

▶ **FIRAZYR[?] (Jerini)**

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El angioedema hereditario es una alteración genética de tipo autonómico dominante caracterizada por la aparición episódica de edemas locales subcutáneos y submucosales que afectan al tracto respiratorio superior y al tracto gastrointestinal. Además, la mayoría de los pacientes experimenta episodios de intenso dolor abdominal, náuseas, y vómitos que son causados por edema de la pared intestinal. Se trata de una rara y grave afección que se manifiesta en aproximadamente en 1/10.000 a 1/50.000 individuos, aunque posiblemente la prevalencia sea mayor, permaneciendo muchos de los pacientes sin diagnosticar.

Quincke fue quien primero describió lo que él denominó como *edema angioneurótico*, en 1882. Poco después, en 1888, Osler describiría la forma hereditaria de esta enfermedad. Es importante distinguir el angioedema hereditario del *angioedema inducido por fármacos IECA* (captopril, enalapril, etc.)¹.

El angioedema hereditario existe bajo dos formas moleculares, aunque clínicamente indistinguibles. En la de tipo I, que afecta al 85% de los pacientes, los niveles séricos de la proteína inhibidora de la C1-*esterasa* (INH C1) están por debajo del 35% del normal, mientras que en el tipo II estos niveles son normales, pero la proteína es estructuralmente anómala y no es fisiológicamente funcional.

El INH C1 tiene una función reguladora tanto para la cascada de coagulación como para el sistema del complemento. Concretamente, INH C1 es el responsable de inactivar aproximadamente el 40% de *kalicreína* plasmática, de tal forma que una deficiencia o carencia de INH C1 provoca incremento de los niveles de *kalicreína*, que es el principal enzima responsable de la generación de *bradicinina* a partir de *cininógeno*. Por otro lado, el INH C1 es un inhibidor del Factor XIIa (Factor Hageman activado) de la coagulación, que permite la activación de *kalicreína* a partir de su forma precursora, la *prekalicreína*.

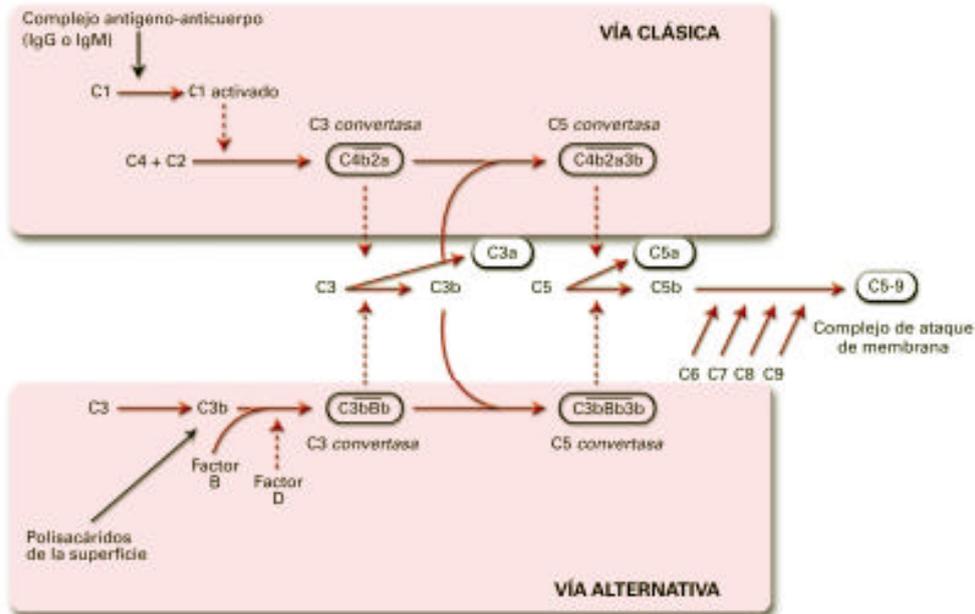
La carencia de INH C1 en ambos sistemas puede contribuir a la formación de edemas, adquiriendo un papel central la *bradicinina*, responsable de la intensa extravasación de plasma desde los vasos sanguíneos a la zona tisular lesionada – lo que se traduce en la formación de edema –, al tiempo que induce una marcada vasodilatación capilar y contrae la musculatura lisa, lo que produce espasmos y dolor. En condiciones normales, la liberación de *bradicinina* queda inhibida por efecto del INH C1; de ahí que su deficiencia o carencia se traduzca en la liberación de una cantidad de *bradicinina* muy superior a lo normal.

El angioedema hereditario es debido al deficiente funcionamiento de un gen localizado en dos cromosomas, el 11 y el 13 (11q11-q13.1), que regula la producción del inhibidor-C1, implicado en **sistema del complemento**.

¹ Los *inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)* son habitualmente utilizados con eficacia y seguridad en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardiaca, pero han sido asociados de forma muy infrecuente con la aparición de angioedema, que puede llegar a ser provocar importante complicaciones si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. La reacción afecta al 0,1-0,7% de los pacientes caucásicos tratados con estos fármacos, pero es 4-5 veces más frecuente en personas afro-americanas. Esta reacción se asocia con una actividad plasmática anormalmente baja de *aminopeptidasa P*, lo que se relaciona con una mutación del gen XPNPEP2 (X-prolil aminopeptidasa 2) situado en el cromosoma sexual X. La *aminopeptidasa P* es una *hidrolasa* específica para los enlaces imido N-terminales, comunes a diversos productos de degradación del colágeno, citocinas, neuropéptidos y péptidos vasoactivos (como la angiotensina).

EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento, distribuido entre el plasma sanguíneo y la superficie celular, consiste en un complejo conjunto formado por una veintena de proteínas bioactivas (enzimas proteolíticas, proteínas inflamatorias, receptores de superficie y proteínas con capacidad de provocar lisis celular) que se caracteriza por una estrecha regulación. El **complemento** es, pues, un sistema formado por enzimas proteolíticas, reguladoras y otras, capaces de lisar células insertándose en sus membranas. Su activación en cascada y la interacción entre los elementos a que dan lugar condiciona numerosas funciones efectoras de la inmunidad y la inflamación



Los componentes del complemento se denominan por la letra “C”, seguida por un número que se relaciona más con la cronología de su descubrimiento que por su posición en la secuencia reactiva. Los componentes del complemento presentes en forma inactiva en el plasma están numerados desde C1 a C9. Este sistema actúa, en condiciones fisiológicas, en los procesos inmunitarios de defensa frente a microorganismos, y su objetivo final es la lisis de los mismos mediante la formación del denominado **complejo de ataque de membrana** (CAM).

El paso más importante para su función biológica es la activación de su tercer componente, **C3**. La formación de la *proteasa* responsable de la fragmentación del C3 se puede producir por 3 vías (ver figura 1):

- Vía clásica:** se inicia por la activación del C1 sobre el anticuerpo (IgG o IgM) unido al antígeno (Ag) extraño.
- Vía alternativa:** su activación es espontánea, o bien es consecuencia de la activación previa de la vía clásica a la que amplifica.
- Vía de las lectinas:** frecuentemente se incluye esta vía dentro de la “vía alternativa”. Se activa cuando la lectina ligadora de manosa (MBL) reconoce azúcares bacterianos. La proteasa activada es la *serina proteasa asociada a MBP*.

Cada una de las vías de activación del complemento cuenta con elementos reguladores. La vía clásica es bloqueada por el inhibidor de la C1-esterasa (C1INH), la proteína que se une a C4, y el factor 1, mientras que la vía alternativa es regulada por el properdina, el factor H o factor acelerador de la degradación de complejo C3C, Bb y el factor I.

Cualquiera que sea la vía de activación de la C3 *convertasa*, ésta divide al C3 en dos fragmentos, el C3a, que es liberado, y el C3b que continúa la cascada de activación y dará lugar a C5 *convertasa* que, a su vez, interacciona con C5 para liberar C5a y C5b. Este último se incorpora a la formación del **complejo de ataque de membrana** (C5b-9). Éste, al unirse a los extremos hidrofóbicos de la bicapa lipídica de las células diana, forma finalmente canales transmembrana, que provocan la lisis celular.

El complemento funciona como una cascada proteolítica en la que un componente activado escinde al siguiente, dando lugar a dos fragmentos activos, uno de mayor peso molecular que se fija a la superficie activadora, y otro de menor peso molecular con función quimiotáctica. Los fragmentos pesados C3b y C5b son necesarios para la formación de poros en la superficie activadora, y los ligeros, como el C3a y C5a (anafilotoxinas), se unen a receptores en mastocitos y basófilos, y provocan la liberación de histamina y otros mediadores anafilácticos. El C5a actúa como factor quimioatrayente para neutrófilos y monocitos.

Los niños afectados pueden permanecer asintomáticos durante la primera infancia, aunque la mayoría de ellos presenta síntomas desde una edad temprana. Los síntomas suelen agravarse y

aumentar de frecuencia durante la adolescencia. El angioedema hereditario ha sido asociado con alteraciones linfoproliferativas de células B, tales como la leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple o crioglobulinemia esencial. Los síntomas son fluctuantes manifestándose ataques que ocurren espontáneamente, posiblemente desencadenados por diversas circunstancias o estados, como la ansiedad, el estrés, pequeños traumatismos, cirugía, así como procesos infecciosos.

Los enfermos de angioedema hereditario son particularmente vulnerables a la cirugía dental, lo que obliga a adoptar medidas precautorias especiales en pacientes con este tipo de historial. Por su parte, en las mujeres la menstruación y el embarazo parecen incidir significativamente en la enfermedad, aumentando la frecuencia de los ataques. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales también está asociado con un incremento de la frecuencia y gravedad de los ataques, lo que contraindica su uso en estas pacientes.

Algunos pacientes experimentan algunos síntomas a modo de aura – cosquilleo o tensión en la zona – sugerentes de un próximo ataque desde 30 minutos hasta 24 horas después del mismo. Asimismo, una parte de los pacientes (25%) con angioedema hereditario experimentan una erupción eritematosa generalizada antes y durante los ataques.

La duración del edema propiamente dicho oscila entre 24 a 72 horas. En general, los edemas son dolorosos o, al menos, molestos; sin embargo, los que afectan la cara y la garganta son particularmente graves y requieren tratamiento inmediato, ya que el edema laríngeo puede impedir el aporte de aire y causar la muerte por asfixia. Típicamente, la inminencia de un edema laríngeo viene indicada por la dificultad al tragar y un cambio en el tono de voz.

Por su parte, los ataques abdominales son extremadamente dolorosos y causan náuseas, vómitos y en algunos casos diarrea líquida.

En el **tratamiento** de las crisis agudas es prioritaria la protección de las vías respiratorias, pudiendo ser necesaria la intubación y, en casos muy graves, la traqueotomía. Hasta ahora, el tratamiento de elección consiste en la administración de concentrado de Inhibidor-C1 en los cuadros graves, logrando reducir el angioedema en 30 minutos a dos horas y una completa remisión de los síntomas en 24 horas. En ausencia de concentrado de Inhibidor-C1, que no está disponible en muchos países – entre ellos, España –, puede utilizarse plasma fresco congelado. La forma intestinal del ataque requiere un tratamiento analgésico intenso, así como una terapia de rehidratación apropiada.

Los pacientes diagnosticados – con confirmación bioquímica – pueden requerir un tratamiento preventivo, especialmente en determinadas circunstancias, especialmente cuando vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos o dentales. Habitualmente, se suele emplear fármacos androgénicos y especialmente **danazol**, durante una semana antes y otra después.

Por su parte, aquellos pacientes que experimentan un ataque o más de angioedema pueden requerir un tratamiento preventivo crónico, recurriendo al danazol habitualmente para estos casos. Su utilidad se relaciona con la capacidad para incrementar los niveles de proteína inhibidora-C1, e incluso algunos pacientes responden satisfactoriamente al empleo de agentes antifibrinolíticos, como el **ácido tranexámico**.

ACCIÓN Y MECANISMO

Icatibant es un antagonista selectivo de los receptores B_2 de *bradicinina*, autorizado como medicamento huérfano en el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 o INH C1).

El INH C1 tiene una función reguladora tanto para la cascada de coagulación como para el sistema del complemento. Concretamente, INH C1 es el responsable de inactivar aproximadamente el 40% de *kalicreína* plasmática, de tal forma que una deficiencia o carencia de INH C1 provoca incremento de los niveles de *kalicreína*, que es el principal enzima responsable de la generación de *bradicinina* a partir de *cininógeno*. Por otro lado, el INH C1 es un inhibidor

del Factor XIIa (Factor Hageman activado) de la coagulación, que permite la activación de *kalicreína* a partir de su forma precursora, la *prekalicreína*.

La carencia de INH C1 en ambos sistemas puede contribuir a la formación de edemas, adquiriendo un papel central la *bradicinina*, responsable de la intensa extravasación de plasma desde los vasos sanguíneos a la zona tisular lesionada – lo que se traduce en la formación de edema –, al tiempo que induce una marcada vasodilatación capilar y contrae la musculatura lisa, lo que produce espasmos y dolor. En condiciones normales, la liberación de *bradicinina* queda inhibida por efecto del INH C1; de ahí que su deficiencia o carencia se traduzca en la liberación de una cantidad de *bradicinina* muy superior a lo normal lo que, en última instancia, parece ser el elemento determinante de la formación de edemas subcutáneos y/o submucosales en las vías respiratorias altas (faringe y laringe), la piel y el tracto gastrointestinal.

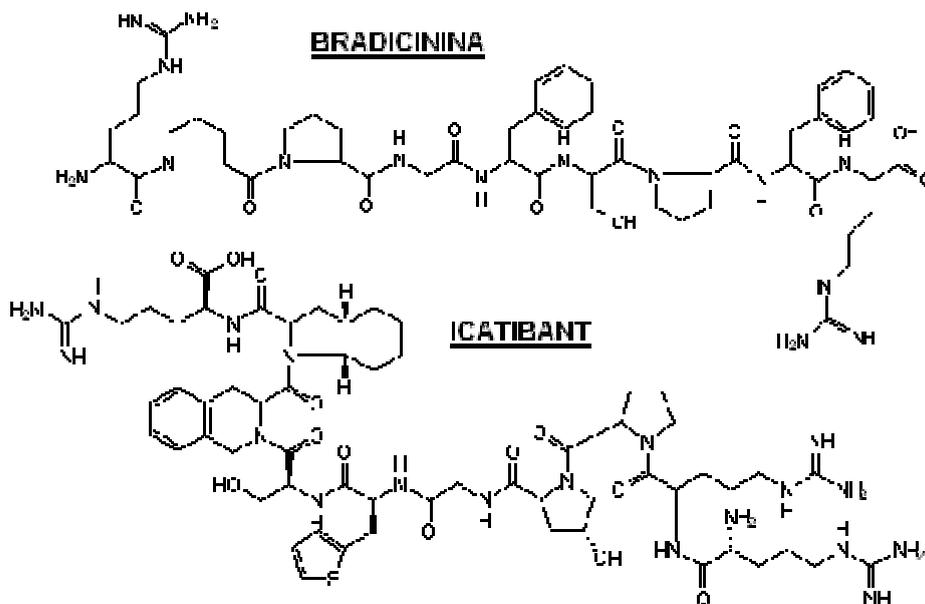
Bradicinina provoca la extravasación de plasma desde los vasos sanguíneos a la zona tisular próxima – lo que se traduce en la formación de edema –, al tiempo que induce una marcada vasodilatación capilar – sensación de calor y enrojecimiento locales – y contrae la musculatura lisa, lo que produce espasmos y dolor intensos. Todos estos efectos se relacionan con la activación específica de los receptores B₂ de *bradicinina*.

ASPECTOS MOLECULARES

Icatibant es un análogo peptídico de bradicinina constituido por diez aminoácidos – bradicinina tiene nueve – aunque cinco de ellos están modificados y no son proteínogénicos. Concretamente, se trata de la D-arginil-L-arginil-L-prolil-*trans*-4-hidroxi-L-prolilglicil-3-(2-tienil)-L-alanil-L-seril-D-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarbonil-L-(2?, 3a?, 7a?) -octahidro-1H-indol-2-carbonil-L-Arginina. Icatibant comparte con bradicinina los otros cinco aminoácidos:

- Icatibant: **Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Ala-Ser-Arg.**
- Bradicinina: **Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg**

Tales variaciones determinan una elevada afinidad hacia los receptores B₂ de *bradicinina* – similar a la de la propia *bradicinina* – aunque no producen ningún efecto activador sobre los mismos, lo que se traduce en un prolongado efecto inhibitorio sobre dichos receptores. Icatibant presenta una elevada selectividad hacia los receptores B₂ de la *bradicinina*, en relación a los B₁, con una afinidad 100 veces superior hacia los primeros.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de icatibant en la indicación autorizada ha sido adecuadamente contrastada mediante dos ensayos de fase III, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo o un tratamiento activo (ácido tranexámico). No obstante, debe tenerse en cuenta que dada la mínima prevalencia del angioedema hereditario, el número de pacientes estudiados es relativa bajo.

En ambos estudios (FAST 1 y 2) se empleó una única dosis SC de 30 mg de icatibant hasta un máximo de 6 horas tras el inicio de los síntomas de la crisis de angioedema, comparándola con placebo (n=64 pacientes) o ácido tranexámico (1 g/8 h, 2 días; n= 77). Ambos estudios controlados tuvieron extensiones abiertas, sobre un conjunto de 118 pacientes (de ellos, 93 inicialmente aleatorizados durante la fase controlada), totalizando 597 crisis de angioedema en diversas localizaciones preferentes. Los pacientes eran mayores de edad (= 18 años) y mayoritariamente (>95%) menores de 66 años, con diagnóstico clínico confirmado de angioedema hereditario y con historial de crisis cutáneas, abdominales y/o laríngeas de intensidad moderada a muy grave.

Como criterio primario de eficacia se determinó la mediana del tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento (o el placebo) hasta el inicio de la mejora de los síntomas, utilizando para cuantificar su gravedad relativa una *escala visual analógica (visual analogic scale, VAS)* de 0 (ausencia de síntomas) a 100 mm (gravedad máxima). La mejora sintomática fue definida como una reducción desde los valores previos al tratamiento de al menos 20 mm en la VAS, considerando solo aquellos síntomas cuyos valores previos fueran de al menos 30 mm.

Como criterios secundarios de eficacia se valoraron, entre otros parámetros, la tasa de respuesta a las 4 horas de la administración del tratamiento (como inicio de la resolución de los síntomas), la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de otros síntomas diferentes a los inicialmente respondedores, y del conjunto de todos los síntomas.

Los principales resultados obtenidos en ambos estudios fueron los siguientes:

- *Mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de la mejoría en alguno de los síntomas (respuesta del primer síntoma):*
 - o Cualquiera de los síntomas: 2,5 h (icatibant, ICA) vs. 4,6 h (placebo, PBO), y 2,0 (ICA) vs. 12,0 h (ácido tranexámico, TRA).
 - o Síntomas cutáneos: 3,4 vs 10,0 h (ICA vs. PBO), 2,5 vs. 18,2 h (ICA vs. TRA).
 - o Síntomas abdominales: 2,0 vs 3,0 h (ICA vs PBO), 1,6 vs 3,5 h (ICA vs TRA).
- *Mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de la mejoría en otros síntomas, tras la del primero, considerando el preponderante:*
 - o Hinchazón cutánea: 3,5 vs. 10,0 h (ICA vs PBO), 2,0 vs 7,5 h (ICA vs TRA).
 - o Dolor cutáneo: 1,6 vs 23,9 h (ICA vs PBO), 1,5 vs 12,0 h (ICA vs TRA).
 - o Dolor abdominal: 2,1 vs 10,0 h (ICA vs PBO).
 - o Náuseas: 1,1 vs 2,3 h (ICA vs PBO), 1,3 vs 2,5 h (ICA vs TRA).
- *Mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de todos los síntomas:* 8,5 vs 23,3 h (ICA vs PBO), 10,0 vs 51,0 h (ICA vs TRA).
- *Reducción media en la escala visual analógica*
 - o 4 horas: 44,6 vs 23,5 mm (ICA vs PBO), 41,6 vs 14,6 (ICA vs TRA)
 - o 12 horas: 53,9 vs 41,0 mm (ICA vs PBO), 54,0 vs 30,3 mm (ICA vs TRA).
- *Tasa de respuesta a las 4 horas desde la administración:* 66,7 vs 46,4% (ICA vs PBO), 80,0 vs 30,6% (ICA vs TRA).

Los resultados obtenidos a partir de las extensiones abiertas de los dos estudios precedentes mostraron que un 90% de las crisis se resolvieron con una única dosis de icatibant. Esta tasa de respuesta fue prácticamente idéntica para las diferentes localizaciones preferentes de las crisis de angioedema: cutánea, abdominal y/o laríngea.

Por otro lado, en el estudio comparativo con ácido tranexámico se observó un marcado efecto de género, con respuestas significativamente más rápidas en las mujeres que en los hombres, para ambos tratamientos. En este sentido, la mediana del inicio del efecto con icatibant fue de 3,5 h para los varones y de 1,6 h para las mujeres, mientras que entre los tratados con ácido tranexámico fueron de 14 y 10 h, respectivamente.

Desde el punto de vista de la seguridad, la mayor parte de los efectos adversos se relacionaron con la forma de administración SC, siendo muy frecuentes eritema, enrojecimiento, picor, sensación de quemazón, etc. Generalmente tuvieron una intensidad de leve a moderada, resolviéndose de forma espontánea al cabo de pocas horas.

ASPECTOS INNOVADORES

Icatibant es un antagonista selectivo de los receptores B₂ de *bradicinina*, autorizado como medicamento huérfano en el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 o INH C1). El angioedema hereditario es una alteración genética de tipo autonómico dominante caracterizada por la aparición episódica de importantes edemas locales subcutáneos y submucosales que afectan al tracto respiratorio superior y al tracto gastrointestinal. Si no se trata adecuadamente de forma rápida, la mortalidad puede llegar a afectar a uno de cada tres pacientes, debido a edema laríngeo y obstrucción de las vías respiratorias superiores. Además, la mayoría de los pacientes experimenta episodios de intenso dolor abdominal, náuseas, y vómitos que son causados por edema de la pared intestinal. Se trata de una rara y grave afección que se manifiesta en aproximadamente en 1/10.000 a 1/50.000 individuos, aunque posiblemente la prevalencia sea mayor, permaneciendo muchos de los pacientes sin diagnosticar.

El INH C1 tiene una función reguladora tanto para la cascada de coagulación como para el sistema del complemento. Concretamente, INH C1 es el responsable de inactivar aproximadamente el 40% de *kalicreína* plasmática, de tal forma que una deficiencia o carencia de INH C1 provoca incremento de los niveles de *kalicreína*, que es el principal enzima responsable de la generación de *bradicinina* a partir de *cininógeno*. Por otro lado, el INH C1 es un inhibidor del Factor XIIa (Factor Hageman activado) de la coagulación, que permite la activación de *kalicreína* a partir de su forma precursora, la *prekalicreína*.

La deficiencia de INH C1 en ambos sistemas puede contribuir a la formación de edemas graves, adquiriendo un papel central la *bradicinina*, responsable de la intensa extravasación de plasma desde los vasos sanguíneos a la zona tisular lesionada – lo que se traduce en la formación de edema –, al tiempo que induce una marcada vasodilatación capilar y contrae la musculatura lisa, lo que produce espasmos y dolor. En condiciones normales, la liberación de *bradicinina* queda inhibida por efecto del INH C1; de ahí que su deficiencia o carencia se traduzca en la liberación de una cantidad de *bradicinina* muy superior a lo normal lo que, en última instancia, parece ser el elemento determinante de la formación de edemas subcutáneos y/o submucosales en las vías respiratorias altas (faringe y laringe), la piel y el tracto gastrointestinal.

Los datos clínicos disponibles, limitados por la prevalencia propia de una *enfermedad rara*, muestran de forma clara una superioridad manifiesta frente a placebo y a un comparador que, como el ácido tranexámico, probablemente no es el mejor posible. Tales estudios controlados, así como sus extensiones abiertas fueron realizados sobre pacientes con crisis relevantes, incluyendo un número significativo de casos de edema laríngeo valorados clínicamente como graves o muy graves. Una tasa de respuesta clínica a las 4 h de la administración que oscila entre el 67% y el 80%, frente a un 31-36% con los comparadores, y una reducción de la intensidad de los síntomas relevantes del 42-45% frente a un 15-24%, parecen ser diferencias clínicamente relevantes, incluso más allá de su poder estadístico.

Por otro lado, la rapidez comparada de la respuesta (2-2,5 horas, vs 4,5 h con placebo y hasta 12 con ácido tranexámico) y el hecho de que, tal como indican los datos procedentes de las extensiones abiertas de los estudios controlados, menos del 10% de los pacientes requirieran una segunda dosis del fármacos o medicación de rescate, enfatiza la utilidad del tratamiento.

A todo lo anterior hay que añadir un perfil de seguridad relativamente benigno, determinado básicamente por reacciones adversas relacionadas con la forma de administración SC, que origina reacciones locales de picor, enrojecimiento, eritema o sensación de quemazón, de forma tan frecuente como poco importante en general, desapareciendo de forma espontánea y rápida.

Hasta ahora, el tratamiento de elección de las crisis agudas graves se ha basado en la administración de concentrado de Inhibidor-C1, lo que permite reducir el angioedema en 30 minutos a dos horas y una completa remisión de los síntomas en 24 horas. Sin embargo, ni en España ni en otros muchos de los países de la Unión Europea se dispone de este preparado, por lo que suele emplearse plasma fresco congelado, que contiene INH C1. La forma intestinal del ataque requiere un tratamiento analgésico intenso, así como una terapia de rehidratación apropiada.

La incorporación de icatibant supone un avance relevante por la importancia clínica de su respuesta, tanto en rapidez como en intensidad, especialmente teniendo en cuenta que la disponibilidad de alternativas – inhibidor de C1 o plasma fresco – no está exenta de dificultades. Obviamente, el tratamiento no evita la adopción de otras medidas de emergencia clínica, especialmente en los cuadros de edema laríngeo grave, pero supone un paso importante en el control de este tipo de cuadros, posiblemente mucho más comunes que lo que las estadísticas de morbilidad reconocen.

Es también importante tener en cuenta que se trata de un fármaco que desarrolla una nueva diana terapéutica, los receptores de *bradisinina*, de los que seguramente volveremos a oír próximamente. No en balde, icatibant fue inicialmente desarrollado por Hoechst (actualmente Sanofi-Aventis) a principios de la pasada década de los 90 para un potencial uso intranasal en rinitis alérgica y asma, así como por vía IV para el tratamiento del dolor postoperatorio. Actualmente, este mismo laboratorio está estudiando su utilidad, en inyección intraarticular, en la osteoartritis. Asimismo, se está estudiando su aplicación en angioedema asociado a ciertos fármacos (como IECA), quemaduras graves, ascitis asociada a cirrosis hepática y pancreatitis aguda, entre otras posibles indicaciones terapéuticas.

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

| Dosis diarias y coste | Icatibant |
|-----------------------|-----------|
| DDD ² | 30 mg |
| Coste total | 1.810,55 |

VALORACIÓN

| ICATIBANT | |
|--|-----|
| ▶ FIRAZYR (Jerini) | |
| Grupo Terapéutico (ATC): C01EB. APARATO CARDIOVASCULAR. Terapia cardiaca: otros. | |
| Indicaciones autorizadas: tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1). | |
| VALORACIÓN GLOBAL: <i>INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.</i> | ??? |
| Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar y supone la incorporación de una nueva vía terapéutica, con relevancia clínica del resultado de la intervención. | ? |
| Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica. | ? |

² Dosis Diaria Definida, según la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

- **Anónimo.** Icatibant: HOE 140, JE 049, JE049. *Drugs R D.* 2005; 6(4): 239-44.
- **Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK.** Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006; 61(12): 1490-2.
- **Bernstein JA.** Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(1 Suppl 2): S41-6.
- **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Firazyf. EMEA/H/C/899. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 17 de marzo de 2009).
- **Cruden NL, Newby DE.** Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(13): 2383-90.
- **Frank MM.** Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(1 Suppl 2): S23-9.
- **Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III.** Angioedema hereditario. http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=133
- **OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man).** #106100. Angioedema, hereditary; HAE. National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=106100>