

ACTUALIZACIÓN EN LA PROFILAXIS A LARGO PLAZO EN LOS ANGIOEDEMAS HEREDITARIOS CON C1 INHIBIDOR DISMINUIDO

UPDATE ON LONG-TERM PROPHYLAXIS IN HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH DECREASED C1 INHIBITOR

Rodríguez Bote, María Dolores¹; Fernández Delgado, Lourdes¹; Conde Alcañiz, Amparo¹; Guardia Martínez, Pedro¹

1. Unidad de Gestión Clínica de Alergología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Recibido: 20/02/2023 | Revisado: 25/06/2023 | Aceptado: 15/07/2023

DOI:10.15568/am.2023.817.cc01

Actual Med.2023;108(817):185-188

Caso Clínico

RESUMEN

Describimos dos pacientes con angioedema hereditario con C1 inhibidor disminuido que tras llevar varios años en tratamiento con andrógenos atenuados como Profilaxis a Largo Plazo (PLP) desarrollan efectos secundarios que obligan a cambiar el tratamiento. Revisamos las opciones de tratamiento, sus posibles efectos secundarios, y se describen las nuevas indicaciones terapéuticas sobre el manejo de los angioedemas hereditarios con C1 inhibidor disminuido, según la nueva guía de manejo. En esta se plantea como primera línea terapéutica de PLP los concentrados plasmáticos de la C1 esterasa y el anticuerpo monoclonal Lanadelumab; mientras que los andrógenos atenuados quedan relegados a una segunda línea terapéutica ante el riesgo de posibles efectos secundarios.

Palabras clave:

Angioedema;
Andrógenos;
Profilaxis;
Efectos secundarios;
Eficiencia.

ABSTRACT

This paper brings up two patients with hereditary angioedema and decreased C1 inhibitor, who after several years on treatment with attenuated androgens as long-term prophylaxis (LTP), have developed side effects that entail a necessary change in their treatment. First, the available treatment options and their possible side effects are reviewed. Second, the new therapeutic indications for the management of hereditary angioedema with decreased C1 inhibitor are described, according to the new management guidelines. In this guideline, plasma concentrates of C1 esterase and the monoclonal antibody Lanadelumab are proposed as the first-line treatment for LTP, while attenuated androgens are relegated as a second-line choice due to the risk of possible side effects.

Keywords:

Angioedema
Androgens;
Prophylaxis;
Side effects;
Efficiency.

INTRODUCCIÓN

El Angioedema (AE) se define como el edema del tejido celular subcutáneo causado por la extravasación de líquidos secundaria al aumento de la permeabilidad vascular por la liberación de mediadores vasoactivos. Los AE son un motivo frecuente de consulta en Alergología siendo una de las patologías con mayor dificultad diagnóstica y terapéutica de esta especialidad. Clásicamente se han dividido en bradikinérgicos e histaminérgicos en función de su mecanismo etiopatogénico; y su vez, los AE bradikinérgicos (BK) en AE hereditarios (AEH) o adquiridos (AEA).

Dentro de los AEH, pueden ser AE con déficit del C1inh (AEH-C1inh) y AE normocomplementémicos (AEH-nC1inh). En los AEA podemos encontrar otros subgrupos: los que conllevan una disminución del C1 inhibidor (AEA-C1inh), los asociados al consumo de fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (AEA-IECAs) y los idiopáticos (AEA-InH). (Tabla 1) (1).

Los AEH-C1inh son considerados una enfermedad rara por su baja prevalencia (1:50000 habitantes) (2). Este tipo AE se caracteriza por tener un patrón hereditario autosómico dominante (aunque en un 25% de ellos las mutaciones son de novo) y por un

Correspondencia

María Dolores Rodríguez Bote

C/Francos, 34, 1ºC. Sevilla · 41004

E-mail: lolarodriguezbote@gmail.com

descenso en las cifras de C1 inhibidor. Actualmente hay descritas más de 300 mutaciones para el gen SERPING1 que codifica la proteína de la molécula C1 Inhibidora. En función de la mutación que haya, el C1 inhibidor se puede ver afectado de forma cuantitativa o funcional. Los pacientes afectos suelen tener episodios de angioedemas recidivantes cutáneos, abdominales y laríngeos (pudiendo llegar a ser una emergencia vital). Las primeras crisis suelen producirse en la primera década de edad y en muchas ocasiones suelen estar precipitadas por factores desencadenantes tales como: el estrés, la ansiedad, los traumatismos, las manipulaciones quirúrgicas, la toma de anticonceptivos, la menstruación y las infecciones. Es característico que estos ataques no respondan a antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina. Para el tratamiento de los ataques agudos de los pacientes con AEH-C1inh contamos con el Acetato de Icatibant subcutáneo, los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa intravenosos y como última opción la administración de plasma fresco congelado. En enfermos con sintomatología laríngea o clínica recurrente está indicada realizar una Profilaxis a Largo Plazo (PLP). En situaciones de estrés para el paciente o manipulaciones médicas o quirúrgicas hay que añadirles una Profilaxis a Corto Plazo (PCP) (1).

En la PLP, el tratamiento utilizado hasta hora han sido los andrógenos atenuados como el Estanazolol y Danazol vía oral, los antifibrinolíticos como el Ácido Tranexámico vía oral y el concentrado plasmático de inhibidores de la C1 esterasa intravenoso. Recientemente, la nueva guía de manejo de los AEH-C1inh de la EAACI ha introducido como fármacos para la PLP, el concentrado plasmático de C1 inhibidor subcutáneo (Berinert[®]) y anticuerpos monoclonales como el Lanadelumab; a expensas de la comercialización en España de Berotralstat, un inhibidor de la calicreína plasmática vía oral.

CASOS CLÍNICOS

Describimos dos pacientes con AEH-C1inh que tras recibir tratamiento con andrógenos atenuados durante años han desarrollado efectos secundarios que nos obligan a plantear el uso de los nuevos fármacos para la PLP.

El primer caso es un varón de 61 años diagnosticado de AEH-C1inh en tratamiento con Danazol 2mg/24h durante años, que en los últimos meses ha desarrollado hipertensión arterial. Refería episodios de angioedema periféricos leves frecuentes y ocasionalmente clínica abdominal aguda que controlaba con Acetato de Icatibant con buena respuesta clínica. De forma esporádica, algún episodio requería de la administración intravenosa de un concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa para su resolución completa. Tras comprobar la elevación de cifras tensionales en monitorización domiciliaria y registros hospitalarios, procedimos a descartar otras posibles repercusiones del tratamiento prolongado con andrógenos atenuados solicitando un perfil lipídico, hepático y la realización de una ecografía abdominal que fueron normales. Inicia tratamiento con concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa intravenoso que suspendió por problemas logísticos en su administración. Se propone tratamiento con C1 inhibidor subcutáneo con autoadministración domiciliaria previa instrucción hospitalaria con buena evolución clínica. El paciente no vuelve a presentar crisis de angioedema desde el inicio del tratamiento, normalizándose cifras tensionales. Posteriormente se han espaciado las dosis de C1 inhibidor subcutáneo hasta alcanzar la mínima dosis terapéutica eficaz.

El segundo caso es un varón de 41 años también diagnosticado de AEH-C1inh en tratamiento con andrógenos atenuados Danazol 50mg/12h como PLP,

AE BRADICINÉRGICOS (BK)	AE HEREDITARIO (AEH)	C1 Inhibidor descendido (AEH-C1 inh)
		Normocomplementémico (AEH-nC1 inh)
	AE HEREDITARIO (AEA)	C1 Inhibidor descendido (AEA-C1 inh)
		Asociados a IECAs (AEA-IECAs)
		Idiopáticos (AEA-InH)

Tabla 1. Clasificaciones de los angioedemas bradicinérgicos (AE-BK). BK: bradicinina; AEH: angioedema hereditario; AEA: angioedema adquirido; AEH-C1inh: angioedema hereditario con C1 inhibidor descendido; AEH-nC1inh: angioedema hereditario normocomplementémico; AEA-C1inh: angioedema adquirido con C1 inhibidor descendido; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; AEA-IECAs: angioedema adquirido asociado a IECAs; AEA-InH: angioedema adquirido idiopático mediado por bradicinina.

permaneciendo asintomático desde su inicio. Como medicación de rescate para crisis agudas tenía prescrito el Acetato de Icatibant, que usaba ocasionalmente (una vez al año por crisis abdominales puntuales). Tras varios años de tratamiento con andrógenos atenuados el paciente desarrolla una dislipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), objetivada en sucesivas revisiones que se corrobora en controles analíticos del perfil lipídico. Igualmente descartamos otras complicaciones con control analítico del perfil hepático y ecografía abdominal, que estaban dentro de la normalidad. Dada la buena evolución clínica con andrógenos atenuados decidimos mantener dicho tratamiento reforzando un estilo de vida saludable con dieta y ejercicio físico. En las siguientes revisiones se mantuvieron elevados los niveles lipídicos, por lo que se decidió iniciar PLP con C1 inhibidor subcutáneo con buena respuesta clínica y normalización de las cifras lipídicas. Al igual, que el primer paciente se procedió a espaciar su administración hasta alcanzar la mínima dosis terapéutica eficaz.

DISCUSIÓN

Los andrógenos atenuados pueden provocar efectos secundarios derivados de su actividad hormonal (acné, sobrepeso, hirsutismo, amenorrea, sangrado vaginal irregular...), hepatotoxicidad (incluyendo la generación de áreas de necrosis e incluso, aunque poco frecuente, neoplasias hepatocelulares), dislipemia, hipertensión arterial, policitemia, cistitis hemorrágica, alteraciones del comportamiento y aumento del riesgo de miopatía y rhabdomiolisis (si se consume danazol a la vez que estatinas por la inhibición del CYP3A4). Muchos de estos efectos secundarios son dosis dependientes y acaban desapareciendo con la suspensión de la toma de andrógenos atenuados (2).

Los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa intravenosos fueron comercializados como tratamiento de rescate en caso de crisis aguda junto con el Acetato de Icatibant subcutáneo. Posteriormente fue aprobada la indicación como PLP de C1 inhibidor intravenoso (Cinryze®); y en los últimos años se ha comercializado el concentrado plasmático de C1 inhibidor subcutáneo (Berinert®) y el anticuerpo monoclonal Lanadelumab (Takhzyro®). Previa a estas recientes introducciones en el arsenal terapéutico se ha usado como PLP el tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos. Con la aparición de estas novedades terapéuticas se reduce el riesgo de posibles efectos secundarios; aunque no están exentos de ellos (trombosis, reacciones alérgicas y riesgo de desarrollo de anticuerpos bloqueantes anti-C1inh). Por ello la nueva guía de manejo de AEH-C1inh por la EAACI/WAO (3) postula usar como primera línea terapéutica de PLP los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa subcutáneos o el anticuerpo monoclonal

frente a la calicreína plasmática Lanadelumab. Por otro lado, numerosos estudios corroboran que la administración subcutánea frente a la intravenosa mantiene concentraciones más estables del C1 inhibidor esterasa, traduciéndose en un mayor control sintomático (4-7). Próximamente se espera la comercialización de un inhibidor de la calicreína plasmática oral, Berotralstat.

Los andrógenos quedan relegados a la segunda línea de PLP debido a sus efectos secundarios (8,9). A pesar de ello, no debemos olvidar el coste sanitario que suponen estas nuevas terapéuticas en tratamientos crónicos en comparación con los andrógenos atenuados.

En conclusión, la última nueva guía terapéutica (3), indica como primera línea de tratamiento en la PLP los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa subcutáneos entre otras posibles alternativas terapéuticas, por delante de los andrógenos atenuados; pero no debemos olvidar que mantener a flote nuestro sistema sanitario es una labor de todos y los andrógenos han resultado un tratamiento útil y eficiente como PLP en el AEH.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM. Tratado de alergología. 2o. Ergon; 2016.
2. Caballero Molina T, Cabañas Moreno R. Angioedema. 1o. CYESAN; 2016. 328 p.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90. DOI: 10.1111/all.15214
4. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733-1741.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.039
5. Andarawewa S, Aygören Pürsün E. Subcutaneous C1 Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1 INH HAE. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1273-5. DOI: 10.1002/ccr3.3743

6. Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Margerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):143-51. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4025
7. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):1-9. DOI: 10.1186/s13223-019-0328-3
8. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-61. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
9. Kreuz W, Martínez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009;49(9):1987-95. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02230.x

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez Bote MD, Fernández Delgado L, Conde Alcañiz A, Guardia Martínez P. Actualización en la profilaxis a largo plazo en los angioedemas hereditarios con C1 inhibidor disminuido. *Actual Med.* 2023;108(817):185-188. DOI:10.15568/am.2023.817.cc01