaz, estudiado en el ensayo EDEMA 3⁴¹, con un tiempo a la mejoría de 165 minutos. El ecaltantide es una proteína de alto peso molecular producida en la levadura *Pichia pastoris* y su inyección produce anafilaxia en cerca del 4% de los pacientes que la reciben. Debe utilizarse siempre en ambientes con capacidad de respuesta y no es de uso por autoadministración del paciente.

Sebetralstat

Es un inhibidor oral de calicreína plasmática. También inhibe la ruptura del quinínógeno de alto peso molecular y la consiguiente liberación de bradiquinina. Fue probado en el estudio

KONFIDENT⁴² en dosis de 300 y 600 mg contra placebo, en pacientes mayores de 12 años. Ambas dosis comenzaron la reducción de síntomas en un promedio de 1.61 y 1.79 h respectivamente. Sebetralstat no presentó mayores efectos adversos que el placebo. Este fármaco no está aún aprobado para su uso comercial. La inclusión de una droga oral para el tratamiento de crisis de angioedema presentará un gran beneficio para los pacientes con angioedema hereditario.

Prevención de ataques

Profilaxis de corto plazo

El tratamiento profiláctico de corto plazo se usa para minimizar el riesgo de tener un ataque de angioedema ante situaciones que aumentan la frecuencia de crisis. Los procedimientos odontológicos, traumáticos, y la manipulación directa o indirecta de la vía aérea superior como en las intubaciones orotraqueales, las laringoscopías, broncoscopías y endoscopías digestivas aumentan el riesgo de tener un ataque de angioedema laríngeo. Estos ataques se producen siempre en las 48 horas posteriores a la intervención, siendo la mayoría de las veces dentro de las 10 primeras horas. Es mandatorio el tratamiento preventivo. Se recomienda como primera línea el uso profiláctico de concentrado de C1 inhibidor en dosis de 20 U kg de peso inmediatamente antes de los procedimientos descriptos. Siempre debe disponerse de C1 inhibidor concentrado y/o icatibant para tratar una crisis en caso de que la profilaxis no sea efectiva.

En países con disponibilidad de andrógenos atenuados, utilizándolos 5 días antes y dos días posteriores a procedimientos, son otra opción razonable como profilaxis. Los agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, no están recomendados como profilaxis a corto tiempo. Los consensos de expertos también recomiendan profilaxis para situaciones específicas que los pacientes identifican como de riesgo.

Profilaxis a largo plazo

El objetivo de la profilaxis a largo plazo es lograr el control de la enfermedad, evitando ataques y mejorando y normalizando la calidad de vida de los pacientes. En Argentina se encuentran aprobados para la profilaxis a largo plazo

los concentrados de C1inhibidor subcutáneos y los anticuerpos anti-calicleína.

Concentrado de C1 inhibidor subcutáneo

La utilidad del concentrado de C1 inhibidor para la profilaxis crónica fue primeramente demostrada en los estudios NCT00438815 y NCT00462709 para Cinryse® intravenoso³². Con una dosis bisemanal de 1000 UI disminuyeron el número de ataques en un 50% comparado con placebo. En el estudio COMPACT⁴³, utilizando concentrado de C1 inhibidor subcutáneo, Berinert SC®, la dosis más efectiva fue de 60 U kg de peso dos veces por semana, logrando una reducción en el número de ataques de alrededor del 87% comparado con placebo. El concentrado de C1 inhibidor es una droga de primera línea para la prevención de ataques. Se han descrito raros eventos tromboticos como efecto secundario.

Anticuerpos anti-calicleína

El lanadelumab es un anticuerpo monoclonal humano contra calicleína. Se encuentra aprobado por ANMAT. Fue investigado en el estudio HELP⁴⁴. De las dosis estudiadas, la administración de lanadelumab 300 mg o 400 mg subcutáneos, analizados conjuntamente cada dos semanas, redujo los ataques de angioedema en los pacientes tratados, en un 90%, en comparación con placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones locales y mareos, aunque se han observado reacciones alérgicas sistémicas luego de su administración. Es una medicación eficaz para prevenir ataques y es, también, considerado tratamiento de primera línea en la prevención de ataques.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que tiene eficacia demostrada para disminuir la frecuencia de ataques en angioedema adquirido y AEHnC1INH⁴⁵. Se utiliza en dosis de 0.5 a 4.5 g/día oral en una a tres tomas, dependiendo la dosis. Es ineficaz para la profilaxis de ataques en AEH C1INH, pero es una herramienta útil y recomendable para la profilaxis a largo tiempo en angioedema hereditario con C1inhibidor normal.

Andrógenos anabólicos

Los andrógenos anabólicos como el stanozolol y el danazol⁴⁶ son medicaciones muy efecti-

vas para reducir el número e intensidad de los ataques de angioedema. Son de administración oral, de bajo costo y de eficacia demostrada. Tienen muchos efectos adversos, dosis dependientes, relacionados con la actividad androgénica de las drogas. Principalmente viralización en mujeres, con trastornos menstruales, disminución de lívido e hirsutismo. También producen ganancia de peso, acné, depresión y quistes hepáticos, por lo que requieren control ecográfico y de laboratorio periódicos. En la mayoría de los pacientes los andrógenos anabólicos son bien tolerados. Su uso está prohibido en niños en crecimiento por la inducción del cierre de las epífisis de crecimiento. Estos fármacos están considerados como de segunda línea en la prevención crónica del angioedema. En Argentina se discontinuó la comercialización de danazol y la venta de andrógenos se realiza en línea para el desarrollo de la masa muscular en atletas.

Inhibidores de calicleína plasmática

El berotralstat, Orladeyo⁴⁷, ha sido aprobado recientemente por ANMAT para su uso en Argentina. Es una medicación oral investigada en el estudio NCT03485911. La droga se une a la calicleína y la bloquea. Las dosis investigadas fueron de 110 y 150 mg/día comparadas contra placebo y el número de ataques registrados en cada grupo fue de 1.65, 1.31 y 2.35 respectivamente, obteniéndose una reducción promedio del 42% de los ataques. Se asoció a unos pocos efectos adversos, siendo la mayoría digestivos como náusea, diarrea y dolor abdominal.

Ligandos conjugados anti-sentido

El donidalorsen es una nueva medicación de tipo LICA (*ligand conjugated antisense*) u oligonucleótidos anti-sentido. Esta terapia consiste en oligonucleótidos sintéticos que se unen al ARN mensajero específico para la síntesis de una proteína e inhiben su producción. En el estudio OASIS-HAE⁴⁸, se compararon 80 mg de donidalorsen contra placebo, en pacientes mayores de 12 años, aplicados cada 4 u 8 semanas. La administración de donidalorsen cada 4 semanas redujo el nivel plasmático de precalicleína en un 73% y los ataques en un 87% y la administración cada 8 semanas los redujo en un 60% en comparación con placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de

inyección y la cefalea. Este medicamento no está aprobado aún para su uso.

Estudios comparativos

Todas las drogas desarrolladas han sido comparadas contra placebo y, por lo tanto, no hay estudios comparativos de eficacia. Sin embargo, en por lo menos un estudio indirecto comparativo entre lanadelumab y berotralstad, el lanadelumab resultó más efectivo en la prevención de ataques de angioedema. El ácido tranexámico no ha demostrado eficacia en la profilaxia a largo plazo en AEH C1INH, por lo que su uso se desaconseja.

Tratamiento no farmacológico

Los pacientes con angioedema hereditario tienen contraindicados los antihipertensivos del grupo de los IECA y los anticonceptivos con estrógenos. Está demostrado que los estrógenos aumentan la activación del sistema de contacto y los IECA aumentan la bradiquinina circulante³⁰, aumentando la frecuencia de ataques. Sí pueden usarse anticonceptivos con progestágenos exclusivos, que en AEHn C1INH pueden disminuir la frecuencia de ataques. Como se mencionó en profilaxis a corto plazo, las situaciones que los pacientes reconozcan como detonantes de ataques también deben evitarse.

Tratamiento del angioedema hereditario en niños

Como en los adultos, los niños con AEH siempre deben disponer de medicación para las crisis y debiendo tener siempre como mínimo dos dosis para tratarse. En niños solamente están aprobadas para el tratamiento de las crisis los concentrados de C1 inhibidor y los antagonistas de receptores B2 de bradiquinina (icatibant). Los concentrados de C1 inhibidor tienen demostrada seguridad y eficacia en pediatría, con amplio uso de forma universal. El icatibant ha sido aprobado recientemente para el uso pediátrico, tanto la literatura, como la experiencia clínica en pediatría, es escasa. En los ataques abdominales la extravasación de plasma puede producir hipovolemia, por lo que la hidratación parenteral puede estar indicada. Si no se dispone de concentrados de C1 inhibidor ni de icatibant, los pacientes pueden ser tratados con plasma fres-

co concentrado, tomando los mismos recaudos que en adultos.

El lanadelumab profiláctico ha sido estudiado en el ensayo SPRING⁴⁹ y ha demostrado ser efectivo en niños entre 2 y 12 años, disminuyendo los ataques en un 76.2%. La dosis recomendada es 150 mg subcutánea cada 4 semanas en pacientes entre 2 y 6 años y 150 mg cada 2 semanas en pacientes entre 6 y 12 años. Una vez lograda la remisión de los ataques, un 30% de los pacientes pudo incluso espaciar las dosis sin recaer. El principal evento adverso fue dolor en el sitio de aplicación. No se reportaron eventos adversos serios. La medicación no ha sido aún aprobada en esta población por ANMAT, pero puede ser utilizado *off label*.

Como profilaxis a corto tiempo el concentrado de C1 inhibidor es de elección.

A pesar de que en la población pediátrica el uso de estrógenos y IECA es limitado, al igual que en los adultos, estas medicaciones aumentan la frecuencia de ataques y debieran ser evitadas.

Embarazo y lactancia

Está demostrado que las hormonas sexuales, sobre todo los estrógenos, tienen impacto en el sistema de contacto y la generación de bradiquinina³⁰. Durante el embarazo la frecuencia de ataques de angioedema puede aumentar, disminuir o mantenerse sin cambios. Los ataques de angioedema deben ser tratados durante el embarazo, la única droga aprobada para esto son los concentrados de C1 inhibidor. Está contraindicado por prospecto el uso de icatibant en el embarazo, aunque hay reportes de tratamiento con el mismo sin efectos adversos sobre las madres y los hijos. Si no se dispone de ninguna otra medicación, el plasma fresco puede ser usado con todas las precauciones descriptas anteriormente.

Para la profilaxis a corto tiempo solo se encuentra aprobado el concentrado de C1 inhibidor. Las indicaciones de profilaxis son las mismas antes mencionadas. Los partos vaginales no suelen inducir ataques, por lo que la profilaxis no está indicada, aunque siempre se debe disponer de medicación de rescate. En los partos por cesárea la profilaxis tiene indicación y debe evitarse en lo posible la intubación orotraqueal. Como profilaxis a largo plazo los concentrados

de C1 inhibidor también son la droga de elección.

Durante lactancia los concentrados de C1 inhibidor son la droga de elección tanto para ataques como para profilaxis de corto y largo plazo.

Angioedema hereditario con C1 inhibidor normal

Las mutaciones descriptas más arriba sugieren que la bradiquinina sería el mediador de los ataques de angioedema en AEHnC1INH. Estas variantes de angioedema no tienen una forma de diagnóstico por laboratorio establecida, y los cambios observados en el laboratorio específico de estos pacientes, no son rutinarios ni están estandarizados. Por esta razón el diagnóstico es clínico. En comparación con AEH C1INH, los defectos genéticos son de menor penetrancia y la enfermedad puede saltar generaciones. Es poca la evidencia disponible para el tratamiento tanto de ataques como profilaxis en AEHnC1INH. Los pacientes tienen contraindicado el uso de anticonceptivos o terapia hormonal a base de estrógenos. Pueden usar progestágenos y está descripto que el uso de estos puede aminorar las crisis. También están contraindicados los IECA y se ha visto empeoramiento de la enfermedad por el uso de ARA2, por lo que los pacientes deberían evitar estas medicaciones. Para el ataque en crisis los concentrados de C1 inhibidor y el icatibant son medicaciones eficaces. Es razonable el uso de concentrados de C1 inhibidor para profilaxis a corto plazo. A diferencia de AEH tipo 1 y 2 la profilaxis a largo plazo con ácido tranexámico es efectiva, por lo que su uso es recomendado. No está demostrado el uso de otra profilaxis a largo tiempo. Sería esperable que el uso de C1 inhibidor como profilaxis en pacientes que tienen concentraciones normales de C1inhibidor, aumente el riesgo de trombosis.

En Argentina no se accede a la secuenciación diagnóstica de estos pacientes de forma simple. Clínicamente no hay diferencias entre las distintas mutaciones. Sí está descripto que los pacientes con mutación del gen del plasminógeno no responden a concentrados de C1 inhibidor y sí a icatibant. Este hecho se explica porque en esta mutación la plasmina mutada cliva directamente los quinínógenos de alto peso molecular sin intervención de la calicreína ni el FXII, com-

ponentes que inhibe C1 inhibidor. Para el resto de las mutaciones el tratamiento es el mismo que en AEH tipo 1 y 2.

Costo del tratamiento

El costo de tratamiento para un paciente de 70 kg tanto de ataques agudos como preventivo a largo plazo con los fármacos disponibles en Argentina, se resume en la Tabla 3. Los costos de los fármacos fueron extraídos de la página Kairos. Los precios de la medicación del ataque agudo son los de la medicación necesaria para el tratamiento de un episodio de angioedema, para la medicación preventiva a largo plazo el precio que se muestra corresponde al costo mensual. Los costos se ejemplifican en pesos y en dólares al tipo de cambio oficial (1 USD = 923 pesos). Para el tratamiento de ataques agudos, en el caso de Berinert P®, para un adulto de 70 kg corresponden 3 ampollas de 500 U (dosis total 1400 U). Hay dos icatibant disponibles en Argentina, Firazyr® y EIBANTA®, ambos se usan a dosis fijas de 30 mg. Para el tratamiento de profilaxis a largo plazo en Argentina se dispone de concentrados de C1 inhibidor subcutáneos (Berinert SC®), lanadelumab (Takhzyro®) y berotralstat (Orladeyo®). No se dispone en Kairos los costos de Orladeyo®, por lo que no fue incluido. Para Berinert SC® la dosis de un adulto de 70 kg es de 4200 U, se hizo el cálculo con una dosis de 4000 U, que por los costos es la dosis más probable para usar, lo que corresponden a dos viales de 2000 U por infusión, dos veces por semana por cuatro semanas. En el caso de Takhzyro® se calculó la dosis fija de

Tabla 3 | Costos de tratamiento

| Tratamiento del ataque agudo | |
|---------------------------------|----------------------------|
| C1 inhibidor | |
| Berinert P | \$ 4 597 047 (USD 4981) |
| Icatibant | |
| Firazyr | \$ 3 783 264 (USD 4099) |
| Eibanta | \$ 3 137 815 (USD 3400) |
| Profilaxis a largo plazo | |
| Tratamiento mensual | |
| Berinert sc | \$ 98 073 574 (USD106 255) |
| Takhzyro | \$ 41 703 352 (USD 45 182) |
| Berotralstat | N/D |

300 mg cada dos semanas. La dosis de Berinert, tanto Berinert P® como Berinert SC® se calculan por peso, por lo que el costo varía significativamente con el peso de los pacientes. Cabe destacar que, para un paciente con ataques muy frecuentes, los costos de la medicación preventiva se equiparan a los costos de tratar los ataques. Si se pueden prevenir los ataques, la calidad de vida de los pacientes mejora radicalmente. Hay que tener en cuenta en los costos que, por más que se haga tratamiento preventivo, los pacientes deben disponer de medicación de rescate, en caso de un escape y un ataque agudo (Tabla 3).

Guía práctica para el manejo del angioedema hereditario

Tratamiento del ataque agudo

Los ataques agudos son todos pasibles de tratamiento temprano. En adultos y niños puede utilizarse Berinert P 20 u/kg de peso endovenoso a pasar en el término de 3 a 5 minutos. La dosis de icatibant en adultos es de 30 mg en forma subcutáneo en dosis fija. En niños de 2 a 17 años la dosis de icatibant se establece de acuerdo con el peso corporal del paciente. Puede utilizarse la siguiente referencia: de 12 kg a 25 kg 10 mg (1.0 ml), de 26 kg a 40 kg 15 mg (1.5 ml), de 41 kg a 50 kg 20 mg (2.0 ml) 51 kg a 65 kg 25 mg (2.5 ml) y > 65 kg 30 mg (3.0 ml). La dosis puede repetirse en caso de pobre control o recidiva de los síntomas. Puede utilizarse hasta un total de 3 dosis, separadas.

Profilaxis de corto plazo

Concentrado de C1 inhibidor endovenoso en las dosis recomendadas para el ataque agudo inmediatamente antes del procedimiento.

Profilaxis de largo plazo

Las recomendaciones de expertos internacionales sugerían inicialmente considerar el tratamiento profiláctico de largo plazo en pacientes con ataques de mayor frecuencia que uno por mes o de mala respuesta al tratamiento del ataque agudo⁵⁰. Esta posición ha ido evolucionando al concepto de prevención total de los ataques, independientemente de si el paciente sufre o no de ataques agudos y de la frecuencia y respuesta terapéutica de los mismos. Los autores conside-

ran que debe indicarse tratamiento profiláctico cuando el costo de eficiencia del tratamiento así lo indique (*Cost Efficiency Value*, CEV). Consideramos que pacientes con ataques semanales deberían tener profilaxis. Los fundamentos para esta posición surgen del costo del tratamiento de las drogas involucradas, de la naturaleza escasa de los recursos en salud y de la innecesaria litigiosidad que derivaría de una posición terapéutica tan amplia.

En el caso que se juzgue necesario un tratamiento profiláctico de largo plazo, en adultos, el mismo puede ser encarado inicialmente con lanadelumab (Takhzyro®) en dosis de 300 mg subcutáneo cada 15 días o Berinert SQ® 60 u/kg de peso, subcutáneo, dos veces por semana. En el caso de los niños, las dosis de lanadelumab sugerida para 2 a 6 años es de 150 mg cada cuatro semanas, entre 6 y 12 años 150 mg cada 2 a 4 semanas y para mayores de 12 años se utiliza la dosis de adulto. Estos medicamentos, pueden ser titulados en dosis y/o frecuencia, en la medida que el paciente se libera de los ataques.

Conclusión

Presentamos una actualización de la fisiopatología y tratamiento del AEH. La primera guía en Argentina fue publicada en el año 2012. Desde ese momento a la actualidad el conocimiento de la fisiopatogenia y la terapéutica del AEH evolucionó en forma frondosa. En el año 2000 se describió por primera vez pacientes con una forma de AEH clínicamente indistinguible con AEH C1inh, pero con niveles normales de C1inh tanto antigénico como funcional^{51, 52}. Llamado inicialmente AEH tipo 3, y luego, internacionalmente consensuado, como AEHn C1inh. Con el paso del tiempo se fueron describiendo mutaciones en proteínas del sistema de contacto y en proteínas endoteliales que explican la generación de ataques de angioedema y explicarían los niveles normales de C1inh en estos pacientes. Los nuevos conocimientos del sistema de contacto permitieron la generación de drogas para el tratamiento tanto profiláctico como de crisis agudas en pacientes con AEH. En este manuscrito describimos las nuevas formas de AEH y sus tratamientos y actualizamos el tratamiento del AEHC1inh. Describimos las drogas disponibles en nuestro

país, mostrando su eficacia y costos. La guía anteriormente publicada fue una base importante para pacientes, médicos, auditores, autoridades de salud y jueces para decidir tratamientos y co-

bertura de medicaciones. Esperamos que este artículo pueda cumplir el mismo objetivo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Romero DSF, Di Marco P, Malbrán A. Angioedema hereditario: historia familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 601-6.
- Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382: 1136-48.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 580-93.
- Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 273-6.
- Quincke Heinrich. Uber akutes umschriebenes Hautoedem. *M Schr Prakt Dermatolsi* 1885; 1: 160-9.
- Osler W. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: Hereditary angio-neurotic oedema. 1888. *Am J Med Sci* 2010; 339:175-8.
- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37-44.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet Lond Engl* 1998; 351: 1693-7.
- Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafdi J, Davis AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002; 109: 1057-63.
- Malbrán A, Fernández Romero DS, Menéndez A. Angioedema hereditario. Guía de tratamiento. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 119-23.
- Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández Romero DS. Angioedema hereditario. Tratamiento del ataque agudo en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 198-200.
- Malbrán E, Menéndez A, Malbrán A. Treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 279-82.
- Ameratunga R, Longhurst HJ. New therapies for Type 1 and Type 2 hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2024; 391: 79-81.
- Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol Orlando Fla* 2005; 114: 3-9.
- Burch RM, Farmer SG, Steranka LR. Bradykinin receptor antagonists. *Med Res Rev* 1990; 10: 237-69.
- Larrauri B, Hester CG, Jiang H, et al. sgp120 and the contact system in hereditary angioedema: A diagnostic tool in HAE with normal C1 inhibitor. *Mol Immunol* 2020; 119: 27-34.
- Schmaier AH. Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 161-5.
- Baram M, Kommuri A, Sellers SA, Cohn JR. ACE inhibitor-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 44245.
- Davis AE, Aulak KS, Zahedi K, Bissler JJ, Harrison RA. C1 inhibitor. *Methods Enzymo* 1993; 223:97-120.
- Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957-8.
- Malbran A, Hammer CH, Frank MM, Fries LF. Acquired angioedema: observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1199-204.
- Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 156-9.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-9.
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73: 442-50.
- Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019; 74: 2479-81.
- Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1009-17.

27. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 2020; 75:2989-92.
28. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148: 1041-8.
29. D'Apolito M, Santacroce R, Vazquez DO, et al. DAB2IP associates with hereditary angioedema: insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 154: 698-706.
30. Larrauri B, Hester CG, Jiang H, et al. Analysis of cold activation of the contact system in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Mol Immunol* 2021; 136: 150-60.
31. Bork K, Wulff K, Witzke G, Staubach P, Hardt J, Meinke P. Gene mutations linked to hereditary angioedema in solitary angioedema patients with normal C1 inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 2441-9.
32. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 513-22.
33. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801-8.
34. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308-20.
35. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 54-60.
36. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 163-9.
37. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 532-41.
38. Baş M, Greve J, Hoffmann TK, et al. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy* 2013; 68: 1452-9.
39. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168: 44-55.
40. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. The safety of fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 383-8.
41. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 523-31.
42. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al. Oral sebetralstat for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *N Engl J Med* 2024; 391:32-43.
43. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 1131-40.
44. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 2108-21.
45. Kesh S, Singh U, Bernstein JA. Longitudinal experience with treatment of acquired angioedema using tranexamic acid. *Allergy Asthma Proc* 2022; 43: 413-8.
46. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980; 93: 809-12.
47. Powell J, Piszczatoski C, Rubido E. Orladeyo (Berotralstat): a novel oral therapy for the prevention of hereditary angioedema. *Ann Pharmacother* 2022; 56: 488-93.
48. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and safety of donidalorsen for hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2024; 391: 21-31.
49. Maurer M, Lumry WR, Li HH, et al. Lanadelumab in patients 2 to less than 12 years old with hereditary angioedema: results from the phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 201-11.
50. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77: 1961-90.
51. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-50.
52. Bork K., Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7.