



Angioedema hereditario

Profesor asesor: Dra. Maricela Hernández Robles

Ponente: Dra. Wendy Jarely Santos Fernández

Residente de Alergia e Inmunología Clínica



Center of Excellence



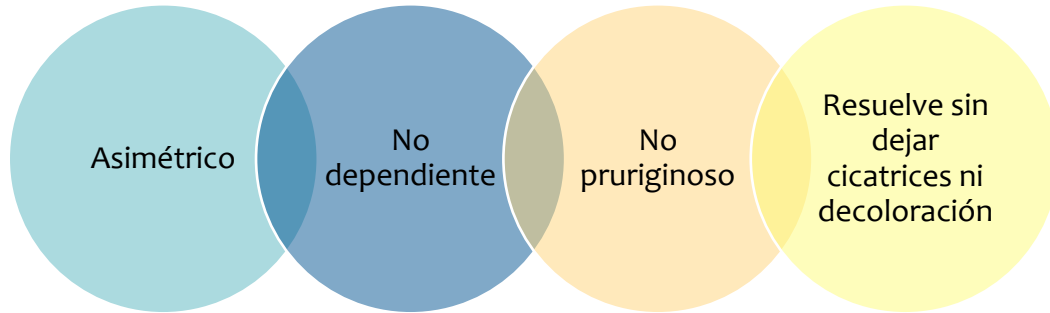
2/02/2022



Introducción

Angioedema

Es una reacción vascular de las capas más profundas de la piel y las membranas mucosas, con dilatación localizada de los vasos sanguíneos y aumento de la permeabilidad que resulta en inflamación de los tejidos.



Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.



Introducción

- El angioedema es causado por un aumento temporal de la permeabilidad vascular mediado por la liberación de uno o varios mediadores.



Actúan a través de receptores acoplados a proteína G expresados en las membranas celulares.

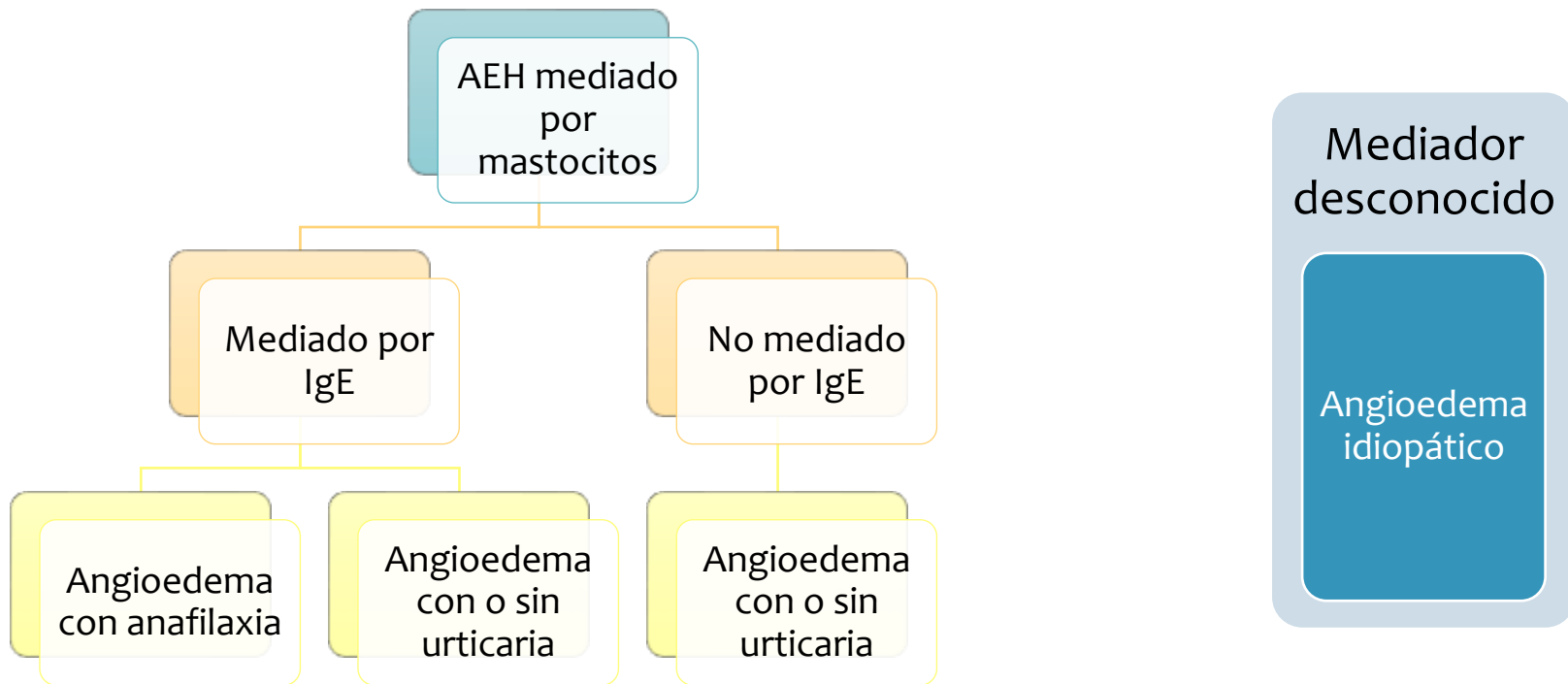
- El angioedema puede afectar cualquier sitio

- Las extremidades
- El tracto genitourinario
- El intestino
- La cara
- La orofaringe
- La laringe

Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.

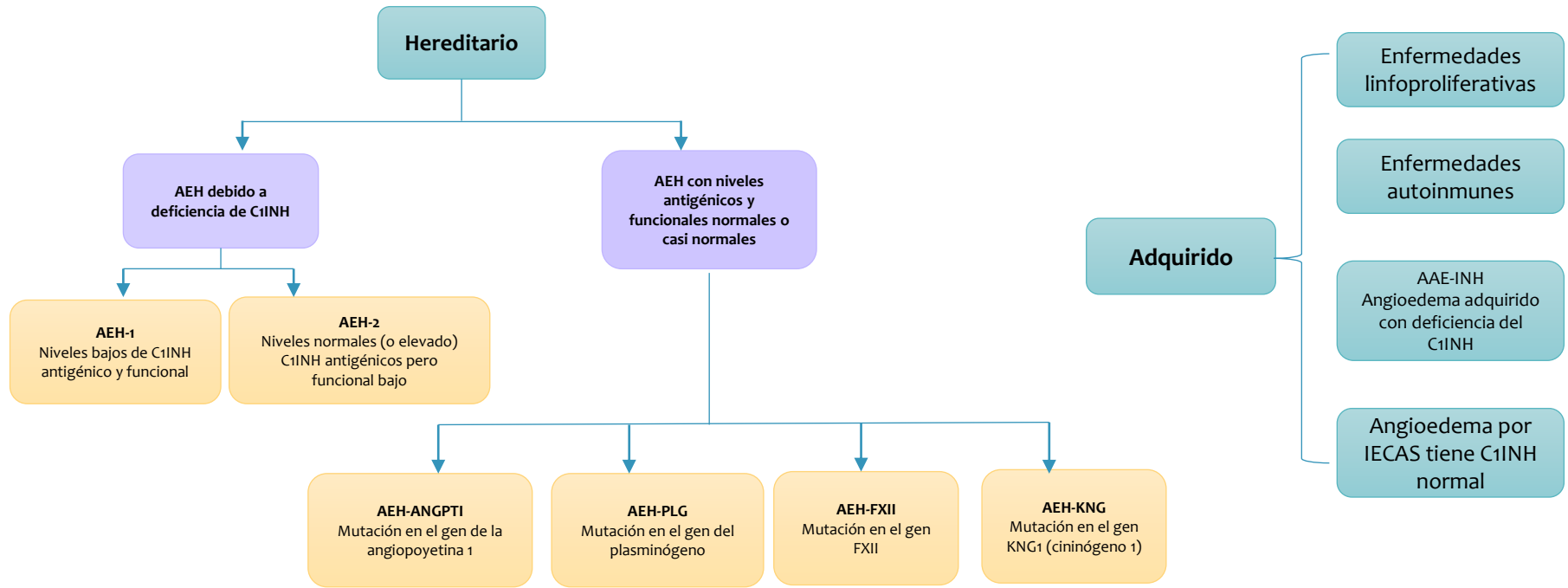


Angioedema mediado por mastocitos



Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print..k,k,l

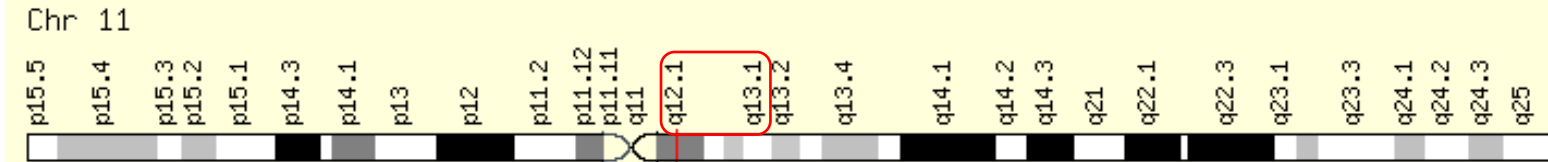
Angioedema mediado por bradicinina



Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.

Angioedema hereditario 1 y 2

- HAE es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente que afecta aproximadamente **1 de cada 50,000 personas**, esto puede variar en diferentes regiones.
- Da como resultado ataques aleatorios y a menudo impredecibles, de inflamación dolorosa que generalmente afectan las extremidades, la mucosa intestinal, los genitales, la cara y las vías respiratorias superiores.
- HAE-1/2 es causada por una de más de 450 mutaciones diferentes en el **gen SERPING1**, que codifica C1-INH.



Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.

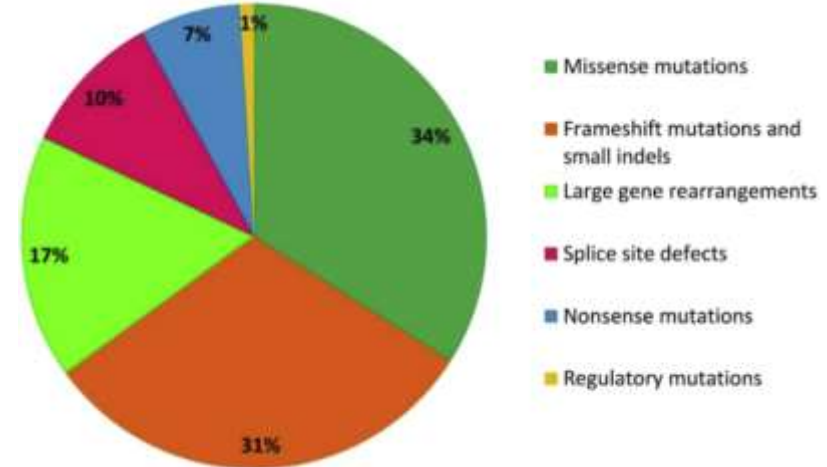


Angioedema hereditario

85% de las mutaciones resultan en AEH-tipo1

15% en AEH-tipo 2

20-25% son mutaciones de novo del gen SERPING1



Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.



Antecedentes históricos

A finales del siglo XIX

- Aparecieron por primera vez descripciones detalladas de angioedema en la literatura médica

John Laws Milton

- Primera descripción de angioedema en 1876
- "Urticaria gigante"

Sir William Osler

- Informó sobre una forma hereditaria de angioedema
- "Edema angioneurótico hereditario"

Primer caso documentado

- Mujer de 24 años
- Historial desde la infancia de "ataques de hinchazón transitoria en varias partes" incluía extremidades y cara

Primer caso documentado

- Los ataques más graves se acompañaron de cólicos, náuseas y vómitos
- Varios miembros de la familia estaban afectados, 2 murieron de la enfermedad

Khan, David A. "Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis." *Allergy & Asthma Proceedings*. Vol. 32. No. 1. 2011.



Epidemiología



La edad media de aparición de los síntomas es de 8 a 12 años;



El 75% experimenta su primer ataque a la edad de 15 años.



AEH genera alrededor de 15,000 a 30,000 visitas a urgencias al año en EEUU

- No hay predominio de sexo en AEH-1/2.
- La mayoría de los casos de AEH con C1INH normal son mujeres.
- Japón, Brasil, China menor prevalencia que en Europa y Norte América.

Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.

Aldayini, Noha Ahmed, et al. "Hereditary Angioedema in Pediatric Age: An Overview." *Archives of Pharmacy Practice*; Volume 11.3 (2020): 131.



Epidemiología



- La aparición temprana de los síntomas puede predecir un curso más grave de la enfermedad.
- **Los ataques más graves en la pubertad, sobre todo en mujeres**
- Puede ocurrir edema por primera vez con la introducción de **medicamentos que contienen estrógenos.**
- El tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico es de 8.5 años en promedio.



- Más de 50% de los pacientes experimentan al menos un ataque laríngeo a lo largo de su vida
- Tasas de mortalidad de 1 por cada 20 pacientes



25-50%

Inhibidor de C1

Es un inhibidor de serina proteasa (SERPIN)

Principal inhibidor de otras proteasas del complemento: C1r, C1s y serina proteasa asociada a lectina de union a manosa (MASP) 1 y 2

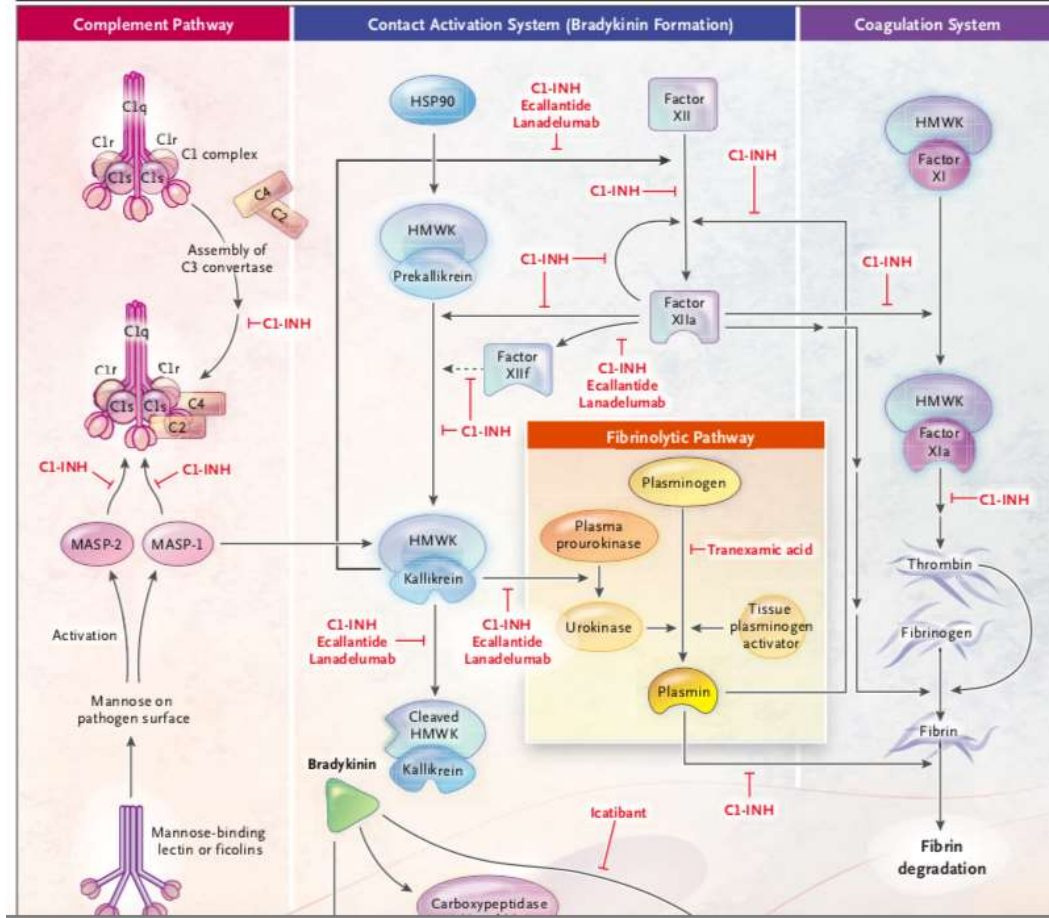
Proteasas del sistema de contacto (calicreína plasmática y factor de coagulación FXIIa)

Inhibidor menor de la proteasa fibrinolítica plasmina

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



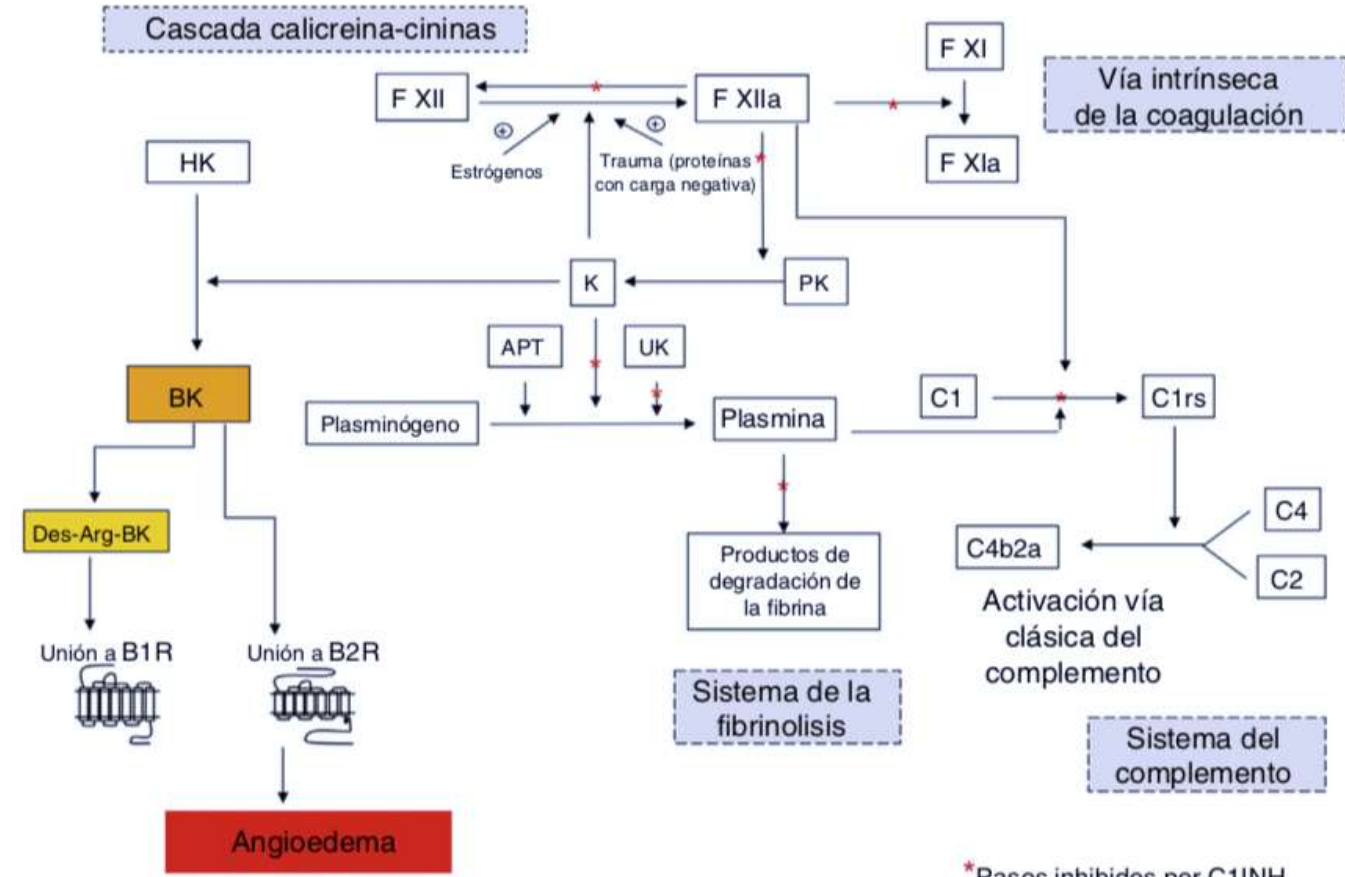
Fisiopatología del AEH



Busse, Paula J., and Sandra C. Christiansen. "Hereditary angioedema." *New England Journal of Medicine* 382.12 (2020): 1136-1148.



Dra. Santos
CRAIC Mty

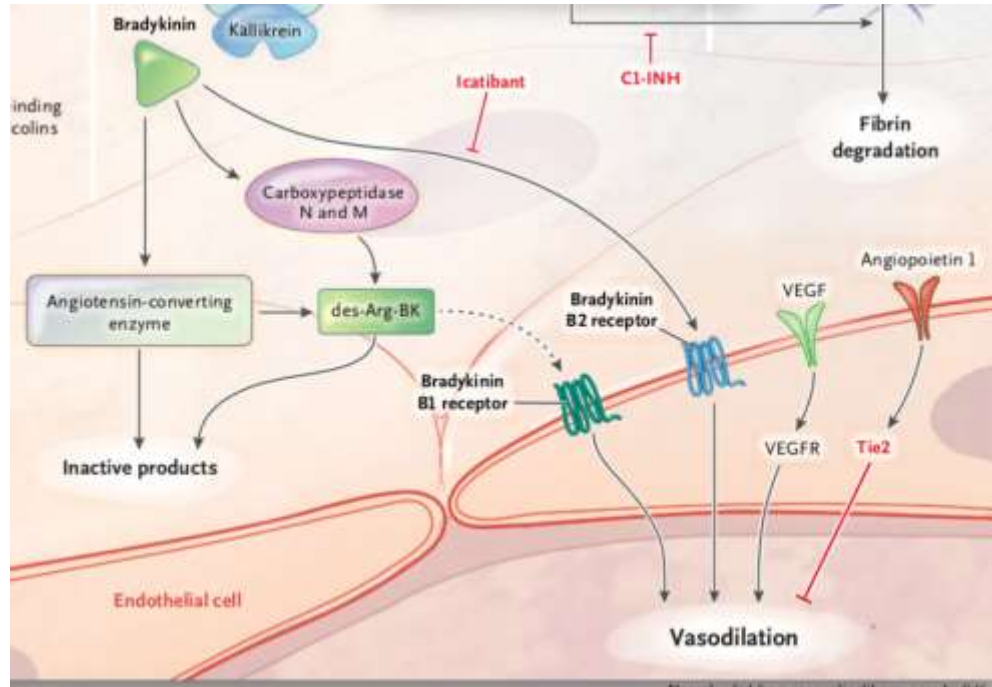


*Pasos inhibidos por C1INH



Dra. Santos
CRAIC Mty

Fisiopatología del AEH



Busse, Paula J., and Sandra C. Christiansen. "Hereditary angioedema." *New England Journal of Medicine* 382.12 (2020): 1136-1148.



Manifestaciones clínicas



Center of Excellence



Manifestaciones clínicas AEH-1 y AEH-2

- Los síntomas del AEH a menudo comienzan durante la niñez o la adolescencia, empeoran alrededor de la pubertad y persisten durante toda la vida del paciente.

En comparación con la inflamación de la urticaria, la inflamación del angioedema es **más profunda y duradera, no es pruriginosa y puede ser dolorosa.**



Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.

Manifestaciones clínicas AEH-1 y 2

Los sitios más frecuentes de inflamación incluyen:

- La piel (100%)
- El abdomen (97%) y
- La laringe (54%)

No suele ir acompañado de urticaria

1/3 de los ataques pueden estar precedidos por eritema marginado

El angioedema subcutáneo por lo general resuelve de manera espontánea



Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.

Manifestaciones clínicas AEH-1 y 2

- La hinchazón es característicamente **episódica** en lugar de continua, y muchos pacientes experimentan episodios de hinchazón cada 10 a 20 días si no se tratan
- Los síntomas prodrómicos, como fatiga, irritabilidad, debilidad, náuseas , preceden a un ataque de angioedema en varias horas o más.
- Los síntomas pueden empeorar por estrés, trauma, estrógenos exógenos, IECA, menstruación y posiblemente infecciones.



Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.

Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.



Manifestaciones clínicas AEH-1 y AEH-2

Dolor abdominal recurrente ocurre en 70% a 90% de los pacientes diagnosticados con AEH.

Los ataques pueden durar de 72 a 96 horas

A menudo son graves e incapacitantes y pueden estar asociados con una morbilidad y un riesgo de mortalidad importantes.

y más de 50% de los pacientes experimentan al menos un ataque de las vías respiratorias superiores con riesgo de asfixia durante su vida.

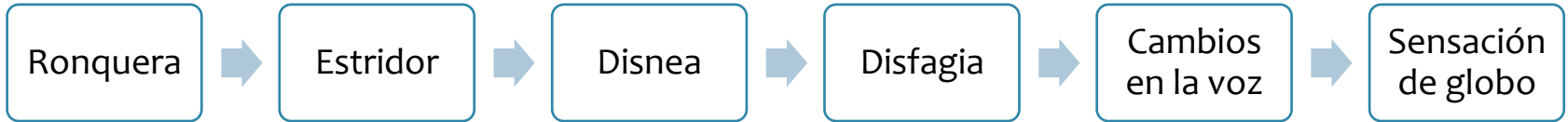


Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.

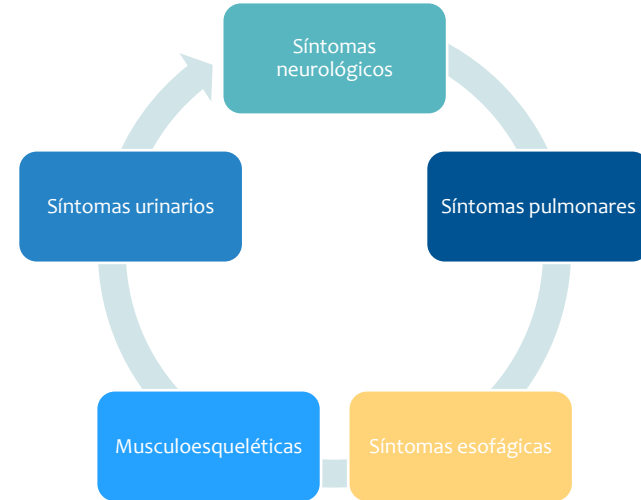
Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.



Edema laríngeo y otros síntomas

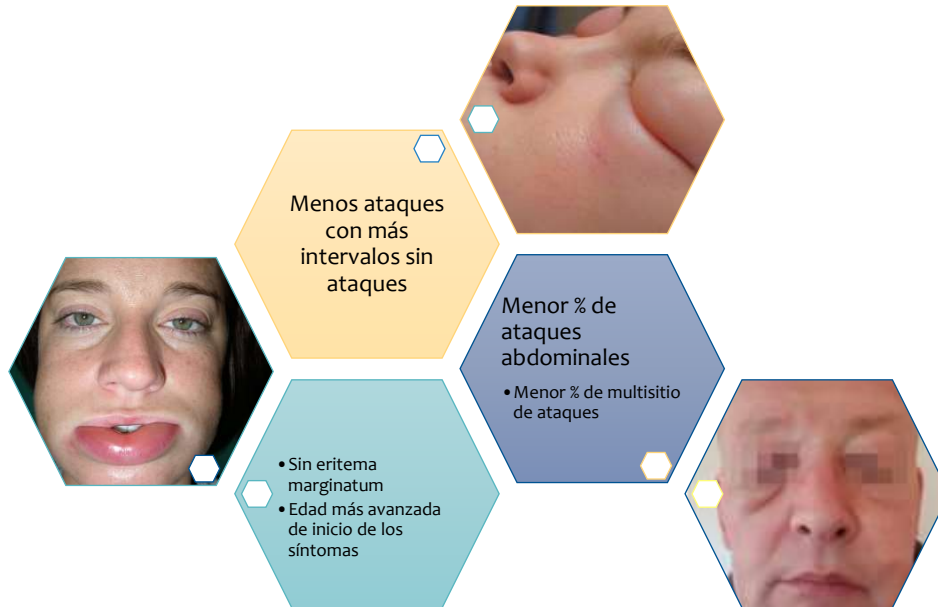


- En algunos pacientes pueden ir acompañados de inflamación del paladar blando, úvula y la lengua.
- El tiempo desde el inicio del edema laríngeo hasta la inflamación máxima varía de 8 a 12 horas



Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.

Angioedema hereditario con C1-INH normal



Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.



Factores desencadenantes

Trauma físico
menor

Estar sentado
mucho tiempo

Exposición a
ciertos alimentos

Medicamentos:
IECAS,

Anticonceptivos
con estrógenos
y terapias de
reemplazo
hormonal

Productos
químicos

Cirugía

Infección

Estrés
emocional y
psicológico

Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.



Dra. Santos
CRAIC Mtz



Center of
Excellence



Diagnóstico



Sospecha clínica

Paciente con ataques de angioedema recurrentes y:



Antecedentes familiares positivos

Inicio de síntomas en la niñez o adolescencia

Síntomas abdominales recurrentes y dolorosos

Ausencia de urticaria



Edema de vías respiratorias superiores

Sin respuesta a antihistamínicos,
glucocorticoides, omalizumab o epinefrina

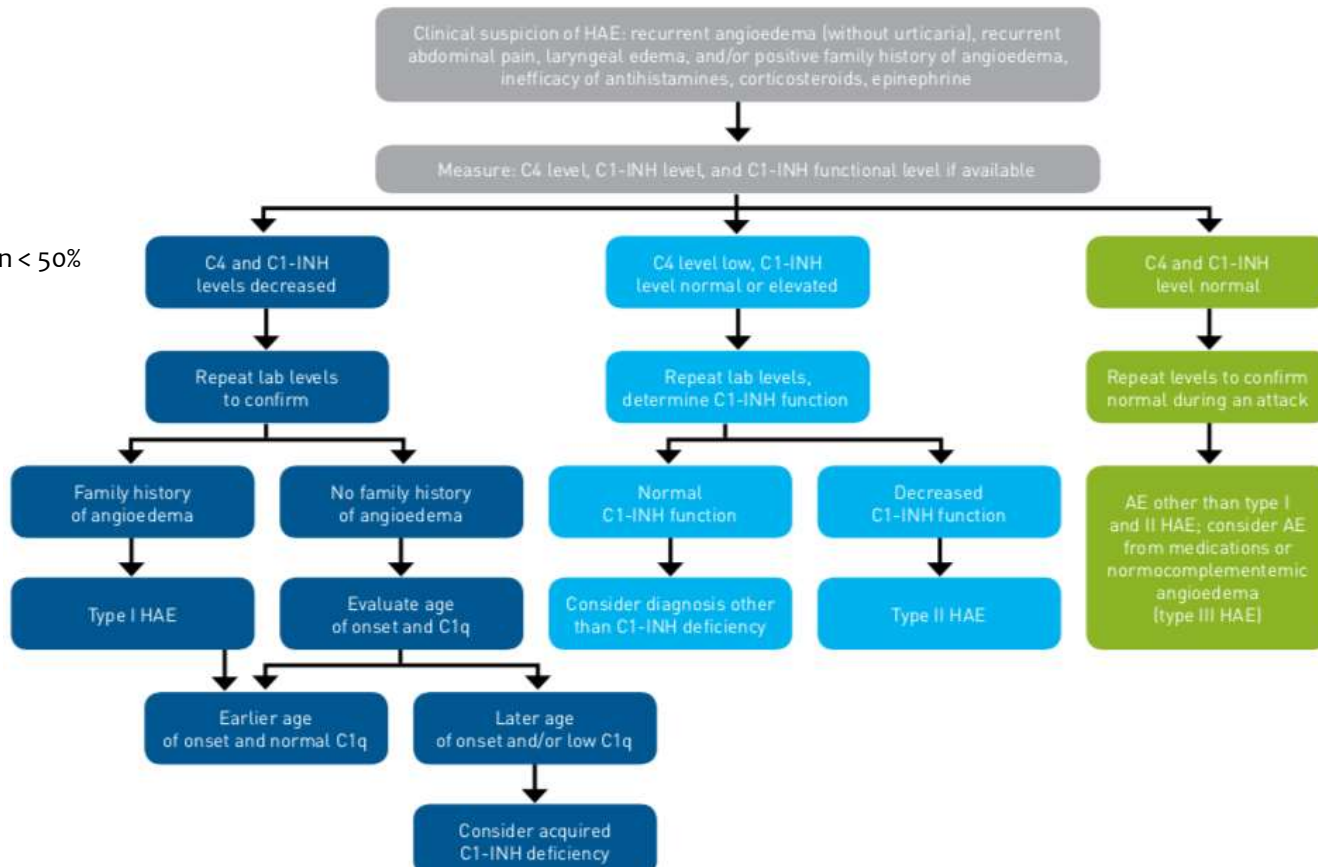
Signos prodrómicos antes de la hinchazón

Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print..

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Función < 50%



Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.



Dra. Santos
CRAIC Mty

Perfil diagnóstico de laboratorio

	Función de C1-INH	Nivel de la proteína C1-INH	Nivel de C4	Niveles de C1q
AEH-1	Bajo↓	Bajo↓	Bajo↓	Normal
AEH-2	Bajo↓	Normal /↑	Bajo↓	Normal
AEH con C1INH normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Deficiencia adquirida de C1-INH	Bajo↓	Bajo↓	Bajo↓	Bajo↓
AE por IECAS	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema idiopático	Normal	Normal	Normal	Normal

Bernstein, Jonathan A. "Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations." *Am J Manag Care* 24.14 Suppl (2018): S292-8.

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Diagnóstico en niños

Paciente con angioedema de etiología desconocida con historia familiar + de AEH-1/2

Niveles funcionales y antigénicos de C1-INH y c4

Resultado +*

Repetir prueba en 3 meses para confirmar**
Cribado familiar de primer grado

Considerar análisis ADN

Resultado -

AEH-C1INH excluido***

- Resultado +: niveles funcionales y antigénicos bajos de C1INH y c4
- ** Repetido después del año de edad
- *** Angioedema con deficiencia de C1INH adquirido también se excluye pero AEH con C1INH normal (raro en pediatría) no se excluye

Farkas, Henriette, et al. "International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency." *Allergy*72.2 (2017): 300-313.



Características del angioedema	Mediado por bradiginina	Mediado por mastocitos
Acompañado de urticaria	No	Mediado y no mediado por IgE. Generalmente por la desgranulación de los mastocitos
Duración del edema	A menudo >72 horas	<48 horas
Angioedema del intestino	Muy frecuente en AEH-1/2 o por adquirirlo. Menos común pero puede ocurrir en AEH con C1-INH normal. Menos común pero puede ocurrir en AEH-ECA	Muy infrecuente
Síntomas prodrómicos	Característico de AEH (eritema marginatum)	No
Predilección por cara, boca, vías respiratorias superiores.	Sugestivo de AHE-ECA o AEH con C1-INH normal	Cara, labios, extremidades
Historia familiar de angioedema	75% en AEH-1/2 y AEH con C1-INH normal	No

Lang, David M., et al. "International consensus on hereditary and acquired angioedema." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 395-402.



Dra. Santos
CRAIC Mty



WAO
WORLD ALLERGY ORGANIZATION
Center of Excellence



Manejo agudo de los ataques de AEH

Tratamiento a demanda

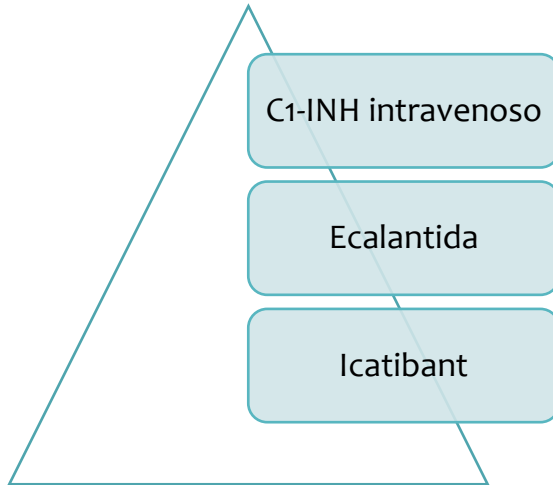
- El objetivo de la terapia aguda para el AEH es **minimizar la morbilidad y prevenir la mortalidad** por un ataque de angioedema en curso.

- Los ataques de las vías respiratorias superiores pueden provocar asfixia .
- Los ataques abdominales son dolorosos y debilitantes. Los ataques periféricos, como los de las manos o los pies, provocan una alteración de la función.
- Todas estas consecuencias de los ataques de AEH se pueden minimizar mediante un tratamiento a demanda.



Tratamiento a demanda

Primera línea:



- Si no está disponible la primera línea los ataques deben tratarse con **plasma tratado con detergente solvente**
- Si no está disponible deben tratarse con **plasma fresco congelado**

Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print..



Tratamiento con concentrado C1-INH

- El tratamiento con concentrado de **C1-INH derivado de plasma** o **concentrado de C1-INH recombinante** reemplaza la proteína deficiente/disfuncional en pacientes con AEH-1/2.
- El tratamiento da como resultado **un aumento de los niveles plasmáticos de C1-INH** y ayuda a **regular todos los sistemas en cascada involucrados en la producción de bradicinina** durante los ataques.
- Una unidad de concentrado de C1-INH corresponde a la cantidad media de C1-INH presente en 1 ml de plasma fresco normal. Lo que es igual a 240 mg/L de plasma

Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print..

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Inhibidor de C1 derivado del plasma (C1-INHdp)

- Hay dos concentrados de C1-INH derivado de plasma disponibles para el tratamiento bajo demanda de AEH-1/2

- ✓ La semivida plasmática media de C1-INHdp es superior a 30 h.
- ✓ La seguridad y tolerabilidad de todos los C1-INHdp disponibles son buenas y se han informado pocos eventos adversos.
- ✓ El riesgo de reacciones alérgicas es insignificante



Cinryze



Berinert

Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print.

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Beriner

- Se aprobó en Alemania desde 1979
- Contiene 500 U de C1-INH por vial (50 U/mL).
- **Inicio de acción:** 30 minutos vrs placebo (90 minutos)
- Eficacia y seguridad en ataques laringeos
- En pacientes con ataques abdominales o faciales tratados con C1-INHdp, no se produjeron nuevos ataques antes de la resolución completa del ataque anterior.



- ✓ 20 U/kg, administración IV lenta, 4 ml/min;
- ✓ Con la formación adecuada es apta para el hogar/autoadministración.

Efectos secundarios: náuseas, disgeusia, dolor abdominal o cefalea

Katellaris, Constance H. "Acute management of hereditary angioedema attacks." *Immunology and Allergy Clinics* 37.3 (2017): 541-556.



Cinryze

- Introducido en Europa desde 1972
- Contiene 500 U de C1-INH por vial (50 U/mL).
- Inicio de acción: 120 minutos vrs placebo (240 minutos)



- ✓ 1000 U para adultos y niños y una segunda dosis de 1000 despues de 60 minutos si no hay respuesta.
- ✓ Administración intravenosa;
- ✓ Con la formación adecuada para el hogar/autoadministración.

Riesgos: transmisión de infecciones virales, muy raro tromboembolismo

Katellaris, Constance H. "Acute management of hereditary angioedema attacks." *Immunology and Allergy Clinics* 37.3 (2017): 541-556.



Inhibidor de C1 recombinante (C1-INHr)

Ruconest

- Es el único C1-INH humano recombinante disponible.
- Está indicado para el tratamiento a demanda de todo tipo de ataques de AEH en adultos y adolescentes. y **niños >2 años**
- Se deriva de la leche de conejos transgénicos mediante un procedimiento de purificación
- Vida media 3 horas.
- Está contraindicado en pacientes con alergia conocida o sospechada a conejos o productos derivados del conejo.
- Perfil de seguridad favorable

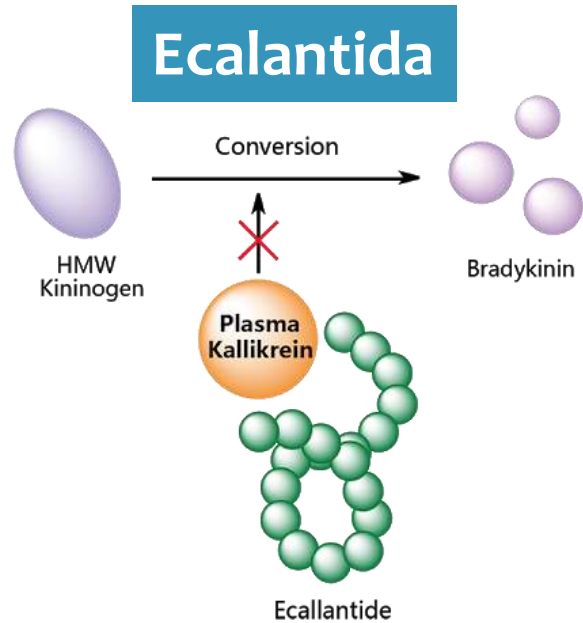


50 UI/kg para pacientes que pesen <84 kg; hasta 4200 UI para pacientes que pesen 84 kg; administrado como una inyección intravenosa lenta durante 5 min.

Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print.
Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Inhibidor de la calicreína



- Tiene licencia sólo en los EE. UU para el tratamiento a demanda en pacientes con AEH-1/2 de 12 años o más.
- La inhibición de la actividad de la calicreína inhibe la escisión del cininógeno de alto peso molecular en bradicinina, así como la activación adicional de FXIIa.
- Reacciones graves de hipersensibilidad, como la anafilaxia

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Inhibidor de la calicreína

Ecalantida

- El inicio de la acción de la ecalaantida debe ocurrir dentro de las 4 horas con una mediana de tiempo hasta la mejora de 2 horas
- La respuesta al tratamiento está relacionada con el sitio anatómico del ataque, y los ataques abdominales y laríngeos responden mejor que los ataques que involucran sitios periféricos.



X RHS graves (anafilaxia)

- ✓ 30 mg (3 viales) por dosis vía subcutánea
- ✓ Administrado por personal de salud

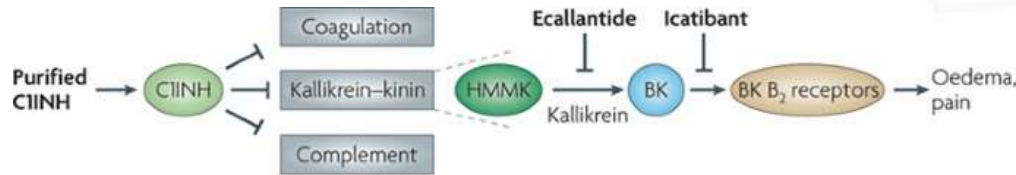
Katellaris, Constance H. "Acute management of hereditary angioedema attacks." *Immunology and Allergy Clinics* 37.3 (2017): 541-556.



Antagonista del receptor de bradicinina

Icatibant

- Es un antagonista competitivo específico y selectivo del receptor B₂ de bradicinina y previene la unión de la bradicinina a su receptor.
- Está indicado para el tratamiento autoadministrado a demanda de todo tipo de ataques de AEH en adultos y **niños >2 años**.
- Tiene una vida media plasmática de 1 a 2 h.



Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Icatibant

- La seguridad y tolerabilidad son buenas, aunque se producen reacciones locales transitorias en el lugar de la inyección (eritema, ronchas, prurito y sensación de ardor).
- No se han informado reacciones alérgicas.

- ✓ 30 mg vía subcutánea en la zona abdominal (adultos)
- ✓ Si la respuesta es inadecuada o los síntomas reaparecen, se pueden administrar inyecciones adicionales de 30 mg a intervalos. De >6 h.



Niños:

- 12–25 kg: 10 mg SC
- 26–40 kg: 15 mg SC
- 41–50 kg: 20 mg SC
- 51–65 kg: 25 mg SC
- >65 kg: 30 mg SC

Katellaris, Constance H. "Acute management of hereditary angioedema attacks." *Immunology and Allergy Clinics* 37.3 (2017): 541-556.



Plasma fresco congelado

- En muchas partes del mundo, el FFP es el único tratamiento disponible para los ataques agudos de AEH.
- ¿Pero puede haber un empeoramiento de los síntomas debido al aumento del consumo de C1-INH por las proteínas sustrato?
- Efectividad baja
- Solo debe usarse si otras terapias no están disponibles



Recommendation 10

Frozen plasma could be used for the acute treatment of attacks if other recommended therapies are not available.

Level of Evidence: Low (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

- ✓ Se administran dos unidades de FFP, que se repiten de 2 a 4 horas hasta que haya beneficio.
- ✓ Administrado en un centro de salud.

Betschel, Stephen, et al. "The international/Canadian hereditary angioedema guideline." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 15.1 (2019): 72.





Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran

Nicole Wentzel^{a,f}, Angelica Panieri^{a,f}, Maryam Ayazi^{b,f}, Siphon Duncan Ntshalintshali^{c,f}, Zahra Pourpak^b, Di Hawarden^d, Paul Potter^d, Michael E. Levin^e, Mohammad Reza Fazlollahi^b and Jonathan Peter^{d*}

- Hubo 176 episodios de inflamación aguda entre 43 pacientes con AEH;
- 98 fueron tratados con PFC.
- La cara, las vías respiratorias superiores y el abdomen se vieron afectados en 15.3%
- **En todos los episodios, excepto en dos, la PFC condujo a la resolución, con una media de resolución de 4 horas .**



Profilaxis a corto plazo previa a procedimientos

La hinchazón asociada con estos procedimientos generalmente ocurre dentro de las 48 h.

Cirugía de trauma

Cirugía dental

Otras intervenciones asociadas con impacto mecánico como broncoscopia, intubación endotraqueal o esofagogastroduodenoscopia



Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Dra. Santos
CRAIC Mty

Profilaxis a corto plazo previa procedimientos

- Se recomienda la profilaxis previa al procedimiento con concentrado de C1-INH para todos los procedimientos médicos, quirúrgicos y dentales asociados con cualquier impacto mecánico en el tracto aerodigestivo superior.

- 1000 U o 20 unidades/kg de C1-INH derivado de plasma 1 hora antes del procedimiento
- El PFC no es tan seguro



Recommendation 24

Intravenous pdC1-INH should be used for short-term prophylaxis in patients with HAE.

Level of Evidence: Consensus (97.37% Agree, 2.63% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (92.31% Agree, 2.56% Disagree, 5.13% Abstain)

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.

Betschel, Stephen, et al. "The international/Canadian hereditary angioedema guideline." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 15.1 (2019): 72.



Profilaxis a largo plazo

La profilaxis a largo plazo debe individualizarse y considerarse en todos los pacientes con AEH-1/2 gravemente sintomáticos teniendo en cuenta:

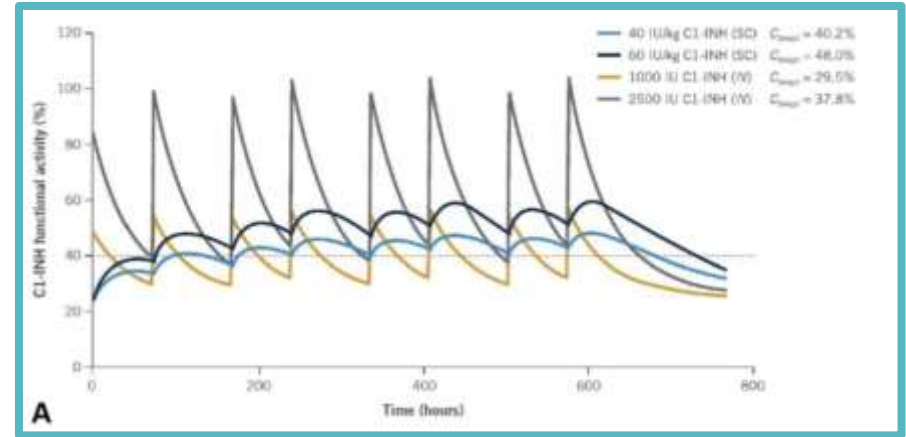
- La actividad de la enfermedad
- La frecuencia de los ataques
- La calidad de vida del paciente
- La disponibilidad de recursos sanitarios
- Incapacidad para lograr un control adecuado mediante la terapia adecuada a demanda.

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



C1-INH derivado del plasma

- Es actualmente la profilaxis a largo plazo preferida para la prevención de ataques de AEH.
- Administración subcutánea dos veces a la semana de C1-INHdp a dosis 40 a **60 U/kg**



- ✓ Es segura y eficaz, y mejora la calidad de vida en pacientes con ataques de AEH relativamente frecuentes en comparación con el tratamiento agudo de ataques de AEH individuales

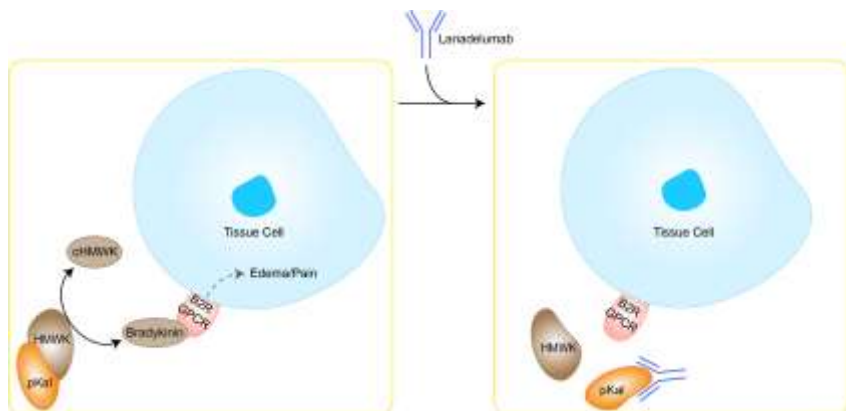
Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Lanadelumab



Tratamiento de 1era línea



- Es un anticuerpo monoclonal de cadena ligera k/ IgG1 completamente humano contra caliceína plasmática aprobado para la prevención de ataques de AEH en pacientes ≥ 12 años

- Se administra como 300 mg cada 2 semanas, sin embargo, se puede considerar un intervalo de dosificación de 300 mg cada 4 semanas si un paciente está bien controlado.

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Dra. Santos CRAIC Mty

Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks A Randomized Clinical Trial

Aleena Banerji, MD; Marc A. Riedl, MD, MS; Jonathan A. Bernstein, MD; Marco Cicardi, MD; Hilary J. Longhurst, MD; Bruce L. Zuraw, MD; Paula J. Busse, MD; John Anderson, MD; Markus Magerl, MD; Inmaculada Martinez-Saguer, MD; Mark Davis-Lorton, MD; Andrea Zanichelli, MD; H. Henry Li, MD, PhD; Timothy Craig, DO; Joshua Jacobs, MD; Douglas T. Johnston, DO; Ralph Shapiro, MD; William H. Yang, MD; William R. Lundy, MD; Michael E. Manning, MD; Lawrence B. Schwartz, MD, PhD; Mustafa Shennak, MD; Daniel Soteres, MD; Rafael H. Zaragoza-Urdaz, MD, PhD; Selina Gierer, DO; Andrew M. Smith, MD; Raffi Tachdjian, MD, MPH; H. James Wedner, MD; Jacques Hebert, MD; Syed M. Rehman, MD; Petra Staubach, MD; Jennifer Schranz, MD; Jovanna Baptista, MS; Wolfram Nothhaft, MD; Marcus Maurer, MD; for the HELP Investigators



El ensayo de fase 3 "Profilaxis a largo plazo del angioedema hereditario" (HELP)

- ✓ Los beneficios clínicos se observaron independientemente del uso previo de profilaxis a largo plazo, la actividad inicial de la enfermedad, el sexo o el índice de masa corporal.
- ✓ La terapia con lanadelumab se asoció con mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica del AEH.
- ✓ Los eventos adversos más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección, leves y transitorias.
- ✓ Tiene un bajo potencial de inmunogenicidad.
- ✓ Ofrece la comodidad de las inyecciones subcutáneas autoadministradas.

Syed, Yahya Y. "Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema." *Drugs* 79.16 (2019): 1777-1784.

Betschel, Stephen, et al. "The international/Canadian hereditary angioedema guideline." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* (2022).

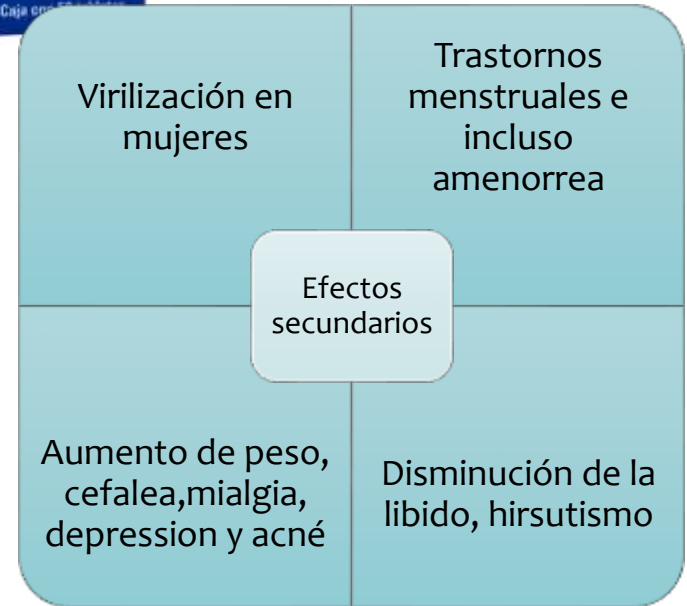


Andrógenos



- Se ha demostrado que los derivados de andrógenos son eficaces en HAE-1/2 y la administración oral facilita su uso.

- La dosis necesaria puede variar entre el equivalente de 100 mg en días alternos y 200 mg de Danazol 3 veces al día



Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Antifibrinolíticos

- **No se recomiendan los antifibrinolíticos para la profilaxis a largo plazo.**
- Se utilizan principalmente cuando el concentrado de C1-INH no está disponible y los andrógenos están contraindicados.
- Efectos secundarios incluyen trastornos gastrointestinales, elevación de CPK y riesgo de trombosis.



Las dosis de ácido tranexámico utilizadas varían de 30 a 50 mg/kg a 6 g diarios.

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.

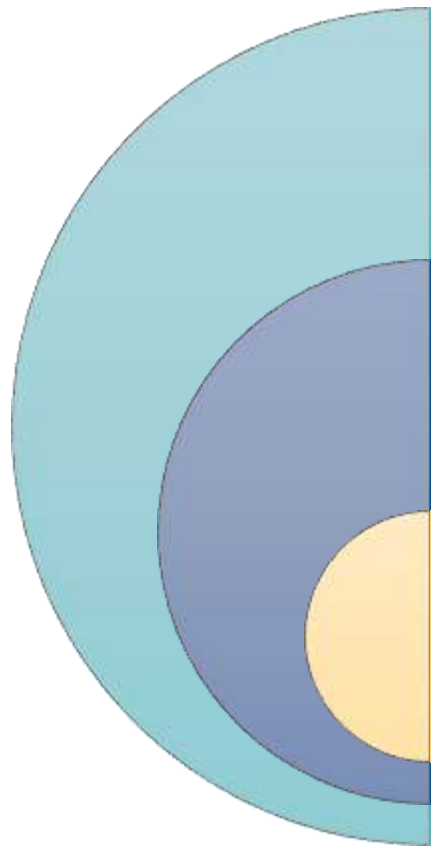




WAO
WORLD ALLERGY ORGANIZATION
Center of Excellence



Manejo del AEH-1/2 en niños



Tratamiento a demanda

- El concentrado de C1-INH derivado del plasma es el único fármaco aprobado en la infancia
- Plasma fresco congelado segunda línea

Profilaxis a corto plazo

- Desencadenantes específicos del pacientes y previo a procedimientos
- Concentrado de C1-INH dp a 10-20 U/kg
- Danazol a 2.5-10mg/kg/día
- Ácido tranexámico a 20-50mg/kg/día en 2-3 dosis
- La profilaxis debe empezar 5 días antes y continuarse 2 días después del procedimiento

Profilaxis a largo plazo

- Se prefiere el concentrado de C1-INHdp
- Antifibrinolíticos – ácido tranexámico
- Andógenos **no son recomendados a largo plazo en niños**

Farkas, Henriette, et al. "International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency." *Allergy*72.2 (2017): 300-313.



Prevención primaria

Evitar desencadenantes como infecciones y traumas mecánicos

Vacunas obligatorias y recomendadas son seguras

Evitar medicamentos desencadenantes como IECAs o ACOs

Evitar actividades físicas extenuantes



Farkas, Henriette, et al. "International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency." *Allergy*72.2 (2017): 300-313.





Embarazo y lactancia



WAO
WORLD ALLERGY ORGANIZATION
WORLD LEADER IN ALLERGY, ASTHMA,
& CLINICAL IMMUNOLOGY SERVICES

Center of Excellence



Curso de la enfermedad

- El embarazo puede mitigar, agravar o no tener ningún efecto.
- La frecuencia de los ataques observada durante embarazos previos sólo predice en parte la de los embarazos posteriores
- El trabajo de parto y el parto rara vez inducen un ataque, que puede ocurrir durante el trabajo de parto o dentro de las 48 h posteriores al parto.
- La lactancia materna puede estar asociada con un mayor número de ataques maternos, con síntomas abdominales y edema facial



Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Tratamiento

El concentrado C1-INH se recomienda como terapia de primera línea

Profilaxis previa a procedimientos se prefiere con concentrado de C1-INH

Profilaxis previa al parto no es obligatoria

Plasma tratado con detergente y disolvente o Plasma fresco congelado

Profilaxis a largo plazo en mujeres que experimentan un aumento en la frecuencia de los ataques

Andrógenos están contraindicados

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Pronóstico

Antes del tratamiento: 25-50% mortalidad de algunas familias por asfixia

Mortalidad en 29% en pacientes con angioedema hereditario no diagnosticado frente a 3% con diagnóstico y plan de tratamiento

Maurer, Marcus, et al. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update." *World Allergy Organization Journal* 11.1 (2018): 1-20.



Conclusiones

- El AEH es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente caracterizado por episodios de hinchazón sin urticaria que afecta sobre todo cara, extremidades, vías respiratorias superiores y tracto gastrointestinal
- Las deficiencias en los niveles o la función de C1-INH conllevan a una mayor producción de bradicinina la cual media la permeabilidad vascular y lo que provoca angioedema.
- El edema laríngeo es potencialmente mortal como resultado de la asfixia si no se trata de inmediato
- El pilar del tratamiento consiste en tratar los ataques agudos y la profilaxis a corto y largo plazo para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la morbimortalidad



WAO

WORLD ALLERGY ORGANIZATION

A World Federation of Allergy Centers
in Clinical Immunology, Allergy and Asthma

Center *of*
Excellence



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN