

curso de formación sobre ANGIOEDEMA HEREDITARIO



Dra. Reyes Abad Sazatornil

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Entrevistada:

Dra. Mónica Climente Martí

Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia)

TRATAMIENTO EN EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO: ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

1

El abordaje terapéutico del angioedema hereditario incluye:

- El tratamiento del ataque agudo, una vez que se ha producido.
- La profilaxis a corto plazo frente a situaciones o eventos que pueden precipitar un ataque, como puede ser una cirugía.
- La profilaxis a largo plazo para disminuir el número total y la gravedad de los ataques.

¿Que fármacos se disponen para cada una de estas indicaciones y cuáles son sus características más relevantes? ¿Cuál es la disponibilidad de los distintos fármacos en nuestro sistema sanitario?

El objetivo común, tanto de la profilaxis como del tratamiento del ataque agudo, es evitar o disminuir los ataques y su gravedad, así como minimizar el impacto de la enfermedad en el paciente y su calidad de vida.

Las **alternativas terapéuticas** para el tratamiento del angioedema hereditario se basan en dos posibles mecanismos de acción:

- reponer la proteína deficiente o disfuncional mediante la administración de concentrado **del inhibidor de la C1 esterasa**, o bien
- inhibir la producción o la acción de la bradisinina.

Para el **tratamiento del ataque agudo** en España actualmente están disponibles cuatro fármacos: dos de ellos son derivados plasmáticos de **concentrado del inhibidor de la C1 esterasa** (Berinert[®], Cinryze[®]), el **conestat alfa**, que es **inhibidor de la C1 esterasa obtenido por tecnología recombinante**, comercializado recientemente como Ruconest[®], y el **icatibant** (Firazyr[®]), que es un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradisinina de tipo 2.

Los **inhibidores de la C1 esterasa** son todos ellos de administración **intravenosa**: Berinert[®] en dosis de 20 UI/kg y Cinryze[®] en dosis de 1000 UI. Ambos están indicados en adultos, adolescentes y niños, en el caso de Cinryze[®] a partir de los 2 años, y la dosis se reduce a 500 UI en pacientes entre 10-25 kg. **Conestat alfa** está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años y se administra en dosis de 50 U/kg hasta un máximo de 4200 UI. **Icatibant (Firazyr[®])** está igualmente indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años y se administra en dosis de 30 mg en adultos y de 15-30 mg, según el peso, en niños.

Estos fármacos han demostrado ser eficaces para tratar los ataques agudos de angioedema hereditario y disminuir **el tiempo hasta la mejoría de los síntomas prácticamente a la mitad en comparación con placebo, con tasas de respuesta**, medida como comienzo del alivio de los síntomas a las 4 horas, que oscilan **entre el 65 % y el 80 %**. La mayoría de los pacientes requieren una única dosis, pero, si los síntomas no desaparecen o se reagudizan, puede administrarse una segunda dosis (C1-inhibidor a los 60 min, icatibant a las 6 horas, conestat a las 2 horas en adultos y 1 hora en niños, con un máximo de 2 dosis, 3 en el caso de icatibant) en un período de 24 horas.

En la **profilaxis previa a la exposición** a factores desencadenantes, frecuentemente procedimientos dentales y quirúrgicos que conlleven manipulación en la región cérvico-facial, los dos **derivados plasmáticos del inhibidor de la C1 esterasa** son los fármacos de elección. En el caso de Berinert[®], se administra una dosis de 1000 UI (15-30 UI/kg en niños) **6 horas antes del procedimiento**. En el caso de Cinryze[®], se administra en dosis de 1000 UI, 500 U en niños de peso inferior a 25 kg, dentro de las 24 horas previas. Ambos fármacos han demostrado reducir el riesgo de ataque agudo, que sin profilaxis se estima en un 30 %, a prácticamente un 5 %, con un 98 % de los pacientes libres de ataques en las 72 horas posteriores al procedimiento.

En la **profilaxis a largo plazo**, disponemos de **Cinryze[®] por vía intravenosa**, **Berinert[®] subcutáneo** y del recientemente aprobado **lanadelumab (Takhzyro[®])**, un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática y, por tanto, limita la generación de bradicinina, que se administra por vía subcutánea.

La pauta posológica de **Cinryze[®]** son 1000 UI cada 3 o 4 días, es decir, 2 veces por semana; en niños entre 6-11 años se reduce la dosis a 500 UI, pudiendo ajustarse el intervalo según la respuesta. La dosis recomendada de **Berinert[®] subcutáneo en adultos y adolescentes** es 60 UI/kg 2 veces por semana. En el caso de **lanadelumab**, indicado a partir de 12 años, se inicia en dosis de **300 mg cada 2 semanas**, intervalo que se puede ampliar a cada 4 semanas en pacientes estables. Estos tratamientos han demostrado en ensayos clínicos controlados la reducción del número, la duración y la gravedad de los ataques.

Otros tratamientos, con evidencia más limitada, que se han utilizado tradicionalmente en el angioedema hereditario, como los andrógenos atenuados o los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, no están recomendados en el ataque agudo y solo deben administrarse en la profilaxis, a corto o largo plazo, en ausencia de alternativas más eficaces, y considerando las contraindicaciones y la relación beneficio-riesgo en cada paciente.

2

¿Qué características diferenciales presenta el abordaje terapéutico en la embarazada?

El embarazo puede mejorar, empeorar o no afectar al curso de la enfermedad y el efecto puede incluso ser distinto de un embarazo a otro.

En el **ataque agudo**, en las embarazadas las guías clínicas recomiendan el uso preferente de **derivados plasmáticos de concentrado de C1-inhibidor de la esterasa**. **Icatibant** solo debe administrarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto (por ejemplo, para el tratamiento de crisis laringeas potencialmente mortales). **Conestat alfa** no está recomendado durante el embarazo o la lactancia por insuficientes datos que avalen su eficacia y seguridad.

El parto vaginal no parece ser un factor desencadenante, por lo que en principio puede no administrarse profilaxis previa al parto vaginal no complicado, siempre que se asegure la disponibilidad de tratamiento para el caso de que aparezcan síntomas de ataque agudo. Sin embargo, en determinadas circunstancias, puede recomendarse la profilaxis preparto vaginal, como por ejemplo si hay antecedentes de ataques graves, ataques

frecuentes durante el tercer trimestre o historia de edema genital secundario a trauma mecánico. La **profilaxis está indicada siempre en el caso de parto instrumentado y en cesáreas**.

En la **profilaxis a largo plazo**, la evidencia de eficacia y seguridad para la madre, el feto y el recién nacido durante el embarazo y la lactancia es limitada. **Los derivados plasmáticos de C1-inhibidor de esterasa** parecen ser seguros y no se asocian con anomalías neonatales o efectos adversos. **Lanadelumab** no se recomienda y los **andrógenos** están contraindicados.

3

¿Qué aspectos deben reseñarse en el ámbito de la seguridad en cada uno de los fármacos?

Los **concentrados de inhibidor de la C1 esterasa** son, en general, fármacos seguros y bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, náuseas o diarrea. Se han comunicado casos de reacciones de hipersensibilidad, con taquicardia, hiper o hipotensión, motivo por el que se recomienda la supervisión de la administración del tratamiento y en ocasiones premedicar con anti-H1 y corticoides. Asimismo, se han notificado algunos casos de eventos trombóticos, en algún caso con desenlace fatal, aunque se han producido con el uso de dosis altas en el tratamiento o profilaxis del síndrome de extravasación capilar antes, durante o después de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, indicación y posología no aprobadas y que, por tanto, suponen un uso excepcional fuera de ficha técnica. No se han documentado casos de transmisión de agentes infecciosos con estos derivados de plasma y no hay evidencia de resistencia por anticuerpos neutralizantes con administraciones repetidas, al menos en la mayoría de los pacientes. Con **Berinert® subcutáneo**, las reacciones adversas muy frecuentes (>1/10) son la nasofaringitis y las reacciones en el punto de inyección, seguidas de reacciones de hipersensibilidad y mareo.

En el caso del **conestat alfa**, el C1-inhibidor obtenido por tecnología recombinante, este se obtiene en las glándulas mamarias de conejos transgénicos. Por ello, aunque los efectos adversos son poco frecuentes y similares a los anteriores, debe tenerse especial precaución con los pacientes con sospecha de alergia a los conejos y a la leche de vaca, por el potencial riesgo de reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia.

Con **icatibant** hay que destacar, por su frecuencia, los efectos adversos en el punto de administración, debido a su administración por vía subcutánea. Debe controlarse el posible aumento de transaminasas y usarse con precaución en pacientes con enfermedad isquémica coronaria aguda o angina inestable.

Con **lanadelumab**, anticuerpo que se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, el principal efecto adverso comunicado son las reacciones en el punto de inyección, seguido de infecciones víricas del tracto respiratorio superior, cefalea y mareos. Se observaron también reacciones de hipersensibilidad. Merece destacarse el desarrollo de anticuerpos antifármaco en un 12 % de los pacientes, aunque solo en un 2,4 % fueron anticuerpos neutralizantes que pudieran afectar la eficacia o la seguridad obtenidas en los ensayos clínicos.

4

Debido a la urgencia en la administración del tratamiento de los ataques agudos y a la necesidad de tratamientos crónicos en la profilaxis de estos, un aspecto básico y que impacta de manera muy importante en la calidad de vida de los pacientes es la posibilidad de autoadministración. ¿Qué opciones terapéuticas de las ya mencionadas se pueden considerar seguras para su administración por el paciente en su domicilio?

En el ataque agudo, la evidencia científica indica que, cuanto más precozmente se trata un ataque, antes se resuelve. La **autoadministración** ha demostrado reducir los tiempos

hasta el inicio del alivio de los síntomas a cerca de 30-40 min, frente a las casi 2 horas que se requieren en el caso de administrarse en un centro sanitario. Otros beneficios demostrados de la administración domiciliar o la autoadministración son la reducción de morbilidad, de absentismo, de costes, de carga de la enfermedad y, potencialmente, de mortalidad, a la vez que mejora la calidad de vida del paciente.

Las alternativas subcutáneas, como **Beriner[®] subcutáneo**, **Firazy[®]** y **Takhzyro[®]**, pueden administrarse por el propio paciente o por el cuidador tras haber sido entrenados por un profesional sanitario en la técnica para inyección subcutánea. Los inhibidores de C1 esterasa (**Beriner[®]**, **Cinryze[®]** y **Ruconest[®]**) requieren la administración intravenosa y, por tanto, se debe asegurar la capacitación del paciente o cuidador para la preparación y administración del tratamiento con un entrenamiento adecuado y supervisado periódicamente.

Por tanto, aunque no todos los pacientes son candidatos, la opción de la autoadministración debe considerarse y la decisión debe tomarse de manera conjunta por el médico y el paciente, considerando los beneficios, pero también los riesgos, en particular el manejo de los efectos adversos potencialmente graves, como las reacciones de hipersensibilidad, o los posibles errores de preparación y administración del medicamento.

5

El angioedema hereditario es una enfermedad con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. ¿Existen escalas específicas que evalúen esta calidad de vida? ¿Qué impacto tienen las distintas alternativas en ella?

Efectivamente, los datos de diversos estudios multicéntricos señalan que los pacientes con angioedema hereditario manifiestan una importante afectación de la capacidad de desarrollar actividades de la vida diaria, ansiedad ante futuros ataques, preocupación por los efectos adversos del tratamiento crónico, por la transmisión de la enfermedad a sus hijos, por el absentismo laboral y escolar, y el desconocimiento de todos los potenciales factores desencadenantes o la falta de acceso al tratamiento en determinados centros sanitarios.

El impacto del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes se ha evaluado especialmente en la **profilaxis a largo plazo**.

Con los **inhibidores de C1 esterasa intravenosos**, la **autoadministración** de **Cinryze[®]** ha demostrado, aunque en estudios con limitado número de pacientes, mejorar de manera significativa la calidad de vida, tanto en los componentes físicos como en los psicológicos del cuestionario genérico SF-36, así como del Dermatology Life Quality Index, un cuestionario específico de patologías dermatológicas. En el caso de **Beriner[®] subcutáneo**, la calidad de vida se ha evaluado en un análisis *post hoc* del ensayo clínico fase III COMPACT, que incluyó un total de 90 pacientes, en el que no pudo demostrarse una mejora en la calidad de vida, medida con el cuestionario EQ-5D-3L, del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda, ya que las diferencias no alcanzaron significación estadística. Sí se demostró una reducción de la ansiedad mediante la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), menor pérdida de productividad y mayor satisfacción con el tratamiento, medido con el Cuestionario de Satisfacción de Tratamiento con Medicamentos (TSQM).

Con **lanadelumab subcutáneo**, según resultados del ensayo HELP fase III, que incluyó 125 pacientes, se observó una mejora en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida AE-QoL, un cuestionario específico, validado y autoadministrado. Se mejoró la puntuación total y por dominios (funcionamiento, estado de ánimo/fatiga, miedo/vergüenza y nutrición), frente a placebo. Considerando una reducción de 6 puntos como la diferencia mínima clínicamente relevante, el porcentaje de pacientes que alcanzaron dicha mejora osciló entre el 63 % y el 81 %, según los grupos de tratamiento, comparado con el 37 % del grupo con placebo.

Al margen de los resultados de los ensayos clínicos, las guías clínicas más recientes ponen especial énfasis en que en la práctica clínica debe realizarse una evaluación integral del paciente que incluya el impacto de la enfermedad en la calidad de vida y la necesidad de disponer de instrumentos validados, específicos y breves, útiles para optimizar el manejo de los pacientes con angioedema hereditario.

