

curso de formación sobre ANGIOEDEMA HEREDITARIO



Dra. Reyes Abad Sazatornil

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Entrevistada:

Dra. Silvia Manrique Rodríguez

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

TRATAMIENTO EN EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO: ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

1

¿Qué factores determinan la elección de las distintas alternativas terapéuticas en cada una de las fases incluidas en el abordaje terapéutico del angioedema hereditario?

En primer lugar, hay que tener en cuenta **la indicación autorizada de tratamiento**. Existen diversas alternativas terapéuticas que serán de elección, según si se trata de un ataque agudo o de una profilaxis a corto o a largo plazo. En este sentido, los inhibidores de la C1 esterasa, de administración intravenosa, tanto los derivados plasmáticos, Cinryze® y Berinert®, como conestat alfa (Ruconest®), obtenido por tecnología recombinante, así como el antagonista de los receptores tipo 2 de bradicinina, icatibant, se posicionan en las guías como primera línea de tratamiento en ataques agudos de angioedema.

En el caso de las profilaxis a corto plazo, los inhibidores de C1 derivados plasmáticos de administración intravenosa son los que tienen indicación autorizada y, en cuanto a la profilaxis a largo plazo, los inhibidores de C1 intravenoso Cinryze® y Berinert® subcutáneo, junto con el anticuerpo monoclonal recientemente comercializado lanadelumab, serían las opciones terapéuticas autorizadas en esta indicación.

Hay que tener en cuenta que otras alternativas con menor grado de evidencia, como los andrógenos atenuados, tipo danazol, o los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, también pueden desempeñar un papel en determinado tipo de pacientes en la profilaxis tanto a corto como a largo plazo.

Además de las indicaciones autorizadas, se debe considerar el **perfil de seguridad** de cada fármaco y contextualizarlo según el tipo de paciente de que se trate. En este sentido, a modo de ejemplo, los andrógenos atenuados estarían contraindicados en mujeres embarazadas o en la población pediátrica por el tipo de efectos secundarios que tienen asociados, como la virilización, la interferencia en el desarrollo o su potencial hepatotoxicidad, además de las numerosas interacciones medicamentosas asociadas.

Otros factores que hay que considerar son **las preferencias del paciente**, en muchas ocasiones condicionadas por la facilidad de administración de las distintas presentaciones,

por lo que las formas de autoadministración subcutáneas podrían constituir la primera opción elegida por los pacientes, por la menor complejidad en el manejo y el menor potencial de complicaciones en relación con el manejo de una vía intravenosa.

Por último, y no menos importante, hay que pensar que la disponibilidad de los fármacos puede condicionar la elección de una alternativa frente a otra para una misma indicación, de ahí la recomendación de utilizar plasma fresco congelado, por poner un ejemplo, en situaciones o instituciones en las que no sea posible disponer de un inhibidor de C1 o icatibant para el tratamiento de un ataque agudo en un momento determinado; o la utilización de andrógenos atenuados en profilaxis a corto o largo plazo en pacientes sin contraindicaciones, cuando no sea posible disponer de las opciones recomendadas como primera línea de tratamiento.

En definitiva, hoy en día hay varias opciones de tratamiento disponibles para el manejo farmacoterapéutico del angioedema y será necesario individualizar la selección de la terapia según su indicación y perfil de seguridad, características de los pacientes y disponibilidad del fármaco.

2

¿Existen estudios comparativos que permitan conocer la eficacia y seguridad comparada de las distintas alternativas terapéuticas entre sí?

Hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos directos que permitan evaluar la eficacia y seguridad de las alternativas terapéuticas disponibles y poder hacer un posicionamiento terapéutico de estas. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se comparaba de manera indirecta el lanadelumab con los inhibidores de C1 de administración intravenosa y se confirmaba la eficacia de lanadelumab en la reducción de la frecuencia de los ataques y la mayor duración de los períodos libres de ataques. Sin embargo, como comentábamos, todavía la evidencia es limitada, por lo que la mayoría de las opciones terapéuticas se posicionan en el mismo nivel en cada una de las indicaciones autorizadas que comparten.

3

¿Qué criterios deben considerarse en la decisión de que un paciente reciba tratamiento profiláctico a largo plazo y en qué momento se podría plantear una discontinuación de este tipo de tratamiento?

En general, podríamos decir que las guías clínicas hablan de la frecuencia de los ataques, su duración media, la localización de la inflamación (especialmente si afecta a la vía aérea) y el impacto en la calidad de vida de los pacientes como los principales factores que pueden determinar la indicación de profilaxis a largo plazo; decisión que se recomienda tomar de manera conjunta con los propios pacientes. Sin embargo, estos factores pueden variar con el tiempo, por lo que se recomienda realizar un seguimiento estrecho de los pacientes y reevaluar periódicamente, al menos una vez al año, la eficacia de los tratamientos en cuanto a su capacidad para prevenir un ataque agudo y la necesidad o no de profilaxis a largo plazo.

En cuanto a la suspensión, las guías no se posicionan con recomendaciones concretas de pautas de retirada, por lo que es necesario la individualización terapéutica en cada paciente en función de los mismos criterios que condicionan el inicio de la profilaxis, es decir, la frecuencia, la duración y la localización de los ataques, así como el impacto en la calidad de vida de los pacientes. En el caso de aparición de efectos adversos a un determinado tratamiento o si se produce algún cambio en la situación clínica del paciente que contraindique el uso de una opción terapéutica en concreto, la recomendación será suspender la utilización de ese fármaco. En función de estas variables, en ciertas situaciones, el espaciamiento de dosis puede ser una estrategia razonable siempre que vaya acompañada de una estrecha monitorización y adecuada información y entrenamiento para que los pacientes puedan manejar de modo correcto un eventual ataque agudo. Precisamente, esta opción de ampliación de intervalo

posológico ya está reflejada en la ficha técnica del lanadelumab, en la que se indica la posibilidad de espaciamiento de intervalo de 2 a 4 semanas en función de la evolución y situación clínica de los pacientes.

4

¿Debe ser diferente el tratamiento del ataque agudo si el paciente recibe tratamiento profiláctico a largo plazo o si no lo recibe?

Hoy en día, con la información de que se dispone, los fármacos de elección para tratar un ataque agudo son los inhibidores de C1, tanto los derivados plasmáticos como el obtenido por tecnología recombinante, o bien el antagonista del receptor de bradicinina, icatibant, independientemente de la profilaxis que se haya realizado. La profilaxis a largo plazo no elimina por completo el riesgo de sufrir un ataque agudo potencialmente grave y, por ese motivo, las guías recomiendan que el paciente disponga siempre de medicación para tratar al menos dos ataques y que se reevalúe el entrenamiento del paciente en la propia administración del tratamiento.

Un aspecto importante a la hora de indicar tratamiento es la localización del ataque y su gravedad, de modo que aquellos que comprometan la vía aérea deben tratarse como una emergencia e iniciar tratamiento lo antes posible. Por otra parte, es posible que se tenga que recurrir a terapias de soporte, además de los fármacos específicos para el tratamiento del angioedema, como en el caso de ataques agudos con afectación abdominal, en los que suele ser necesaria la administración de fluidoterapia, por la tendencia a la hipovolemia que presentan los pacientes, así como el uso de antieméticos, analgésicos y espasmolíticos.

Es posible que, conforme se vaya generando evidencia con el uso de las nuevas alternativas que se están comercializando, las recomendaciones en cuanto a la elección del agente en el tratamiento del ataque agudo cambien, pero actualmente los estudios publicados van en esta dirección.

5

El Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha puesto en marcha un *horizon scanning* en medicamentos huérfanos. ¿Existen nuevos fármacos que puedan comercializarse en un corto-medio plazo en el tratamiento de esta patología?

Sí, efectivamente, en el informe de 2020 se identificaron dos nuevos fármacos para esta patología. Uno de ellos, lanadelumab, es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la calicreína, es de administración subcutánea y ha sido recientemente comercializado y financiado para la indicación de profilaxis a largo plazo de angioedema en pacientes mayores de 12 años. Hoy en día no existen comparaciones directas publicadas, pero lanadelumab se posiciona como una opción terapéutica más en la profilaxis a largo plazo de las crisis de angioedema hereditario, con la ventaja de la comodidad en la administración por vía subcutánea, por lo que ya algunas guías, concretamente la canadiense publicada en 2019, lo posicionan junto a Beriner[®] subcutáneo como primera elección en la profilaxis a largo plazo.

El otro fármaco al que nos referimos es berotralstat, un inhibidor de calicreína indicado en la profilaxis a largo plazo de los ataques de angioedema en pacientes mayores de 12 años. En la actualidad se encuentra autorizado por la Agencia Europea del Medicamento, pero todavía no existe resolución de comercialización o financiación en España ni informe de posicionamiento terapéutico, por lo que es pronto para saber el lugar que ocupará en el abordaje de esta patología, puesto que no se dispone de comparaciones con otras alternativas farmacológicas que tienen la misma diana de acción, como lanadelumab. Un aspecto interesante que hay que tener en cuenta es que se trata de un fármaco de administración oral, algo que puede suponer una clara ventaja para los pacientes, aunque todavía no se dispone de evidencia suficiente para posicionarlo respecto a otras opciones terapéuticas.

6

¿Cómo puede contribuir el farmacéutico a la mejora de los resultados en salud de estos pacientes?

Desde mi punto de vista, la integración de un farmacéutico en los equipos asistenciales ofrece un valor añadido que repercute de manera muy positiva en el manejo de los pacientes, cuando se participa y colabora directa y activamente en la toma de decisiones que afectan al abordaje farmacoterapéutico de los pacientes de cualquier patología.

En este sentido, tenemos que ser conscientes de que nuestra posición en las unidades de pacientes externos, desde las cuales dispensamos este tipo de medicamentos, nos ha permitido acercarnos al paciente e involucrarnos más en su manejo y seguimiento, colaborando en la optimización de su tratamiento, mediante entrevistas en las que se proporciona información sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos y se refuerza, por ejemplo, la adherencia, aspecto especialmente crítico en la profilaxis a largo plazo en los pacientes con angioedema hereditario.

Por otra parte, como farmacéuticos, trabajamos para garantizar el uso seguro de los medicamentos y podemos colaborar en la detección de potenciales problemas relacionados con la medicación, tales como interacciones o contraindicaciones, además de participar en la educación y entrenamiento del paciente en la prevención primaria y reconocimiento de los factores que pueden desencadenar un ataque agudo.

Otro aspecto en el que desde los servicios de farmacia podemos participar es en la detección y el registro de los resultados comunicados por los pacientes, un objetivo especialmente complejo en el ámbito de las enfermedades raras, pero que en la actualidad constituyen herramientas muy valiosas para evaluar el cambio en el curso de la patología y la respuesta a los tratamientos. Hoy, los avances tecnológicos nos permiten el acceso a esta información en tiempo real y acercan la asistencia sanitaria a los pacientes, un campo este en el que los farmacéuticos, sin duda, tenemos mucho que aportar.

En definitiva, se plantean muchos retos en el horizonte relativos al abordaje farmacoterapéutico de los pacientes con angioedema hereditario en cuanto al posicionamiento de las distintas alternativas terapéuticas. Los datos que se vayan obteniendo derivados de su uso en la práctica clínica real podrían modificar las recomendaciones hasta ahora publicadas, y nosotros como farmacéuticos debemos colaborar en la generación, intercambio y difusión de ese conocimiento, desde una posición integrada en los equipos asistenciales multidisciplinares que nos permita promover nuevas formas de gestión clínica y económica, orientándonos hacia un modelo centrado en el paciente y coordinado con otros profesionales.

