

## ANGIOEDEMA HEREDITARIO. TRATAMIENTO DEL ATAQUE AGUDO EN LA ARGENTINA

ALEJANDRO MALBRÁN<sup>1</sup>, ELOISA MALBRÁN<sup>1</sup>, ALEJANDRA MENÉNDEZ<sup>2</sup>,  
DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO<sup>1</sup><sup>1</sup>Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, <sup>2</sup>Asociación Argentina de Angioedema Hereditario, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** En el mundo, el angioedema hereditario (HAE) afecta a 1 de cada 50 000 personas. Produce episodios de angioedema cutáneo, abdominal y laríngeos que generan gran incapacidad. La mortalidad por la enfermedad oscila entre 15 y 50%. Aunque en Argentina un concentrado plasmático de C1 inhibidor (pdC1INH) ha estado aprobado y disponible por décadas para el tratamiento del ataque agudo, solo 15 (26%) de 58 pacientes había recibido pdC1INH alguna vez hasta el año 2008, y solo 2 (3.4%) lo usaban regularmente. Luego de la aprobación de los nuevos medicamentos para HAE, incluido el icatibant en Argentina y de la publicación de las guías terapéuticas, 42 (82%) de 51 pacientes del grupo original tienen pdC1INH para tratar el próximo ataque. Sin embargo, 16 (18%) de estos pacientes continúan sin acceso a la medicación y otros 15 (35.7%) acceden a través de otro enfermo en forma espuria. Solo 12 (28.6%) de los pacientes con el medicamento puede auto tratarse en su domicilio. La mejora en el acceso a la medicación es importante pero debe extenderse a todos los afectados y facilitarse el auto-tratamiento.

**Palabras clave:** angioedema hereditario, C1 inhibidor, angioedema hereditario

**Abstract** *Hereditary angioedema. Treatment of acute attacks in Argentina.* In the world, hereditary angioedema (HAE) affects 1 every 50 000 persons. It is characterized by highly disabling and recurrent episodes of cutaneous, abdominal and laryngeal episodes of angioedema. Asphyxia related mortality ranges from 15 to 50%. In Argentina a plasma derived C1 inhibitor concentrate (pdC1INH) has been available for the treatment of acute attacks for many decades, however, only 15 (26%) out of 58 patients had received pdC1INH at least once until 2008, and only 2 (3.4%) had used it regularly. After worldwide approval of the new drugs for the treatment of acute HAE attacks, adding icatibant to pdC1INH in Argentina, and after publication of the therapeutic guide for the country, 42 (82%) out of 51 patients from the original group has pdC1INH available to treat their next attack. However, 16 (18%) patients continue without access to medication and other 15 (35.7%) obtain their therapy spuriously through some other affected relative in their environment. Only 12 (28.6%) patients of the group self-treated at home. Access to treatment has greatly improved, but needs to be extended to all patients and self-treatment at home should be encouraged.

**Key words:** hereditary angioedema, C1 inhibitor, hereditary angioedema

El angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad rara, con una incidencia universal de 1:10 000 a 1:50 000 habitantes<sup>1</sup>, de transmisión autosómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes y auto-limitados de angioedema. Los ataques afectan la piel, el abdomen y la laringe/faringe. El ataque cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, doloroso, tenso y no pruriginoso, que compromete con mayor frecuencia a las extremidades. El compromiso de la mucosa gastrointestinal produce un abdomen agudo médico con dolor intenso, náuseas,

vómitos, diarrea, peritonismo y síntomas de hipovolemia. Finalmente, el compromiso faríngeo y/o laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución, y obstrucción de la vía aérea superior causando la muerte por asfixia en el 15% a 50% de los pacientes<sup>2-4</sup>. Los ataques, inesperados, ocurren en cualquier circunstancia y su gravedad es imprevisible. La historia familiar de muerte por la enfermedad genera una percepción de riesgo permanente en los pacientes, afectando gravemente su calidad de vida. Están limitados a vivir en un reducido ámbito geográfico, donde el tratamiento de sus ataques es posible. La planificación familiar necesita coraje y convencimiento.

Para el tratamiento profiláctico del HAE se utilizan anabólicos con baja actividad androgénica como el danazol, agentes anti-fibrinolíticos como los ácidos épsilon aminocaproico y tranexámico, o el concentrado plasmático

Recibido: 13-XI-2013

Aceptado: 8-IV-2014

**Dirección postal:** Dr. Alejandro Malbrán, Av. Roque Sáenz Peña 1160, 1035 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54 -11) 4382-8302 e-mail: amalbran31@hotmail.com

de C1 inhibidor derivado del plasma (pdC1INH) en dosis fijas. Estas drogas disminuyen la gravedad y frecuencia de los ataques agudos pero producen efectos adversos y los pacientes tienen escapes agudos frecuentes. Para el ataque agudo hay cuatro tipos de drogas aprobadas, eficaces y disponibles en el mercado<sup>5-6</sup>. El pdC1INH y el antagonista de la unión de bradiquinina a su receptor constitutivo B 2, icatibant, están disponibles para su uso en la Argentina y están aprobados para el uso por el paciente en domicilio.

A pesar de que en la Argentina, el pdC1INH ha estado disponible desde hace décadas, en la evaluación de un grupo de pacientes publicada por los autores en el año 2009, solo una pequeña proporción había utilizado alguna vez pdC1INH<sup>7</sup>. En esta comunicación describimos el acceso actual al tratamiento del mismo grupo de pacientes, luego de la difusión de las guías terapéuticas<sup>8</sup>.

### Materiales y métodos

Intentamos contactar personal o telefónicamente a los 58 pacientes con diagnóstico de AEH que incluimos en nuestro estudio previo<sup>7</sup>, en el que solo 15 (26%) habían recibido C1 inhibidor endovenoso alguna vez. De los 15 que habían recibido C1 inhibidor endovenoso, cinco lo habían hecho en una sola oportunidad, ocho ocasionalmente y solo dos (3.45%) lo usaban regularmente.

A los pacientes contactados se les hicieron las siguientes preguntas: 1) ¿Tiene un medicamento disponible para tratar el próximo ataque de angioedema?, 2) En caso que lo tenga, ¿cómo lo obtiene?, 3) ¿Paga Ud. algo de la medicación?, 4) ¿Cómo se lo administra?

Los resultados se tabularon en una planilla de datos Excel y se utilizó el mismo programa estadístico para su análisis.

### Resultados

De los 58 pacientes del grupo original<sup>7</sup>, 51 (87.9%) fueron contactados exitosamente durante el mes de septiembre del 2013. Uno murió en un accidente de auto y seis no pudieron ser contactados. La disponibilidad de tratamiento para el próximo ataque agudo se comparó con la del estudio previo y se ilustra en la Tabla 1.

Cuarenta y dos pacientes (82%) reconocieron tener pdC1INH para tratar el próximo ataque de angioedema, uno de ellos tenía ambos disponibles, icatibant y pdC1INH.

El restante 18% de los pacientes aún no tiene acceso a una medicación que le salve, potencialmente, la vida<sup>9</sup>.

De los 42 pacientes que tienen pdC1INH disponible, solo 26 (61.9%) lo obtiene de algún sistema de salud, ya sea obra social, prepago, ministerio de salud o PAMI. Uno lo obtiene por compra a precio completo. Quince (35.7%) obtienen la medicación a través de un familiar afectado por la enfermedad: cuatro por la madre, tres por el padre, tres por el hermano/a, tres por el tío/a y dos por el hijo/a. Muchos no tienen el medicamento porque les es negado por sus coberturas médicas a pesar de tener certificados de discapacidad que obliga a las obras sociales a otorgar cobertura completa.

De esos 42 pacientes que tienen pdC1INH disponible para tratarse, solo 12 (28.6%) está en condiciones de tratarse en su domicilio por sí mismo o por otro familiar afectado por la enfermedad. En contra de toda razonabilidad, dos pacientes reciben la medicación solo en un predeterminado centro asistencial. El resto de los pacientes necesita de algún agente de salud que los inyecte.

### Discusión

Los ataques agudos de HAE obligan a los pacientes a consultar en servicios de emergencia para su asistencia y rescate. Dado la baja incidencia de esta enfermedad, es frecuente que el médico no la conozca y considere el tratamiento con anti-histamínicos, corticoides y adrenalina, o una consulta con cirugía. El enfermo tiene que explicar su enfermedad y llevar consigo la indicación de tratamiento. Es habitual el descreimiento en el diagnóstico por el especialista de emergencias, los malos ratos para los pacientes y la resistencia del médico a administrar drogas que no maneja corrientemente. El alto precio de los medicamentos disponibles y su rápido vencimiento los hacen poco atractivos para el inventario de las farmacias de hospitales y público en general y, si el paciente no la provee, en general no puede ser tratado adecuadamente. Es por esto que los consensos internacionales recomiendan que el enfermo tenga la medicación y se auto-inyecte, con el objetivo de tener más independencia y mayor rapidez y eficacia en el tratamiento<sup>5-6</sup>.

TABLA 1.- Uso de medicación para el ataque agudo del angioedema hereditario (HAE)

| Tratamiento | 2009           |    |     |    | 2013           |    |    |    |
|-------------|----------------|----|-----|----|----------------|----|----|----|
|             | Pacientes = 58 |    |     |    | Pacientes = 51 |    |    |    |
|             | Sí             |    | No  |    | Sí             |    | No |    |
|             | N              | %  | N   | %  | N              | %  | N  | %  |
| pdC1 INH    | 15             | 26 | 43  | 74 | 42             | 82 | 9  | 18 |
| lcatibant   | n/a            |    | n/a |    | 1              |    | 50 |    |

n/a: no disponible.

pdC1 INH: C1 Inhibidor concentrado derivado del plasma

El significativo aumento del número de pacientes en nuestro grupo con medicación disponible para el tratamiento del próximo ataque es satisfactorio. Sin embargo, el acceso a la misma no es sencillo ni automático para ninguno de ellos. Un tercio de aquellos que lo consiguen lo hacen subrepticamente a través de un familiar afectado por la enfermedad. Aquellos que lo obtienen a través de su sistema de salud lo hacen, universalmente, luego de intimaciones legales, de interponer recursos de amparo y de certificados de discapacidad. La enfermedad no se encuentra listada en el registro de enfermedades poco frecuentes y de alto impacto económico del Sistema Único de Reintegros<sup>10</sup> y no es claro cómo lograr que sea incorporada. Finalmente, un quinto de los pacientes no tiene acceso de ninguna manera. Nuestro grupo de enfermos, muchos de los cuales han participado en distintos protocolos de investigación de fase, que mejoran la educación de los sujetos con respecto al manejo de su enfermedad, parece poco representativo del universo de pacientes en la Argentina y es probable que la falta de acceso a la medicación sea mucho más importante y extendida.

La mala accesibilidad a la medicación tiene dos tipos de consecuencias en cuanto al manejo de la enfermedad. Por un lado, los pacientes solo se tratan los ataques que afectan el abdomen, la cara y la vía aérea superior, dejando los ataques cutáneos, a veces incapacitantes, sin medicación. Por otro lado, esperan un tiempo demasiado largo para inyectarse, haciéndolo cuando el ataque es moderado a grave, con lo cual la mejoría de los síntomas se atrasa y el episodio se prolonga en el tiempo<sup>11, 12</sup>. Todo para reservar una dosis que, quizás, sea más importante en un próximo episodio, si el temor a no conseguirla más se hace realidad.

El intercambio espurio pero inevitable de la medicación, entre familiares sin acceso y aquellos que han logrado cobertura, lleva a los respectivos sistemas de salud a ir en contra de las recomendaciones y obligar, con una ética cuestionable, a algún paciente a inyectarse en un determinado lugar, como condición *sine qua non* para reponerle el medicamento.

La auto-inyección endovenosa de un medicamento es un procedimiento difícil para alguien sin contacto con la medicina. La asociación de pacientes con HAE ha realizado varias clínicas dirigidas por el personal de hemofilia para la enseñanza del auto-tratamiento, y nuestro grupo ha enseñado a los pacientes que desean aprender a hacerlo. A pesar de los esfuerzos, solo el 28.6% de nuestros pacientes se inyectan en su domicilio, ya sea por sí mismos o por un familiar afectado. Este porcentaje de pacientes que se auto-tratan es decididamente inferior al 100% descrito en la literatura<sup>12-15</sup> y tampoco conocemos la cantidad de veces que fallan en el procedimiento.

Es ciertamente inexplicable, para los autores, que con un diagnóstico preciso de una enfermedad de alta morbi-

mortalidad y existiendo tratamientos altamente efectivos para la misma desde hace un tiempo considerable, los pacientes no logren un acceso adecuado a los mismos.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Zuraw, BL. Hereditary angioedema. *N Eng J Med* 2008; 359: 1027-36.
2. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 589-93.
3. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982; 284: 2-9.
4. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
5. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. On behalf of HAWK\* (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1- inhibitor deficiency. Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.
6. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol in Practice* 2013; 1: 458-67.
7. Fernández Romero DS, Di Marco P, Malbrán A. Angioedema Hereditario. Historia familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 601-6.
8. Malbrán A, Fernández Romero DS, Menéndez A. Angioedema Hereditario. Guía de Tratamiento. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 119-23.
9. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with the hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161: 714-8.
10. Superintendencia de Servicios de Salud. Res 1200/2012. Créase Sistema Único de Reintegros. Normas Generales. Límitase vigencia temporal de normas -APE-. Boletín Oficial N: 32.493, pág. 17, 3 de octubre de 2012. En: [www.boletínoficial.gov.ar](http://www.boletínoficial.gov.ar); consultado 25/11/2013.
11. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS ONE* 2013; 8: e53773.
12. Levi M, Choi G, Picavet C, Erick Hack C. 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.
13. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2006; 147: 11-7.
14. Aygoren-Pursun E, Martínez-Saguer I, Rusikce E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *All Asth Clin Immunol* 2010; 6:21-4.
15. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009, 19: 147-51.