

OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR SECUNDARIA A ANGIOEDEMA POR IECAs



DRA. A.M. RUIZ. SERVICIO DE M.INTENSIVA

DR. V.LÓPEZ . SERVICIO DE NEFROLOGÍA

DR.A.CODINA. SERVICIO DE ORL

DR.J.M.GOYENCHE. SERVICIO DE M.INTENSIVA

DR. I. MORÁN. SERVICIO DE M. INTENSIVA

HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU



INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS



- El angioedema (AE) secundario a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) es una reacción adversa con una **incidencia del 0,1-0,2 %**
- Su **frecuencia va en aumento** por la amplia prescripción de IECAs como tto de 1^a línea de HTA
- El **diagnóstico y tratamiento precoz del AE es vital** en determinados casos
- Revisamos el tto convencional y la posible indicación del acetato de icatibant como antídoto en el AE secundario a IECAs en base a un caso clínico



CASO CLÍNICO




- Varón de 56 años **sin alergias conocidas**, fumador e hipertenso tratado con enalapril (20 mg/d) desde hace 10 años
- Acude a urgencias por **edema facial de más de 10 h** de evolución con cambio en el tono de voz sin prurito
- **No presenta compromiso de la vía aérea**
- Medidas iniciales: tto convencional
 - ➔ Desclorfeniramina (Polaramine[®]) 5 mg ev)
 - ➔ Hidrocortisona 200 mg ev



CASO CLÍNICO



- Explica episodios aislados y autolimitados de edema facial → manipulación dentaria hace un mes
- Niega contacto con nuevas sustancias
- ORL realiza fibroscopia observando edema de epiglotis y de pared faríngea leves  patología infecciosa
- Analítica, Rx de tórax y la auscultación anodinas
- Durante las 4h siguientes progresa el edema requiriendo 0,5 mg de adrenalina i.m. sin mejora clínica
- Se procede a intubación por compromiso mecánico de la vía aérea

CASO CLÍNICO



A su ingreso
en UCI



GRAN EDEMA
DE PARTES
BLANDAS
OROFACIAL Y
DE CUELLO

HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU



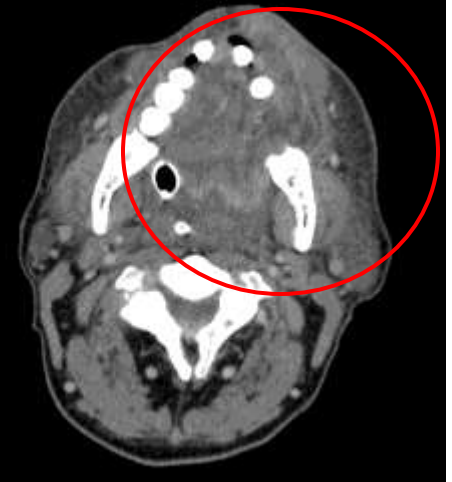
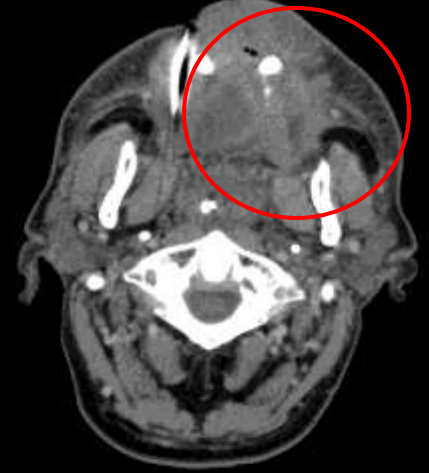
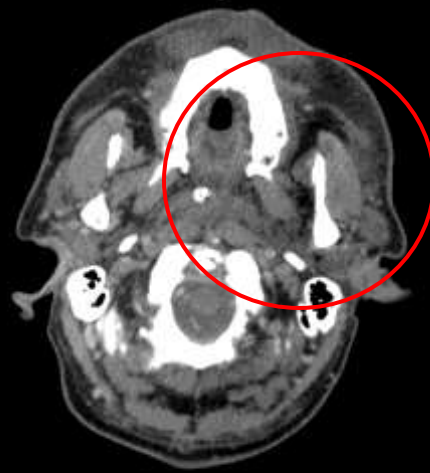
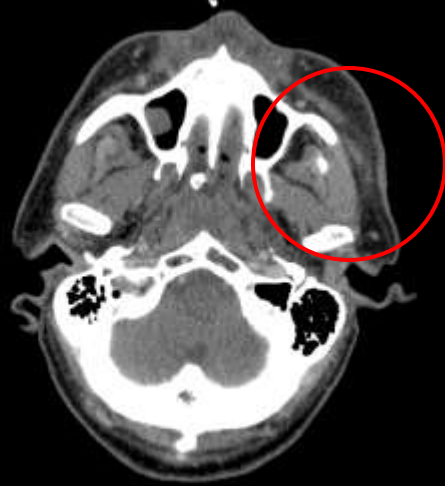
CASO CLÍNICO



- La rápida progresión y la nula respuesta al tto convencional iniciado reforzó la

• **SOSPECHA DE**

- **AE secundario a IECAs**



Afectación facial de predominio izquierdo, lengua, estructuras faríngeas y laringe compatibles con angioedema.
Se descartan abscesos y adenopatías.

CASO CLÍNICO



- Se ingresa en UCI
- Se mantienen **medidas de soporte vital** con ventilación mecánica, **desclorfeniramina** (5 mg/12h e.v.) y **metilprednisolona** (30 mg/8h e.v.)
- A los **5 días** de ingreso se observa **mínimo edema** en cavidad oral y orofaringe
- Se mantiene intubado 48 h más (total de 7 días) debido a neumonía asociada a la ventilación
- Se extuba sin incidencias a los 7 días



MECANISMO DE ACCIÓN



Mecanismo de acción por el que los IECAs producen AE



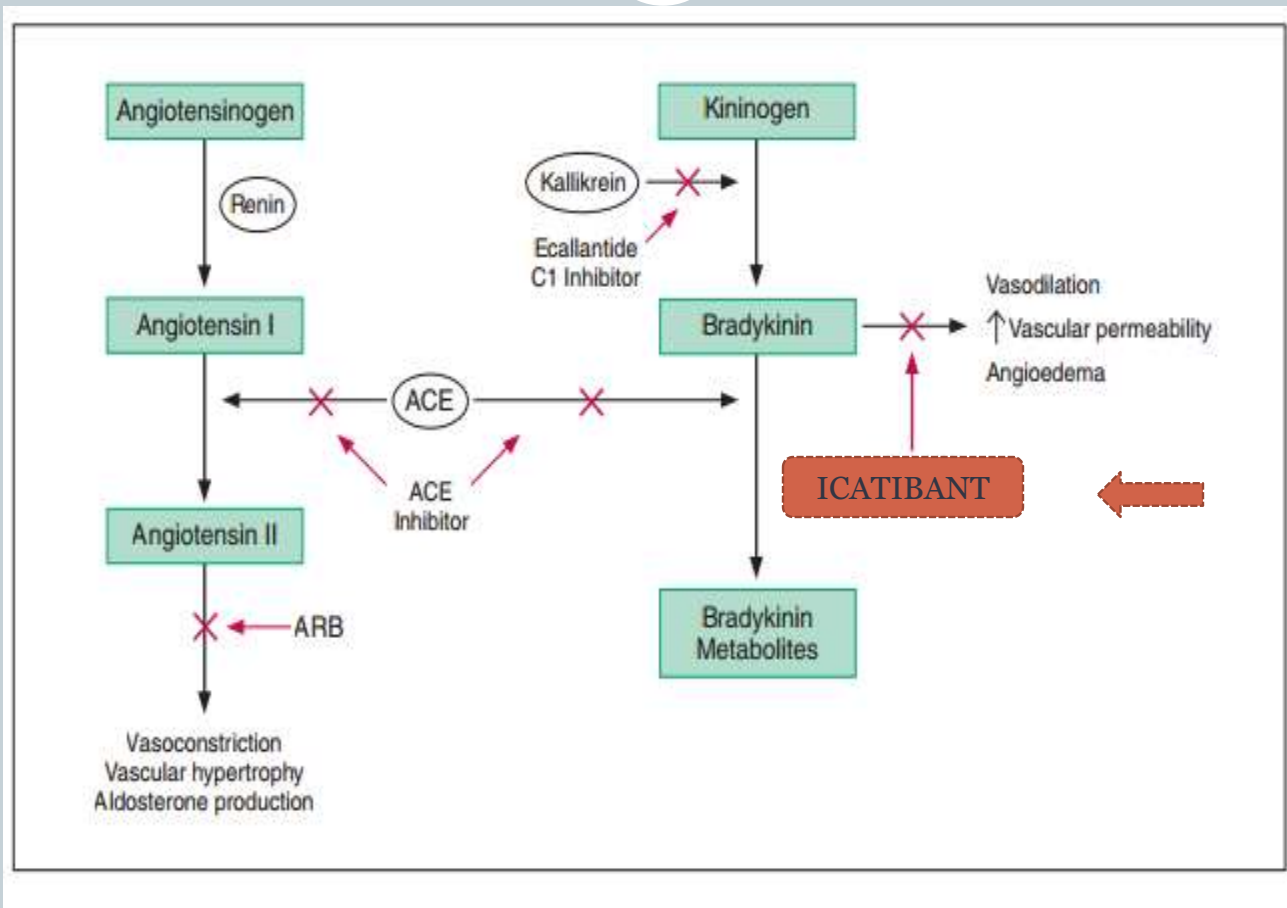
Aumento de la concentración plasmática de **bradicininas** por disminución de su degradación

Este incremento puede promover vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar causando AE

- El tratamiento convencional hasta el momento actual han sido corticoides y antihistamínicos



MECANISMO DE ACCIÓN



ACETATO DE ICATIBANT (FIRAZYR®)



- Nombre comercial **Firazyr®**
- Fármaco que actúa como **antagonista competitivo** selectivo de los **receptores de la bradicinina de tipo 2** evitando la vasodilatación e hiperemia secundaria
- Administración s.c. o e.v. : dosis de 30 mg
- Se puede repetir administración /6 h
- **Dosis máxima de 90 mg/24h**
- Alta biodisponibilidad vía oral : 97%
- C máx 30 min

ACETATO DE ICATIBANT (FIRAZYR®)



- Su **indicación formal aceptada** hasta el momento es el **AE hereditario**
- Recientemente se ha descrito el uso del acetato de icatibant en el AE por IECAs
- En un estudio doble ciego randomizado publicado en 2015 en NEJM se estudió el uso del Icatibant vs tratamiento convencional

ENSAYO CLÍNICO



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor–Induced Angioedema

Murat Baş, M.D., Jens Greve, M.D., Klaus Stelter, M.D., Miriam Havel, M.D., Ulrich Strassen, M.D., Nicole Rotter, M.D., Johannes Veit, M.D., Beate Schossow, Alexander Hapfelmeier, Ph.D., Victoria Kehl, Ph.D., Georg Kojda, Pharm.D., Ph.D., and Thomas K. Hoffmann, M.D.

RESULTS

All 27 patients in the per-protocol population had complete resolution of edema. The median time to complete resolution was 8.0 hours (interquartile range, 3.0 to 16.0) with icatibant as compared with 27.1 hours (interquartile range, 20.3 to 48.0) with standard therapy ($P=0.002$). Three patients receiving standard therapy required rescue intervention with icatibant and prednisolone; 1 patient required tracheotomy. Significantly more patients in the icatibant group than in the standard-therapy group had complete resolution of edema within 4 hours after treatment (5 of 13 vs. 0 of 14, $P=0.02$). The median time to the onset of symptom relief (according to a composite investigator-assessed symptom score) was significantly shorter with icatibant than with standard therapy (2.0 hours vs. 11.7 hours, $P=0.03$). The results were similar when patient-assessed symptom scores were used.

N Engl J Med 2015;372:418-25.

DOI: 10.1056/NEJMoa1312524

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU



ENSAYO CLÍNICO

Table 2. Clinical Outcomes.*

Outcome	Icatibant (N=13)	Standard Therapy (N=14)	P Value
Median (IQR) time to complete resolution of edema: primary end point — hr	8.0 (3.0–16.0)	27.1 (20.3–48.0)	0.002†
Patients with complete resolution of edema at 4 hr after treatment — no. (%)	5 (38)	0	0.02‡
Median (95% CI) time to onset of symptom relief — hr§			
According to composite investigator-assessed symptom score	2.0 (1.0–8.1)	11.7 (8.0–18.0)	0.03¶
According to composite patient-assessed VAS score	2.0 (2.0–6.3)	7.9 (1.2–11.8)	0.36¶
According to composite investigator-assessed angioedema score	2.0 (2.0–12.0)	12.0 (11.3–NE)	0.003¶

Table 3. Adverse Events and Injection-Site Reactions.*

Outcome	Icatibant (N=15)	Standard Therapy (N=15)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	1 (7)†	4 (27)
Drug-related adverse event	1 (7)	1 (7)
Serious adverse event	0	1 (7)
Injection-site reaction‡		
Redness	12 (80)	4 (27)
Swelling	8 (53)	3 (20)
Pain	7 (47)	2 (13)
Itching	4 (27)	1 (7)
Sensation of warmth	4 (27)	0

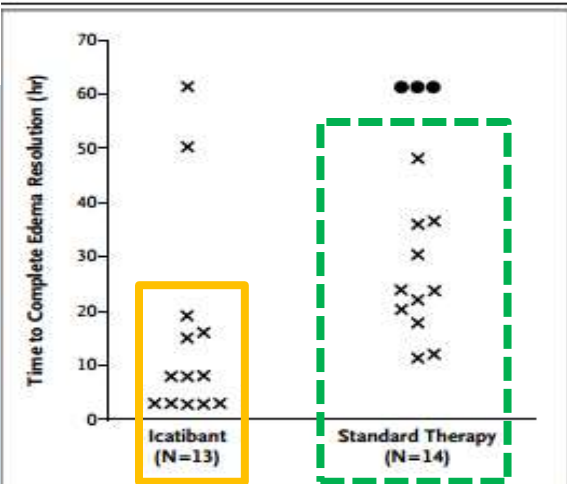


Figure 1. Time to Complete Resolution of Edema, According to Study Treatment.

The per-protocol population, which included all patients who underwent randomization and received the study medication, comprised 27 patients — 13 in the icatibant group and 14 in the standard-therapy group. For 3 patients in the standard-therapy group who required rescue intervention (circles), the time to complete resolution of edema was set at 61.2 hours, which was the longest observed resolution time in the per-protocol study population.

CONCLUSIONS

Among patients with ACE-inhibitor-induced angioedema, the time to complete resolution of edema was significantly shorter with icatibant than with combination therapy with a glucocorticoid and an antihistamine. (Funded by Shire and the Federal Ministry of Education and Research of Germany; ClinicalTrials.gov number, NCT01154361.)



CASO CLÍNICO 2

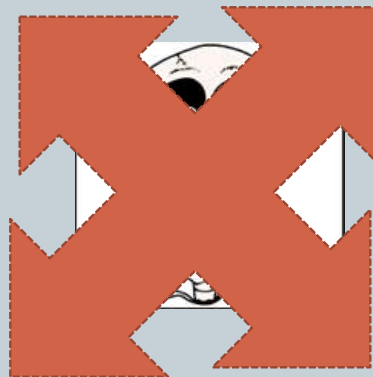


- Mujer de 82 años con alergia conocida a la penicilina
- HTA en tto con enalapril
- Derivada desde residencia por **angioedema** de unas **3 horas** de evolución
- Antecedente de **episodio un mes antes** que se orientó como posible reacción alérgica que no se filió
- El SEM administra actocortin 200 mg, urbason 100 mg, adrenalina 0,5 mg y budesónida con adrenalina en nebulización sin resultados
- A su llegada a urgencias llega con lengua edematosa pero **vía aérea permeable**

CASO CLÍNICO 2



- **Se sospecha dados los antecedentes AE por IECAs**
- Se continúa tto convencional con actocortina 100 mg, **desclorfeniramina** 5 mg ev y adrenalina 0,5 mg x 2
- Persiste la clínica a los 45 minutos del tto instaurado
- Se realiza fibroscopia: ya se observa **¡ edema de valéculas y de base de lengua !**



CASO CLÍNICO 2



- Disponibilidad en nuestro centro actualmente de antídoto: se decide administrar **30 mg de Icatibant**

Remisión casi total de la clínica en 30 min tras la administración de Icatibant con disminución del edema en fibroscopia de control

Observación 24 h con alta posterior



CONCLUSIONES



1. El tratamiento clásico y más usado en el AE por IECAs hasta el momento son los corticoides y ATH
2. No se debe retrasar las medidas de soporte vital
3. Ante todo hay que individualizar el tratamiento
4. Se deben realizar más estudios para valorar las indicaciones del Acetato de Icatibant, aunque entendemos que con la evidencia actual está justificada su indicación ante la progresión del cuadro respiratorio
5. La disponibilidad o el conocimiento de la localización del antídoto puede ser útil para agilizar su obtención y administración en caso de estar indicado

