

Angioedema por IECAs tratado con plasma fresco congelado. A propósito de un caso

Dr Christopher Yates

Servei d'Urgències. Unitat de Toxicologia Clínica

Hospital Universitari Son Espases

Agradecimiento a Dra Magda Cristina Cordeiro, Mar Crespi y Dra Carmen Ballester



Angioedema por IECAs

- Presentar Caso Clínico
- Consideraciones generales de Angioedema y Angioedema mediado por IECAs
- Consideraciones acerca del tratamiento

No tengo conflictos de interés que declarar

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: derivado para descartar Ictus del despertar

Enfermedad actual: Varón de 87 años con ligero deterioro cognitivo es derivado desde su residencia para valorar disartria con desviación de la comisura bucal desde esta mañana al despertarse

Situación basal: parcialmente dependiente para ABVD, camina con bastón, disnea habitual a moderados esfuerzos, ortopnea de 2 almohadas, vive en una residencia con buen apoyo social por parte de su hijo

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales: sin AMC, exfumador (DTA 20 paq/año)

Antecedentes patológicos:

1. HTA en tratamiento farmacológico, DLP en tratamiento dietético, hiperglucemia
2. Parkinson vascular en seguimiento en consultas externas de Neurología
3. Hipotensión ortostática
4. Enfermedad tromboembólica venosa poplítea izquierda y tromboembolismo pulmonar central y periférico en el 2009, en tratado con sintron durante 6 meses
5. Insuficiencia renal crónica (última Cr 1.28 mg/dl)
6. Hernia hiato
7. SAHS (Índice hipopneas-apneas: 60), sin CPAP por no tolerar

Tratamiento habitual: Enalapril, Espirinolactona, Sertralina, Omeprazol y Ácido acetilsalicílico

CASO CLÍNICO

Exploración física:

T^a 36.2 °C, **FC** 89 lpm, **PA** 154/74 mmHg, **Sat O₂** 98% AA

- 1. Estado general** - conservado, hemodinámicamente estable
- 2. Neurológico** - Consciente, orientado y colaborador, Glasgow 15, pupilas isocóricas y normorreactivas, pares craneales valorados normales, deterioro cognitivo, moviliza 4 extremidades, sin alteración significativa de la fuerza muscular o sensibilidad
- 3. Mucosas y piel**– edema de lengua con lesión ampollosa en región dorsal izquierda de la lengua; piel sin alteraciones

CASO CLÍNICO

Exploración física:

4. Cardiocirculatorio – arrítmico, no auscultamos soplos o extratonos

5. Respiratorio – murmullo vesicular conservado, buena ventilación en ambas pases pulmonares, sin estertores, no disnea, estridor babeo o distrés respiratorio

6. Abdomen – blando, depresible sin masas ni megalias, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos mantenidos, sin signos de peritonismo

7. Otros – edema maleolar en ambos MMII con fóvea (+/+++)

CASO CLÍNICO

Orientación diagnóstica:

ANGIOEDEMA MEDIADO POR IECAS

CASO CLÍNICO

Evolución del caso

Se decide monitorización y observación del paciente

Por afectación importante de la vía aérea, se pauta tratamiento con 2 Unidades de Plasma Fresco Congelado

Tras 6h se le da el alta a residencia con casi resolución de los síntomas

Angioedema

Se **diferencia de los demás tipos de edema** por ser

- 1. Asimétrico**
- 2. No comprometer áreas de declive**
- 3. Afectar cara, lengua, labios, laringe e intestinos**
- 4. Asociarse con síntomas y reacciones alérgicas o anafilácticas**

Angioedema

Tipos:

1. Mediado por Mastocitos (productores de histamina) – reacciones alérgicas a alimentos, drogas, alergenios ambientales, estímulos físicos picaduras de insectos: cursan con **urticaria, flushing, prurito, broncospasmo, hipotensión** e historia previa de exposición

2. Inducido por Bradikinina (péptido inflamatorio vasoactivo vasodilatador) **NO ASOCIADO** a urticaria, broncospasmo u otros síntomas de reacción alérgica: cursan con una evolución más larga en el tiempo (más de 24-36 horas) y la relación entre el desencadenante y el inicio de la clínica no es aparente

Angioedema

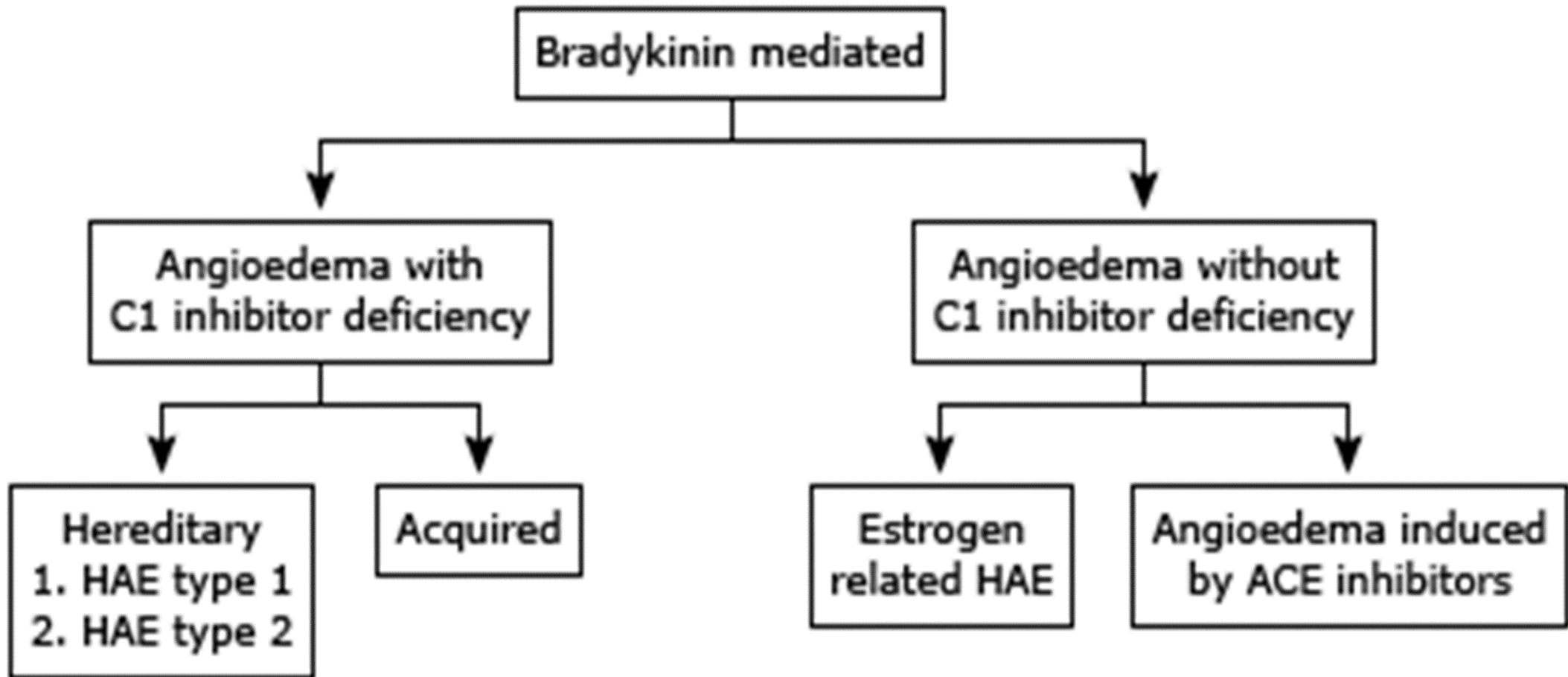
Clínica:

- 1. Laringe** – edema, ronquera, disfagia
- 2. Piel y mucosas** – edema, eritema, ligeramente doloroso y generalmente sin prurito (resuelve sin dejar marcas)
- 3. Intestino** – edema, cólico abdominal, náuseas, vómitos o diarrea

Angioedema

Exploración física:

Si el paciente **NO** presenta signos como urticaria, flushing, prurito, broncospasmo, hipotensión,... debemos sospechar de un **angioedema mediado por BRADIKININA** como, por ejemplo, los **causados por IECAs**, hereditarios (raros) o Deficiencia adquirida de inhibidor de C1



Vasekar M, Craig TJ. ACE inhibitor-induced angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12:72. An overview of angioedema clinical features, diagnosis and management: Clifton O in UpToDate

Angioedema por IECAs

Epidemiología:

En los USA,

35% de todas las recetas de antihipertensivos incluyen IECA

40 millones de personas toman IECAs (HTA, IAM, IC, DM, IRC)

IECA son **causa nº 1** de Angioedema causado por fármacos

20-40% de todas las urgencias por Angioedema todos los años

I: 0,1-0,7%

Puede darse al inicio del tratamiento o tras años con tratamiento estable

Angioedema

Robert Matthew Bramante, M.D.
Masha Rand, M.D.

North Shore University Hospital
Manhasset, NY



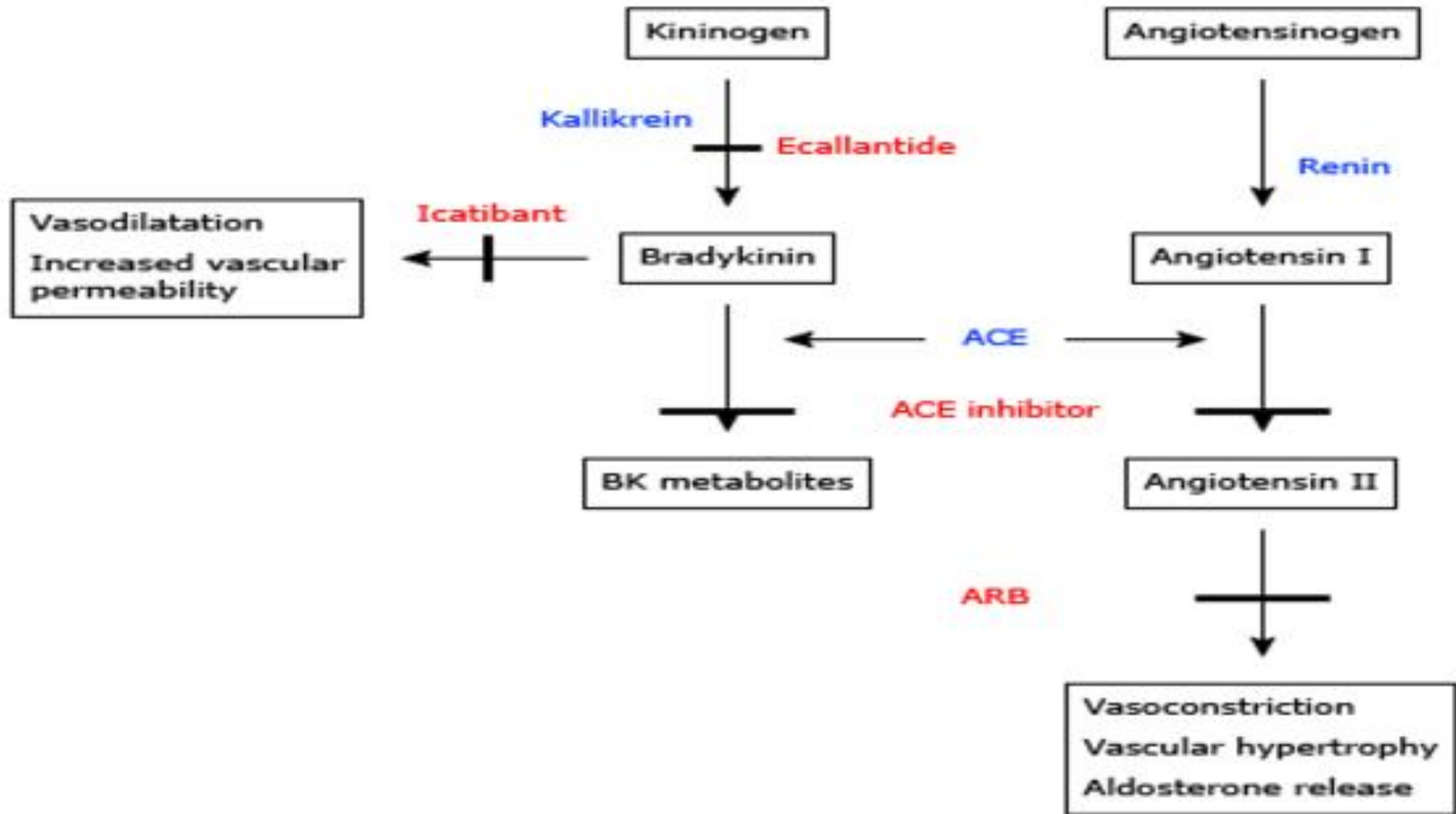
Angioedema por IECAs

Fisiopatología:

↑ ↑ ↑ niveles de **BRADIKININA** (péptido inflamatorio vasoactivo) por inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina, principal enzima involucrada en la degradación de la misma, que conlleva:

1º **VD** - por ↓ angiotensina II, que posteriormente vuelve a valores iniciales

2º ↑ **bradikina** – por disminución de su degradación, que induce liberación de **NO, sustancia P y PG**, resultando en **VD**, aumento de permeabilidad de las vénulas postcapilares, extravasación plasmática a tejido submucoso y subcutáneo e hipotensión



Hurst M, Empson M. Oral angioedema secondary to ACE inhibitors, a frequently overlooked association: case report and review. N Z Med J 2006 (from uptodate.com)

Angioedema por IECAs

Evolución:

1. Suele ocurrir de forma **episódica y recurrente**
2. El edema suele resolverse a las **24-72 horas o varios días después**, incluso puede mantenerse tras interrumpir el tratamiento con IECA. Puede producir compromiso serio de la vía aérea.
3. Si el IECA no se interrumpe, el edema puede resolverse; sin embargo, suele **aumentar la frecuencia y la severidad** de las recurrencias

Angioedema por IECAs

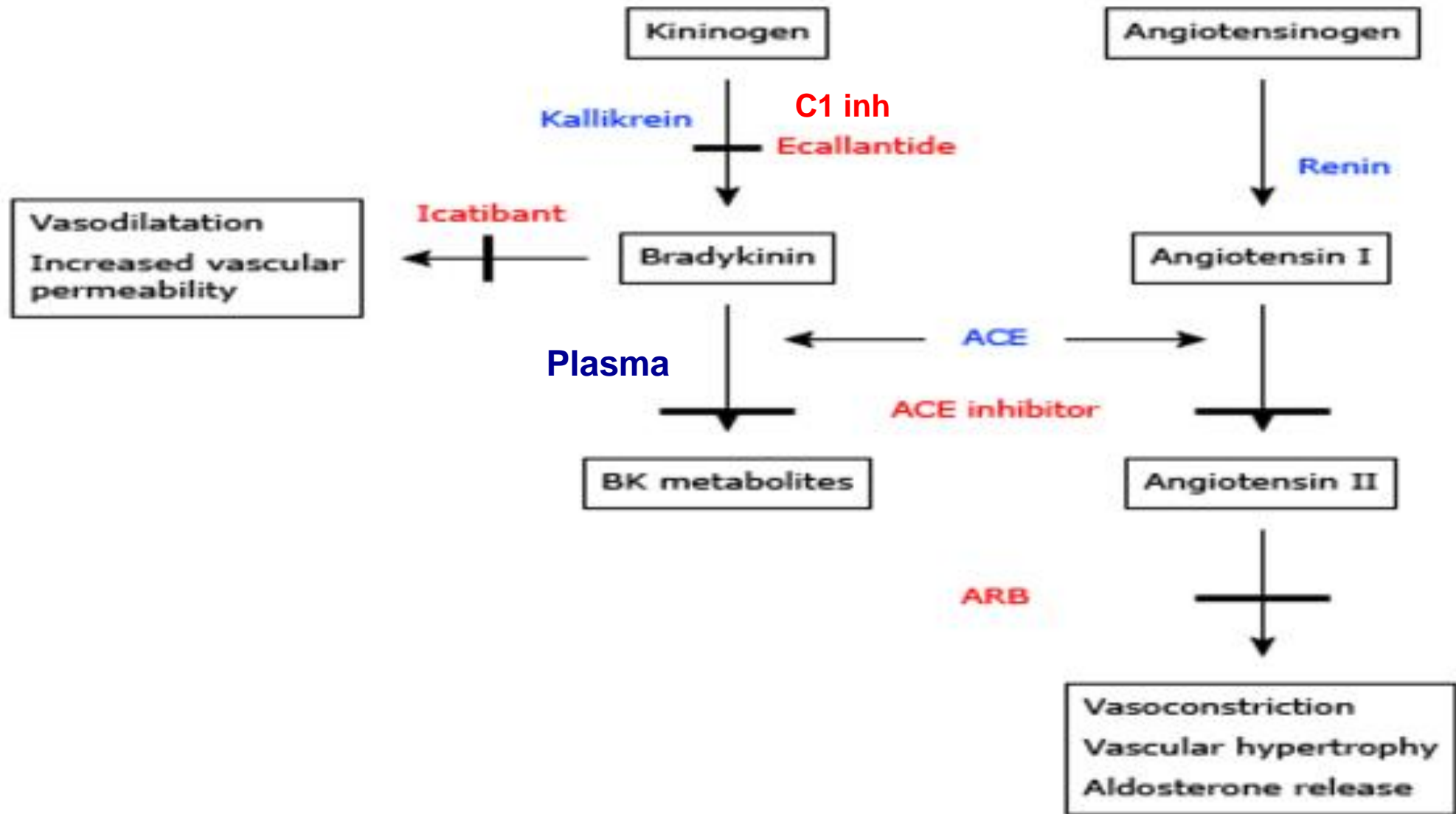
Diagnóstico:

1. Fundamentalmente **clínico**
2. No existen tests de laboratorio definitivos para diagnosticar
3. Algunos autores recomiendan screening de los niveles de algunos elementos del sistema complemento como el **C4** (especialmente si es hereditario), **Inhibidor de C1** o **C1q**
4. **ECO, CT Abdomen** si sospecha de angioedema visceral (imagen en “donut” o en “pila de monedas”)

Angioedema por IECAs

Tratamiento:

1. Mantener permeabilidad de la vía aérea (IOT)
2. Interrumpir IECA
3. Anti-H, GC y adrenalina **NO** alteran los niveles de bradikinina
4. **Plasma fresco** – contiene ECA que degrada a la bradikinina y resuelve el edema en 2-4 horas (2 unidades por adulto)
5. **Icatibant** – antagonista sintético del Receptor B2 de la bradikinina (HAE)
6. **Ecallantide** – inhibe la kallikreina por lo que disminuye la conversión de kininógeno en bradikinina (en HAE)
7. **Concentrado de inhibidor C1** purificado – inhibe la kallikreina



Adaptado de Hurst M, Empson M. Oral angioedema secondary to ACE inhibitors, a frequently overlooked association: case report and review. N Z Med J 2006 (from uptodate.com)

Opciones terapéuticas

Plasma Fresco Congelado	Icatibant	C1 inhibidor	Ecallantide
<ul style="list-style-type: none"> • Accesible • Barato • Evidencia empírica 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyado por Guía de Práctica Clínica (SEMES) nivel de evidencia D • En proceso de estudio en ensayo clínico randomizado fase III 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyado por guía de Práctica Clínica (SEMES) nivel de evidencia D 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lenta administración • Evidencia débil • Efectos adversos (sobrecarga de volumen, infecciones) 	<ul style="list-style-type: none"> • Caro • No siempre disponible • Evidencia débil • Fuera de ficha técnica • Rechazado por Comisión de Terapéutica HVR para su guía farmacoterapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Caro • No siempre disponible • Evidencia débil • Fuera de ficha técnica • Rechazado por Comisión de Terapéutica HVR para su guía farmacoterapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> • No está disponible. • Se suspendió un ensayo clínico por falta de eficacia

Angioedema por IECAs: coste

PLASMA FRESCO

- 54 € por unidad

ICATIBANT

- Nombre comercial: Firazyr 30 mg solución inyectable en jeringa precargada
- Precio unitario jeringa: 1.700 €

ECALLANTIDA

- Nombre comercial: Kalbitor
- No está disponible en Europa

C1-INHIBIDOR

- Nombre comercial: Berinert P 500 U
- Precio unitario vial: 539 €

Conclusiones

- El angioedema por IECAs es relativamente frecuente y a veces grave
- El tratamiento “estándar” no tiene un papel en su manejo
- Debe centrarse la atención en asegurar la vía aérea y observar a los pacientes hasta resolución sintomática
- Debe plantearse el uso de tratamientos específicos que afectan directa o indirectamente a la bradikinina en casos que preocupen por su alcance, localización o para disminuir el tiempo de afectación
- La evidencia es débil para cualquiera de los tratamientos
- Más probabilidad de desarrollarse ensayos en el futuro en productos caros

Dilemas del futuro

¿Ante la probable indicación futura de un fármaco caro trataremos casos leves como éste?

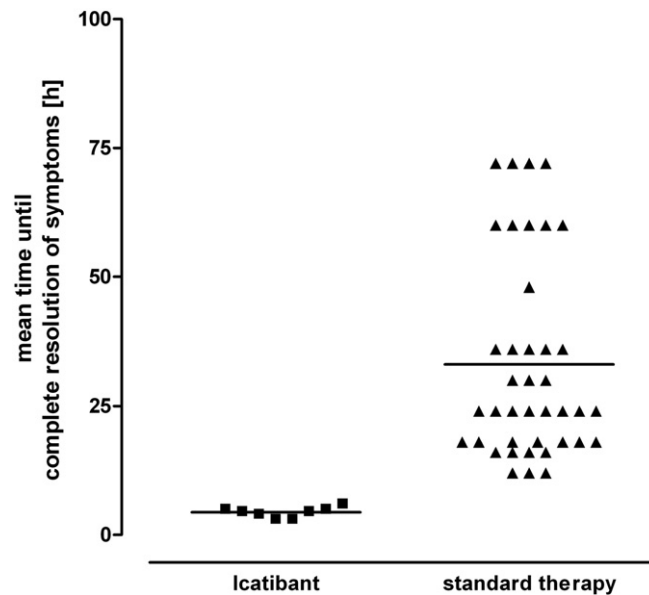


Figure 2. Mean time (hours) until complete resolution of symptoms in the 8 patients treated with icatibant and in a historical group of patients receiving standard therapy with methylprednisolone and clemastine.