

Angioedema hereditario: un trastorno poco frecuente pero potencialmente mortal

¹Johnston DT, ²López-Trascasa M

¹Allergy Partners. Greenville. Estados Unidos

²Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno poco frecuente pero con riesgo para la vida, con un modelo autosómico dominante de herencia, que provoca crisis de edema sin prurito y sin eritema¹. Se afecta con más frecuencia la piel y el tracto gastrointestinal, aunque cualquier otro órgano puede verse afectado². La mayoría de las crisis son autolimitadas, pero hasta el 30 % de las que afectan a las vías respiratorias superiores pueden ocasionar muerte por asfixia si no se tratan³; incluso una primera crisis laríngea puede ser mortal⁴. Muchos médicos no están familiarizados con el AEH y con frecuencia no se realiza el diagnóstico, un problema particularmente preocupante debido a la posibilidad de que tenga consecuencias nefastas. Se dispone de un tratamiento efectivo para aliviar las crisis agudas y reducir el número y la intensidad de las mismas.

En este artículo se analizará la fisiopatología, la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento del AEH, con el objetivo de alertar a los médicos generales y de familia sobre la posibilidad de AEH en pacientes que presentan angioedema para puedan ser diagnosticados y recibir el tratamiento adecuado.

FISIOPATOLOGÍA DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

La mayoría de los casos de AEH se deben a mutaciones del gen del inhibidor de C1 (C1INH o SERPING1), que dan lugar a una disminución en la función del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH), un inhibidor de una serín-proteasa que desempeña un papel regulador en los sistemas del complemento, de contacto y fibrinólisis². Se han descrito cientos de mutaciones en este gen. Aunque ha recibido su nombre por su capacidad para inhibir la activación del componente del complemento C1, su papel en el sistema de contacto es considerado el más relevante para la fisiopatología del AEH.

El sistema de contacto incluye las siguientes proteínas de coagulación: factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular-weight-kininogen*, -HMWK-) (figura 1)⁵. La activación a través del contacto con superficies con carga negativa, así como la autoactivación, producen el factor XIIIa, que convierte la precalicreína a calicreína, enzima que cataliza la conversión de HMWK a bradicinina⁶. La bradicinina es una molécula con

Tabla 1. Características de angioedema hereditario (AEH) tipos I, II y III, y angioedema adquirido (AEA)

Tipo	Proporción de casos	C4	C1-INH antigénico	C1-INH funcional	C1q
Tipo I	85 %	Reducido	Reducido	Reducido	Normal
Tipo II	15 %	Reducido	Normal o elevado	Reducido	Normal
Tipo III	Poco frecuente; principalmente mujeres	Normal	Normal	Normal	Normal
AEA	Poco frecuente	Reducido	Reducido o normal	Reducido	Reducido

C1-INH = Inhibidor de C1 esterasa.

un potente efecto inductor de la vasodilatación y la permeabilidad vascular y se considera que es el mediador principal de los síntomas de AEH⁷. El C1-INH inhibe los factores XIIa y la calicreína, lo que regula la producción de bradicinina¹.

Hay 2 tipos de deficiencia hereditaria de C1-INH que pueden generar los síntomas de AEH (tabla 1)⁸:

- El AEH de tipo I representa aproximadamente el 85 % de los casos y es consecuencia de mutaciones que provocan una deficiencia en los niveles de C1-INH.
- El AEH de tipo II representa el 15 % de los casos y es consecuencia de mutaciones que generan la producción de proteína C1-INH no funcional.

Por tanto, el AEH de tipo I se caracteriza por bajos niveles antigénicos y funcionales de C1-INH, mientras que el AEH de tipo II se caracteriza por niveles normales o incluso elevados de la proteína C1-INH pero funcionalmente defectuosa. Estos 2 tipos son indistinguibles desde el punto de vista clínico. Debido al patrón de herencia autosómica dominante del AEH, los niños tienen un 50 % de posibilidad de heredar el trastorno de un progenitor afectado y la mayoría de los pacientes tienen antecedentes familiares de angioedema⁹. Sin embargo, casi el 25 % no presentan dichos antecedentes (casos esporádicos) y se suelen asociar con una mutación *ex novo*¹⁰.

Recientemente se ha descrito un tercer tipo de AEH (denominado a menudo AEH de tipo III o AEH con C1-INH normal) que se produce principalmente en mujeres^{11,12}. Estos individuos presentan los síntomas clásicos de AEH, pero en ellos la función de C1-INH es normal. En algunas familias afectadas la enfermedad parece ser consecuencia de mutaciones con ganancia de función en el gen del factor XII de la coagulación, ya que aumenta la actividad del factor XII sin alterar sus niveles plasmáticos; en otras no se ha identificado la causa genética^{13,14}. Entre las mujeres con AEH de tipo III hay un aumento de la frecuencia de crisis durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales, lo que sugiere una etiología estrógeno-dependiente¹³.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Se estima que el AEH se presenta en 1/50.000 personas y parece ser igualmente prevalente en diferentes grupos étnicos, aunque los datos

epidemiológicos son escasos¹⁵. En los estudios de registro realizados en España y Dinamarca se observó una prevalencia mínima de 1,09 y 1,41 por cada 100.000 individuos, respectivamente; pero, debido a que con frecuencia los pacientes no están diagnosticados, estas estimaciones pueden ser inferiores a la prevalencia real de la enfermedad en estos países^{16,17}. No hay predominancia de ninguno de los sexos en la incidencia de los tipos I y II de AEH, pero las crisis tienden a presentarse con mayor frecuencia en mujeres, posiblemente debido a la influencia de los estrógenos¹⁸. El AEH de tipo III, como se indica anteriormente, se produce casi exclusivamente en mujeres. Las crisis de AEH pueden darse a cualquier edad, pero en general el inicio de los síntomas tiene lugar antes de los 20 años².

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las crisis recurrentes de edema sin prurito, sin eritema y sin urticaria son los signos característicos del AEH¹⁹. La piel (particularmente la de las extremidades, los genitales y el tronco) y el abdomen son los lugares afectados con mayor frecuencia^{2,18}. Los síntomas gastrointestinales pueden incluir vómitos, diarrea, astenia y a menudo dolor abdominal intenso con calambres; pueden producirse colapsos circulatorios y pérdida de conocimiento²⁰. En algún caso se ha detectado la presencia de ascitis²¹.

Aunque solamente alrededor del 1 % de las crisis afectan a la laringe, más de la mitad de los pacientes con AEH experimenta crisis laríngeas en algún momento durante el curso de su enfermedad¹⁸.

Otras regiones afectadas con menor frecuencia son la lengua y el paladar, la vejiga urinaria, el tórax, la musculatura, las articulaciones, los riñones y el esófago. También se ha asociado con dolor de cabeza que puede ser secundario al edema cerebral¹⁸.

Es común que se produzcan crisis en múltiples lugares. Existe una gran variabilidad en el tipo de síntomas a lo largo de la vida de cada paciente y entre pacientes de la misma familia que comparten la misma alteración genética.

La mayoría de las crisis empeora durante las primeras 24 horas o más tarde, y luego se suele resolver espontáneamente durante las 24 a 72 horas siguientes, aunque las crisis graves pueden durar hasta 5 días^{2,22}.

Las laríngeas, sin embargo, pueden ser mortales si no se tratan. Se ha descrito que la asfixia tiene lugar en apenas 20 minutos después del inicio de una crisis y puede aparecer en pacientes que no habían sufrido ninguna antes⁴. Los adolescentes y adultos jóvenes tienen un mayor riesgo de crisis laríngeas, pero los pacientes mayores también pueden sufrirlas²².

Muchos pacientes informan sobre síntomas prodrómicos en las horas previas a una crisis, que generalmente incluyen fatiga injustificada, dolores musculares o eritema marginado y no pruriginoso, que por lo general se produce en el tronco^{23,24}.

En una revisión retrospectiva de informes de casos clínicos se observó que la edad media de inicio del AEH era de 11,2 años, pero en algunos pacientes se han descrito episodios durante el primer año de vida¹⁸. El inicio temprano de las crisis suele estar asociado a síntomas más graves de la enfermedad.

El número medio de crisis es de 24 por año en mujeres y de 20 por año en hombres, pero la frecuencia de las crisis es altamente variable. Algunos pacientes pasan algunos años sin crisis y un número reducido permanecen sin crisis durante décadas.

La mayoría de las crisis de AEH se producen sin un desencadenante, pero pueden aparecer después de traumatismos, intervenciones médicas o dentales, estrés emocional, menstruación, uso de anticonceptivos orales con estrógenos, infecciones,

uso de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), o presión mecánica por actividades cotidianas, como el uso de herramientas o la mecanografía^{2,24}. Los procedimientos dentales son particularmente preocupantes porque pueden desencadenar crisis laríngeas.

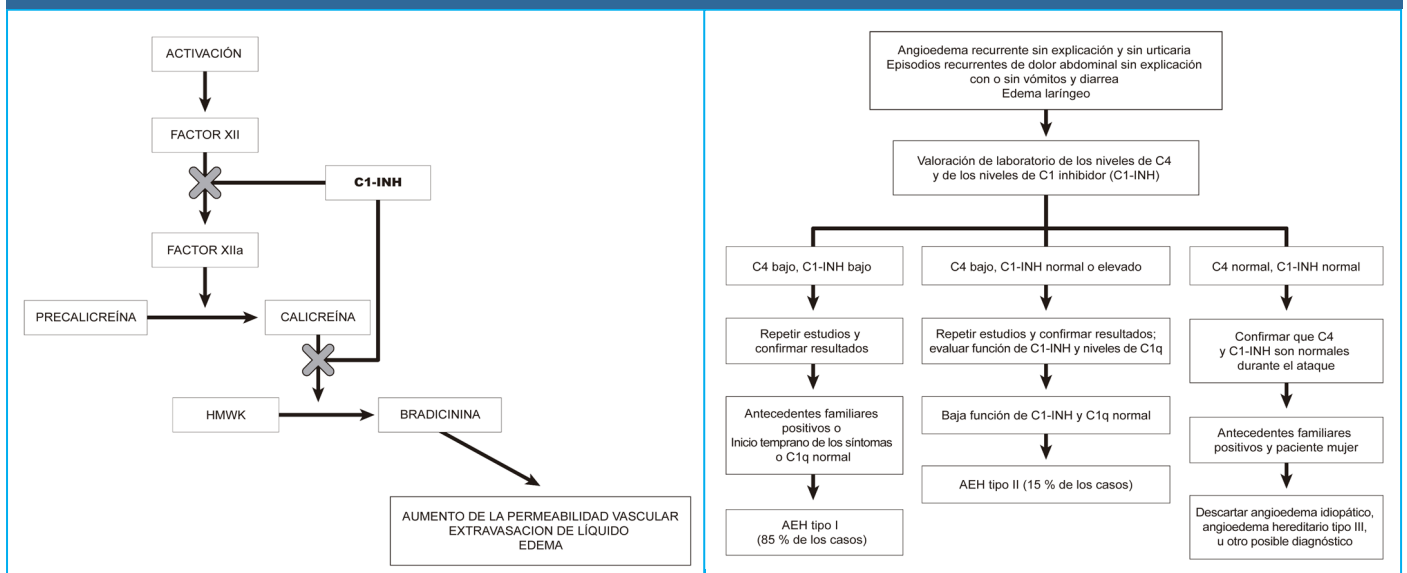
REPERCUSIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

El AEH puede tener un impacto muy importante en las vidas de los pacientes. Las crisis pueden producirse en cualquier momento casi sin aviso, requieren tratamiento inmediato y pueden ser mortales en cualquier momento durante el curso de la enfermedad⁴. Muchos pacientes acuden al menos una vez al año a un Servicio de Urgencias²⁴. En muchos casos los pacientes refieren que han perdido familiares por la enfermedad⁴.

En respuesta a una encuesta, los pacientes con AEH, en particular los que tenían síntomas de la enfermedad más graves, declararon tener una reducción significativa en su calidad de vida²⁵. Además, muchos refirieron la aparición de síntomas depresivos y la tasa de uso de antidepresivos fue casi el doble que la de la población general. Aproximadamente la mitad había perdido al menos un día de trabajo, de escuela o de su tiempo libre debido a una crisis reciente, y la mayoría declaró que no habían progresado tanto como les

Figura 1. Patogénesis del angioedema hereditario (AEH). El inhibidor de C1 (C1-INH) desempeña un papel regulador clave en el sistema de contacto, en el que bloquea la activación del factor XII, lo que reduce la producción de calicreína. También bloquea la conversión del cininógeno de alto peso molecular (HMWK) a bradicinina por medio de la calicreína, que es el principal responsable de los síntomas del AEH.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico simplificado para angioedema hereditario (AEH). Adaptado de Bowen y cols{28}



hubiera gustado en los estudios o en su carrera debido al AEH. Un total de 16,4 % dijo que no podía trabajar a tiempo completo como consecuencia del AEH²⁵. Muchos pacientes con AEH declararon que vivían con miedo a sufrir una obstrucción de las vías respiratorias repentinamente y al dolor intolerable; también les angustiaba la posibilidad de transmitir el AEH a sus hijos, y presentaban un alto nivel de insatisfacción con el tratamiento de su enfermedad²⁶.

Los errores en el diagnóstico son frecuentes en esta enfermedad. En una encuesta de pacientes realizada en Europa y Estados Unidos se observó que para un diagnóstico correcto de AEH se requería un número de 4,4 visitas médicas durante un periodo medio de 8,3 años²⁷. En este estudio dos tercios de los pacientes recibieron un diagnóstico incorrecto de su enfermedad y en la mayor parte de los casos se les diagnosticó una alergia o apendicitis. De modo alarmante, el 24 % de los pacientes de Europa y el 19 % de los de Estados Unidos fueron sometidos a una intervención quirúrgica innecesaria, como la apendicectomía, como consecuencia del diagnóstico erróneo. Muchos pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias reciben tratamiento para anafilaxia, que no son eficaces²⁶.

DIAGNÓSTICO DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Se debe sospechar de AEH en cualquier paciente que presente antecedentes de crisis recurrentes de edemas o dolor abdominal que comenzaron en la primera o segunda década de vida; hay que tener en cuenta además si el paciente declara síntomas similares en familiares y si los síntomas son refractarios al tratamiento con antihistamínicos o epinefrina²⁸.

La ausencia de urticaria puede ser una pista útil para el diagnóstico. Cabe señalar que la presentación del edema abdominal se parece al síndrome abdominal agudo y con frecuencia puede llevar a realizar en los pacientes procedimientos diagnósticos e incluso cirugía innecesarios.

Para confirmar un diagnóstico de AEH y distinguir entre los tipos es necesario realizar un estudio en el laboratorio de los niveles de complemento (figura 2)²⁸:

- Los niveles de C4 son bajos incluso entre crisis en la mayoría de pacientes con AEH tipo I y II; por

tanto, es una herramienta de determinación útil.

- Un nivel de C4 normal descarta casi siempre el diagnóstico de AEH.

- El nivel bajo de C4 bajo se debe acompañar de un análisis del nivel de C1-INH y su función.

- Una baja concentración de C1-INH sugiere un diagnóstico de AEH tipo I, y la existencia de antecedentes familiares de angioedema apoya este diagnóstico.

- Se deben repetir estas medidas para reducir el riesgo de obtener un falso positivo.

- El caso de los pacientes sin antecedentes familiares de angioedema y con un inicio posterior a los 40 años de edad puede deberse a un angioedema adquirido (AEA), que es una enfermedad no relacionada pero clínicamente similar, con pocos casos descritos y por lo general en pacientes con linfoma²⁹. Un nivel bajo del subcomponente C1q de C1 en estos pacientes sugiere AEA, mientras que un nivel normal de C1q sugiere AEH²⁸.

Si el nivel de C4 es bajo y el nivel de C1-INH es normal o alto, se debe realizar un ensayo funcional del C1-INH en un laboratorio experto en este tipo de determinaciones²⁸. Una baja actividad funcional de C1-INH acompañada por una concentración normal de C1-INH y un nivel normal de C1q sugiere AEH tipo II. Estas determinaciones se deben repetir porque los errores son frecuentes y se han descrito diagnósticos erróneos de AEH³⁰. En ciertos casos, los pacientes han sido incorrectamente diagnosticados de AEH teniendo en cuenta la disminución de la función de C1-INH en determinaciones esporádicas. En estos casos, las determinaciones posteriores revelaron el error de diagnóstico relacionado con una inadecuada manipulación de las muestras de plasma.

En un paciente con síntomas que sugieren claramente AEH y niveles de C4 y C1-INH normales se deben repetir los análisis durante una crisis²⁸. Si los resultados son normales nuevamente, se debe considerar la posibilidad de AEH tipo III u otras causas de angioedema.

Los valores normales de proteínas de complemento dependen de la edad: los niveles de C1-INH alcanzan niveles de adultos entre los 6 y 36 meses de edad y para el C4 se alcanzan niveles de adultos entre los 2 y 3 años de edad^{31,32}. Por tanto, aunque es posible medir los niveles de complemento desde el nacimiento, en niños con antecedentes

familiares de AEH las determinaciones deben repetirse a partir del primer año de edad para evitar un falso diagnóstico^{15,28}.

Por lo general, los análisis genéticos no son necesarios en casos sospechados de AEH tipo I o II, especialmente si hay antecedentes familiares positivos²⁸. Si hay familiares con antecedentes de edema que se corresponden con AEH, deben someterse a análisis de laboratorio. Los análisis genéticos pueden resultar útiles en pacientes sin antecedentes familiares y en los que tienen un nivel límite de C1q que no permite distinguir entre AEH y AEA³³. También puede servir para aclarar el diagnóstico en algún familiar de pacientes con una mutación caracterizada y en el que los estudios de complemento no sean lo suficientemente informativos.

TRATAMIENTO

La atención sanitaria del AEH incluye el tratamiento de las crisis agudas, la profilaxis a corto plazo para prevenir las crisis durante intervenciones médicas o quirúrgicas, y profilaxis a largo plazo para reducir la frecuencia y la intensidad de las crisis⁸.

TRATAMIENTO AGUDO

La mayoría de las crisis de AEH requiere un rápido tratamiento porque se prolongan durante 24 horas o más y pueden propagarse más allá del punto inicial².

La hinchazón de la piel limitada a las extremidades y las crisis que provocan solamente dolor abdominal leve pueden dejarse sin tratar, pero se debe vigilar su evolución¹.

En el caso de un edema laríngeo, los pacientes pueden requerir intubación o incluso una cricotiroidotomía¹. Los fármacos actualmente aprobados en Europa para el tratamiento de las crisis agudas de AEH incluyen C1-INH purificado de plasma o recombinantes además de icatibant (antagonista del receptor B2 de la bradicinina). Ecallantide, inhibidor plasmático de calicreína, aprobado en Estados Unidos para el tratamiento agudo de crisis de AEH, está siendo sometido a revisión por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento agudo de las crisis de AEH. El C1-INH recombinante ha sido aprobado en Europa para el tratamiento agudo de crisis de AEH en adultos y está siendo revisado por parte de la

Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration –FDA-) de Estados Unidos para la misma indicación. Los corticoides, antihistamínicos y la epinefrina son ineficaces contra el AEH.

TERAPIA CON C1-INH

Tradicionalmente, las preparaciones de C1-INH han sido el tratamiento preferido para las crisis agudas de AEH^{1,15,28}. Estas preparaciones, derivadas de plasma humano, se purifican y someten a una inactivación viral a través de la pasteurización y nanofiltración. Recientemente ha surgido un análogo recombinante de C1-INH.

PdC1-INH

Para el tratamiento agudo de las crisis de AEH en Europa y Estados Unidos ha sido aprobado un concentrado de C1-INH derivado de plasma para administración intravenosa, pasteurizado y sometido a inactivación viral (pdC1-INH, comercializado como *Beriner* por CSL Behring). Se ha demostrado que este agente es efectivo para disminuir el tiempo de reducción de los síntomas en comparación con un placebo en crisis agudas de AEH³⁴.

En un reciente ensayo comparado con placebo, doble ciego y aleatorizado, en un grupo de 125 pacientes que sufrían una crisis aguda de AEH, se demostró que 20 U/Kg de pdC1-INH reducía el tiempo medio hasta el inicio de la mejoría en comparación con el placebo (0,5 horas frente a 1,5 horas; $p=0,0025$) y resultó particularmente efectivo para las crisis intensas³⁵. En este estudio, la dosis de 10 U/Kg de pdC1-INH no fue eficaz al compararlo con el placebo respecto al criterio de valoración principal.

En un estudio abierto, que incluía 39 crisis laríngeas de AEH, correspondientes a 16 pacientes, todas fueron tratadas con éxito con pdC1-INH³⁶. El tiempo medio hasta el inicio de la mejoría fue de 15 minutos, y el tiempo medio hasta la resolución completa de los síntomas fue de 8,25 horas.

En un estudio abierto de pdC1-INH en el tratamiento de 706 crisis abdominales y faciales agudas en 53 pacientes, se demostró que pdC1-INH era eficaz, con un tiempo medio hasta el inicio de la mejoría de 19,8 minutos para las abdominales y de 28,2 minutos para las faciales³⁷.

La dosis recomendada de pdC1-INH es de 20 U/Kg. El producto está indicado para el tratamiento de las crisis agudas en pacientes con AEH y se puede autoadministrar después de una formación adecuada sobre la técnica de autoinfusión.

NFC1-INH

Un concentrado de C1-INH nanofiltrado, pasteurizado y derivado de plasma (nfC1-INH, comercializado como *Cinryze* por Viro Pharma)³⁸ ha sido aprobado en Europa para el tratamiento agudo de las crisis de AEH en adolescentes y adultos.

El producto ha sido estudiado en un ensayo aleatorizado, a doble ciego, comparado con placebo, en el que se incluyeron 71 pacientes que sufrían crisis agudas de AEH.³⁹ Los pacientes se evaluaron en las primeras 4 horas desde el inicio de una crisis de AEH; se les administró 1.000 U de nfC1-INH o placebo por vía intravenosa y se evaluó su respuesta al tratamiento cada 15 minutos.

Se administró nfC1-INH en un estudio abierto a todos los sujetos que no respondieron a la primera dosis al cabo de 4 horas. En el análisis de eficacia se incluyó a un total de 68 pacientes. El tiempo medio transcurrido hasta el inicio de la mejoría de los síntomas fue significativamente menor en el grupo de nfC1-INH (2 horas frente a más de 4; $p=0,02$). El tiempo medio transcurrido hasta la resolución completa en el grupo tratado con nfC1-INH fue la mitad respecto de la del grupo placebo (12,3 horas frente a 25,0 horas; $p=0,004$). La erupción cutánea en el punto de inyección en 1 paciente tratado con nfC1-INH fue el único efecto adverso que se consideró relacionado con el fármaco³⁹.

La administración de nfC1-INH no se basa en el peso corporal. La dosis recomendada para adultos y adolescentes es de 1.000 U administradas por vía intravenosa.

El producto podrá autoadministrarse después de una formación adecuada por parte de un profesional sanitario.

RHC1-INH

El C1-INH recombinante humano (rhC1-INH, comercializado como *Ruconest* por Pharming) está indicado en Europa para el tratamiento agudo de AEH únicamente en adultos y el etiquetado recomienda que lo administre un profesional sanitario.

El producto recombinante fue estudiado en 2 ensayos aleatorizados, comparado con placebo, a doble ciego, que incluyeron a 70 pacientes que experimentaban crisis agudas de AEH⁴⁰. El tiempo medio hasta el inicio de la mejoría de los síntomas fue de 66 minutos en los pacientes que recibieron 100 U/Kg, de 122 minutos en los que recibieron 50 U/Kg y de 495 minutos en los que recibieron placebo ($p<0,001$ y $p=0,013$, respectivamente). El tiempo medio hasta la minimización de los síntomas fue de 266 minutos en los pacientes que recibieron 100 U/Kg, de 247 minutos en los que recibieron 50 U/Kg y de 1.210 minutos en los que recibieron placebo ($p<0,001$ y $p=0,001$, respectivamente). Los efectos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento incluyeron dolor de cabeza y vértigo.

La dosis recomendada es de 50 U/Kg para adultos que pesan menos de 84 Kg. Para los que pesan al menos 84 Kg, la dosis es de 4.200 U (2 ampollas).

Debido a que el producto se fabrica mediante la expresión de la proteína humana C1-INH en la leche de conejos transgénicos, antes de iniciar el tratamiento en un paciente se debe comprobar la ausencia de alergia a las proteínas de conejo⁴¹.

SEGURIDAD Y EFICIENCIA

Se ha comprobado que la autoadministración de estas terapias es viable, segura y efectiva en el tratamiento de las crisis agudas^{42,43}. El uso extendido de la autoadministración tiene el potencial de aliviar la carga de la enfermedad en los pacientes con AEH, disminuir la necesidad de acudir a los Servicios de Urgencias, y reducir los costes del tratamiento.

ICATIBANT

Icatibant (comercializado como *Firazyr* por Shire) es un antagonista selectivo del receptor B2 de bradicinina que disminuye la permeabilidad vascular y la vasodilatación inducidas por la bradicinina⁴.

Ha sido aprobado en la UE y en Estados Unidos para el tratamiento agudo de crisis de edema en adultos con AEH. No se dispone de datos sobre su eficacia en pacientes con AEH menores de 18 años de edad.

El producto puede autoadministrarse después de una formación adecuada.

Ha sido estudiado en 3 ensayos de pacientes

con crisis cutáneas o abdominales de AEH^{44,45}. En cada ensayo se administró una única dosis de 30 mg por vía subcutánea:

- En el ensayo FAST-1 se eligieron aleatoriamente 56 pacientes para recibir icatibant o placebo. El tiempo medio hasta la mejoría clínicamente significativa de los síntomas fue inferior en los pacientes tratados con icatibant que en los pacientes tratados con placebo (2,5 horas frente a 4,6 horas; $p=0,14$), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa⁴⁴. En el 14 % de los pacientes tratados con icatibant, se han descrito efectos adversos relacionados con el fármaco, pero ninguno fue grave.

- El ensayo FAST-2 se realizó en un grupo de 74 pacientes que recibieron aleatoriamente icatibant o ácido tranexámico. El tiempo medio hasta la mejoría clínicamente significativa de los síntomas fue menor en los pacientes tratados con icatibant que en los tratados con ácido tranexámico (2,0 horas frente a 12,0 horas; $p<0,001$)⁴⁴.

- En el ensayo FAST-3 se eligieron aleatoriamente 88 pacientes para recibir icatibant o placebo. Icatibant redujo de forma significativa el tiempo medio transcurrido hasta el inicio de la mejoría de los síntomas en comparación con el placebo (2,0 horas frente a 19,8 horas; $p<0,001$), el tiempo medio hasta el inicio de la mejoría primaria de los síntomas (1,5 horas frente a 18,5 horas; $p<0,001$) y el tiempo medio hasta el alivio casi completo de los síntomas (8,0 horas frente a 36,0 horas; $p=0,012$)⁴⁵. Los pacientes que recibían icatibant también experimentaron una mejora inicial significativamente más rápida (0,8 horas frente a 3,5 horas; $p<0,001$) de los síntomas. En 41 % de los pacientes tratados con icatibant y en 51 % de los tratados con placebo se describieron efectos adversos. Casi todos los sujetos tratados con icatibant desarrollaron reacciones en el punto de la inyección, que fueron generalmente leves y transitorias y se resolvieron sin tratamiento. Los efectos adversos relacionados con el fármaco en el grupo tratado con icatibant incluyeron diarrea, náuseas, dispepsia, dolor de cabeza y eritema en el punto de la inyección.

ECALLANTIDE

Ecallantide (comercializado como *Kalbitor* por Dyax) es una proteína recombinante de 60 aminoácidos y es un inhibidor específico de la calicreína

plasmática⁴⁶.

En un ensayo doble ciego, comparado con placebo, se eligieron aleatoriamente 71 pacientes con crisis agudas de AEH que recibieron 30 mg de ecallantide por vía subcutánea o placebo⁴⁶. El criterio de valoración principal fue la puntuación del resultado del tratamiento (*treatment outcome score* -TOS-), con una medida referida por el paciente de los síntomas e intensidad de los mismos que variaba entre +100 (mejora significativa de los síntomas) y -100 (empeoramiento significativo de los síntomas). Cuatro horas después de la administración del fármaco, la puntuación media de resultado del tratamiento fue de 50,0 en el grupo tratado con ecallantide y de 0,0 en el tratado con placebo ($p=0,004$). El tiempo medio hasta la mejora significativa en la respuesta global fue de 165 minutos en el grupo de ecallantide y mayor de 240 minutos en el grupo de placebo, una diferencia no significativa. Los efectos adversos fueron leves, y ningún paciente se retiró del estudio debido a alguno de ellos.

Ecallantide se ha estudiado en un segundo ensayo a doble ciego y comparado con placebo (EDEMA4) en 96 pacientes con AEH. El criterio de valoración principal en este ensayo fue el cambio observado desde el inicio de los síntomas, establecido por la medida de la intensidad cuatro horas después de la administración (*mean symptom complex severity score* -MSCS-). En este ensayo el cambio medio en la MSCS fue de -0,8 (DE 0,6) después del tratamiento con ecallantide frente a -0,4 (DE 0,8) después del placebo ($p=0,01$). La TOS media 4 horas después de la administración también fue significativamente mayor con ecallantide frente a placebo (53 -DE 49,7- frente a 8,1 -DE 63,2-; $p=0,003$)⁴⁷. El beneficio de ecallantide se observó a partir de las dos primeras horas de su administración y se mantuvo hasta 24 horas. Los efectos adversos, que fueron más frecuentes en el grupo de placebo que en el grupo de ecallantide, fueron generalmente de leves a moderados⁴⁷.

Cabe señalar, sin embargo, que ecallantide estuvo asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en aproximadamente 3,9 % de los pacientes incluidos en ensayos clínicos⁴⁸. Por este motivo debe ser administrado por un profesional sanitario.

PROFILAXIS PARA PROCEDIMIENTOS

Las intervenciones médicas, quirúrgicas y dentales son desencadenantes comunes de crisis de AEH; por tanto, se debe considerar la profilaxis en la práctica médica siempre que se programa una intervención diagnóstica o terapéutica a un paciente con AEH²⁸.

Para procedimientos menores, incluidos tratamientos dentales menores, la profilaxis puede no ser necesaria si el paciente ha tolerado el procedimiento previamente; no obstante, debe de estar accesible al paciente para su utilización inmediata cualquier tratamiento recomendado en una crisis aguda²⁸.

Si el paciente ha sufrido un ataque de AEH en el pasado como resultado de un procedimiento similar, se debe considerar la profilaxis previa al procedimiento.

Los procedimientos más importantes, incluida la cirugía dental, la endoscopia y la intubación endotraqueal, están asociados a un alto riesgo de desencadenar una crisis laríngea en pacientes con AEH y requieren una profilaxis previa al procedimiento¹.

Hasta la fecha, el nfc1-INH es el único agente aprobado para la profilaxis previa a los procedimientos en los pacientes con AEH. La aprobación se basó en un análisis de la administración previa de este agente en 41 sujetos con AEH que se sometieron a 91 procedimientos (55 procedimientos dentales y 36 cirugías o procesos diagnósticos intervencionistas). En estos casos, se administró una única dosis de 1.000 U de nfc1-INH en las primeras 24 horas posteriores a cada intervención dental, quirúrgica o médica. En 4 de los procedimientos (2 cirugías de baipás de arteria coronaria, 1 endoscopia gastrointestinal y 1 parto) se administraron 2 dosis de nfc1-INH. Se realizó una revisión retrospectiva de las crisis de AEH notificadas en las primeras 72 horas y de los efectos adversos producidos en los 7 días posteriores a la fecha en que se administró la dosis preventiva al procedimiento. Se registraron dos: una genitourinaria después de un tratamiento dental y una laríngea después de una laparoscopia; ambas se resolvieron después de la administración de una segunda dosis de nfc1-INH. Siete individuos refirieron efectos adversos durante los primeros 7 días tras la primera dosis de nfc1-INH, pero el investigador consideró que ninguno estaba relacionado con el fármaco⁴⁹.

PROFILAXIS A LARGO PLAZO

Hasta la fecha, no existen pautas basadas en experiencias respecto a cuáles son los pacientes con AEH a los que se debe recomendar profilaxis a largo plazo. Aunque las pautas consensuadas consideran su utilidad en los pacientes con más de una crisis intensa por mes y para los que el tratamiento de las mismas es ineficaz o no está disponible, la decisión de implementar la profilaxis se debe tomar caso a caso.

Las opciones de tratamiento profiláctico incluyen andrógenos atenuados y nfc1-INH²⁸.

ANDRÓGENOS

Los agentes utilizados con más frecuencia para la profilaxis de rutina son los andrógenos atenuados danazol y stanozolol.

Se ha demostrado que el tratamiento crónico con danazol es eficaz en la prevención de crisis^{50,51}. En un ensayo se produjo únicamente una crisis de AEH durante el seguimiento de 46 casos tratados con danazol, en comparación con 44 crisis de 47 tratados con placebo⁵¹.

La principal limitación de la terapia con andrógenos es la mayor incidencia de efectos adversos graves frecuentes, que incluyen ictericia colestásica, peliosis hepática, adenomas hepatocelulares, anomalías lipídicas, hipertensión, eritrocitosis, cistitis hemorrágica, mialgias, dolores de cabeza, aumento de peso, acné y alteración de la libido^{8,28}. En las mujeres la terapia androgénica puede provocar virilización, engrosamiento de la voz, irregularidades menstruales, crecimiento de vello y disminución del tamaño de los senos²⁸.

Se deben monitorizar los niveles de enzimas hepáticas y los perfiles lipídicos en suero cada 6 meses en pacientes que reciben terapia androgénica, y se recomienda realizar ecografía de hígado periódicamente durante el uso prolongado⁸.

Se deben administrar a la dosis efectiva más baja, que se puede alcanzar comenzando con una dosis alta y reduciéndola, o comenzando con una dosis baja y aumentándola²⁸.

Están contraindicados durante el embarazo, la lactancia, en presencia de cáncer o hepatitis y en niños.

NFC1-INH

Este producto ha sido estudiado para la profilaxis de rutina de crisis de AEH en un estudio cruzado, aleatorizado, a doble ciego, comparado con placebo³⁹. Se eligió aleatoriamente a los individuos para recibir 1.000 U de nfC1-INH o placebo cada 3 a 4 días durante 12 semanas y luego se los comparó con el otro grupo que incluyó 22 individuos en el análisis final. El número promedio de crisis durante las 24 semanas del estudio fue de 6,26 durante el tratamiento con nfC1-INH y de 12,73 durante el tratamiento con placebo. La diferencia promedio en las tasas de crisis fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La duración (2,1 frente a 3,4 días; $p = 0,002$) y la intensidad de las mismas (1,3 frente a 1,9 en una escala de 3 puntos; $p < 0,001$) también fueron significativamente menores durante el tratamiento con nfC1-INH; la medicación de rescate fue necesaria con menos frecuencia. El fármaco del estudio fue bien tolerado; los efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento fueron prurito/erupción cutánea, mareos y fiebre³⁹.

CUIDADOS PALIATIVOS

Como enfermedad crónica, impredecible y con un riesgo potencial para la vida, el AEH tiene un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida de los pacientes y provoca un trastorno emocional considerable.

Los médicos generales y de familia deben estar alerta ante la posibilidad de ansiedad y depresión en pacientes con AEH y ofrecer cuidados paliativos, incluyendo terapia farmacológica, en caso necesario. También deben ayudar a los pacientes a identificar los desencadenantes de las crisis de AEH y desarrollar métodos para evitarlas; y si esto no es posible, tomar medidas para realizar la profilaxis.

En caso de que se diagnostique AEH a un paciente, también se debe estudiar a los familiares para determinar si tienen la enfermedad. Si es posible, todos los pacientes deben derivarse a un especialista con experiencia en el tratamiento del AEH.

No se debe recetar medicamentos si se sabe que provocan crisis de AEH, incluidos los anticonceptivos que contienen estrógenos, terapia de reemplazo hormonal e IECA.

Se debe informar a los pacientes que reciben

profilaxis de rutina con andrógenos atenuados sobre los posibles efectos secundarios y la necesidad de monitorizar los lípidos y el hígado regularmente.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso por un grupo de expertos españoles con información exhaustiva sobre el AEH y sus pautas terapéuticas^{52,53}.

CONCLUSIÓN

El AEH es una enfermedad poco frecuente, a menudo desconocida, no diagnosticada o diagnosticada erróneamente, con una presentación variable y un curso impredecible. Aunque pocos médicos verán a un paciente con AEH durante su carrera, todos deberían conocer esta enfermedad potencialmente mortal para que pueda ser identificada de forma temprana y tratarse. Específicamente, los médicos generales y los médicos de familia deben estar alerta ante la posibilidad de AEH en cualquier paciente que se queje de ataques repetidos de hinchazón subcutánea no pruriginosa, o episodios recurrentes de dolor abdominal intenso sin explicación, especialmente los que declaran síntomas similares en familiares. Los profesionales sanitarios también deben ser conscientes de la necesidad de cuidados paliativos para los pacientes que padecen esta compleja enfermedad.

Los objetivos del tratamiento son minimizar las alteraciones, la discapacidad y morbilidad asociadas con el AEH al reducir la frecuencia e intensidad de los ataques. Actualmente hay tratamientos disponibles eficaces o en revisión por la EMEA y la FDA, orientados a estos objetivos^{52,53}.

RECONOCIMIENTOS

Los autores desean agradecer a Greg Otis y a Euro RSCG Life Catapult, que proporcionaron apoyo editorial con financiación de Viro Pharma Incorporated.

REFERENCIAS

1. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-S131.
2. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
3. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.
4. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54.
5. Colman RW. Surface-mediated defense reactions. The plasma contact activation system. *J Clin Invest* 1984;73:1249-53.
6. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114:3-9.
7. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:193-204.
8. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
9. Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgrad Med* 2009;121:113-20.
10. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1-inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
11. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
12. Binkley KE, Davis AE 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
13. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:15.
14. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-104.
15. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1-inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-4.
16. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:498-503.
17. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161:1153-8.
18. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
19. Bracho FA. Hereditary angioedema. *Curr Opin Hematol* 2005;12:493-8.
20. 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;101:619-27.
21. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol* 1995;90:471-4.
22. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;163:1229-35.
23. Prematta MJ, Kemp JG, Gibbs JG, Mende C, Rhoads C, Craig TJ. Frequency, timing, and type of prodromal symptoms associated with hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc*

- 2009;30:506-11.
24. Johnston DT. Diagnosis and management of hereditary angioedema. *J Am Osteopath Assoc* 2011;111:28-36.
 25. Huang SW. Results of an on-line survey of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:127-31.
 26. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407-14.
 27. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:211-4.
 28. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
 29. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
 30. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *Br J Dermatol* 2003;148:719-23.
 31. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res* 1979;13:1043-6.
 32. Roach B, Kim Y, Jerome E, Michael AF. Influence of age and sex on serum complement components in children. *Am J Dis Child* 1981;135:918-20.
 33. Weiler CR, Van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2006;81:958-72.
 34. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1-inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4.
 35. 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.
 36. 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;30:823-9.
 37. Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, et al. Prospective study of C1-esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:62-8.
 38. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S41-S46.
 39. 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.
 40. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:821-7.
 41. Ruconest [summary of product characteristics]. Leiden, The Netherlands: Pharming Group.
 42. 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;117:904-8.
 43. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007;147:11-7.
 44. 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.
 45. Lumry WR, Li HH, Levy J, et al. L2 results from FAST-3: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (AEH) attacks. Presented at the 2011 annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. March 18-22, 2011; San Francisco, CA. Abstract L2.
 46. 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.
 47. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, et al. EDEMA 4:

- a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:523-9.
48. Kalbitor [package insert]. Cambridge, Mass: Dyax Corp. 2009.
49. Lumry WR, Busse P, Baker J, et al. Pre-procedure administration of C1-esterase inhibitor (human) (Cinryze) for the prevention of hereditary angioedema (AEH) attacks after medical, dental, or surgical procedures. Presented at the 2011 annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. March 18-22, 2011; San Francisco, CA. Abstract 903.
50. 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.
51. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;295:1444-8.
52. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo GJ, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A; Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema; Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicinina. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;333-47; quiz follow 347. Review.
53. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A; Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA). Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:422-41; quiz 442-3.