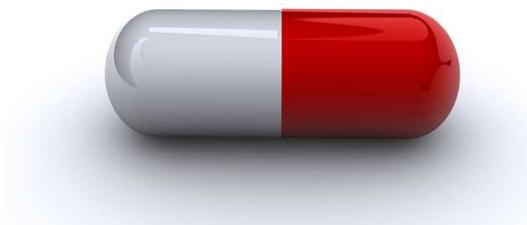
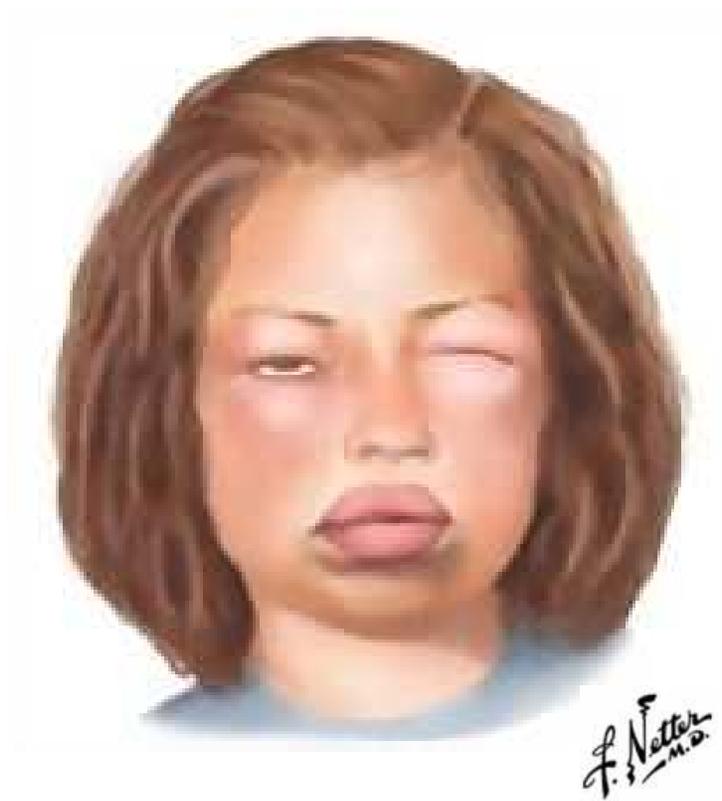




ANGIOEDEMA Y FÁRMACOS

Maidar Garmendia. Urgencias Generales. Hospital Universitario de Cruces.
maider.garmendiazallo@osakidetza.eus



ANGIOEDEMA

↑ permeabilidad capilares



extravasación plasma



edema transitorio





FÁRMACOS CAUSANTES

ANGIOEDEMA



FÁRMACOS CAUSANTES

ANGIOEDEMA



FÁRMACOS TERAPÉUTICOS





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

ANGIOEDEMA



FÁRMACOS TERAPÉUTICOS





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

ANGIOEDEMA

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

FÁRMACOS TERAPÉUTICOS





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

ANGIOEDEMA

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

FÁRMACOS TERAPÉUTICOS



No responde



Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

Reacción
alérgica
inmediata



Hipersensibilidad tipo I de Gell y Coombs.

Clínica inmediata (<1h).

< 1% sólo con AE => 99% otros síntomas.

Clasificación de Gell y Coombs (1963)

	Nombre	Inicio	Ejemplo
I	Inmediata	Minutos	Anafilaxia
II	Citotóxica	Horas	Isoinmunización
III	CIC	Horas	Vasculitis
IV	Tardía	Días	Tuberculosis

Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Sci Pub, Oxford 1963

Reacción
alérgica
inmediata



Reacción
alérgica
inmediata



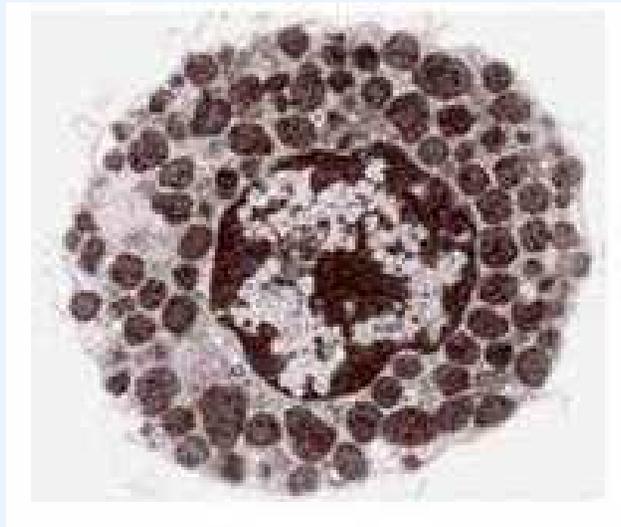
Progresión rápida de síntomas: ANAFILAXIA !!!!



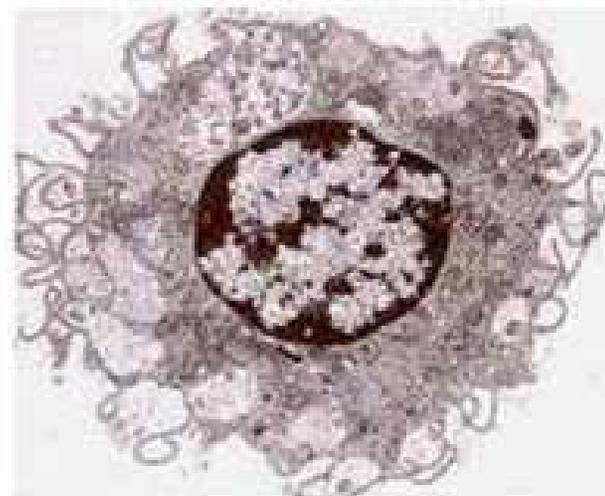
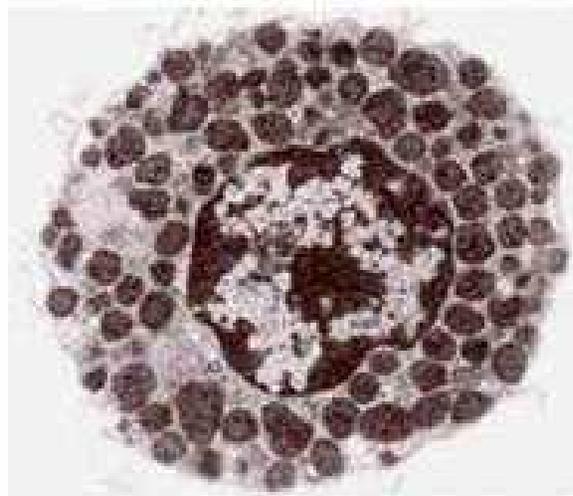
Reacción
alérgica
inmediata



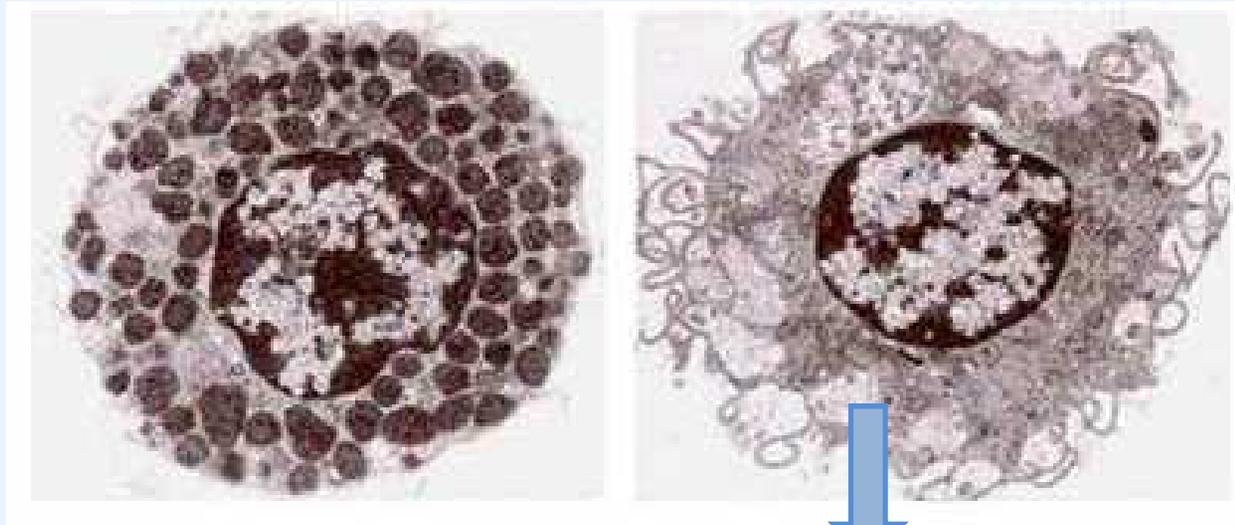
Reacción
alérgica
inmediata



Reacción
alérgica
inmediata



Reacción
alérgica
inmediata



Mediadores preformados:

Histamina

Proteasas

Proteoglicanos

TNF alfa

Mediadores de nueva
formación:

Cisteinil leucotrienos

PGD2

Citocinas inducibles:

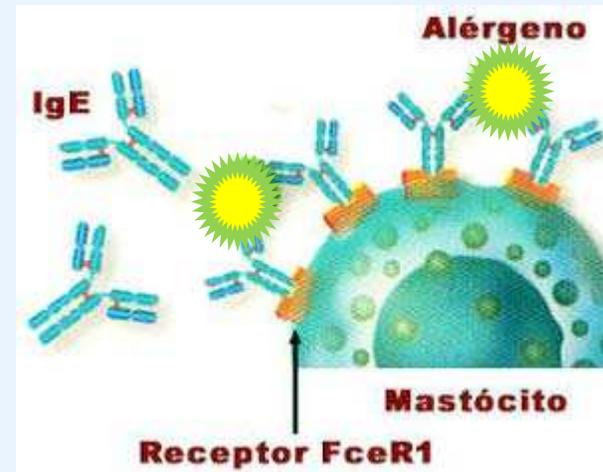
IL-3; IL-4; IL-6; IL-8;

IL-9; IL-13

Reacción
alérgica
inmediata



IgE específica antifármaco en la membrana del mastocito.



Reacción
alérgica
inmediata



¿Quién?

- Nº 1: Betalactámicos.
 - Nº 2: AINEs. Reacciones específicas de grupo. No reactividad cruzada.
 - **Cualquier fármaco!!!!**



Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

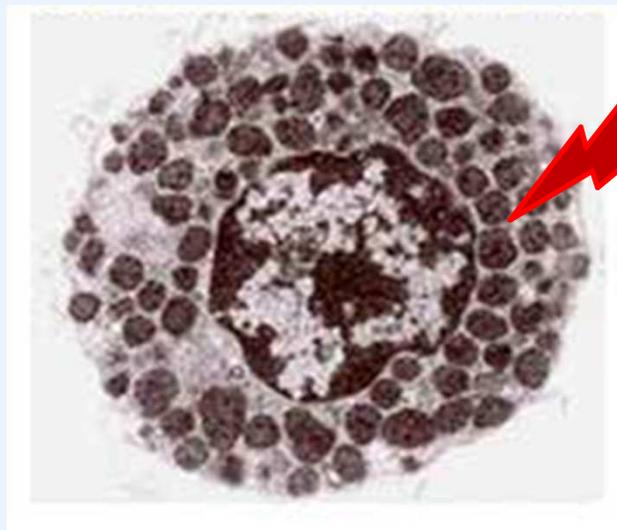
Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

Liberación
de histamina



Degranulación del mastocito de forma directa (no inmunológico).



Liberación
de histamina



- Predominio de eritema.
- Muy rara vez anafilaxia.
- No siempre es reproducible.
- Puede evitarse con premedicación!!!!

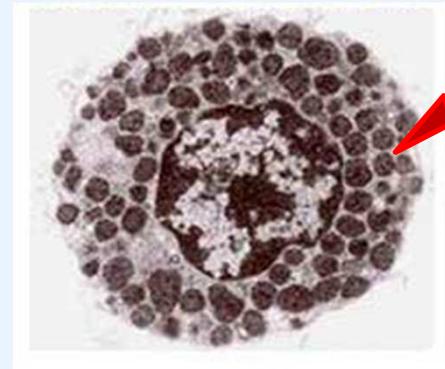


Liberación
de histamina



¿Quién?

- Opiáceos.
- Contrastes yodados.
- Vancomicina.
- N-acetilcisteína.





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

Intolerancia a AINEs

Modo de acción de AINEs: inhibir COX.

Mecanismo de angioedema NO inmunológico.

Reacción cruzada entre todos ellos.



Intolerancia
a AINEs

Urticaria /angioedema inducido por AINEs:

1. Cuadros leves
2. Se repite el mismo patrón
3. Muy raro anafilaxia





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

ANGIOEDEMA

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

FÁRMACOS TERAPÉUTICOS





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

AE por
bradicinina

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

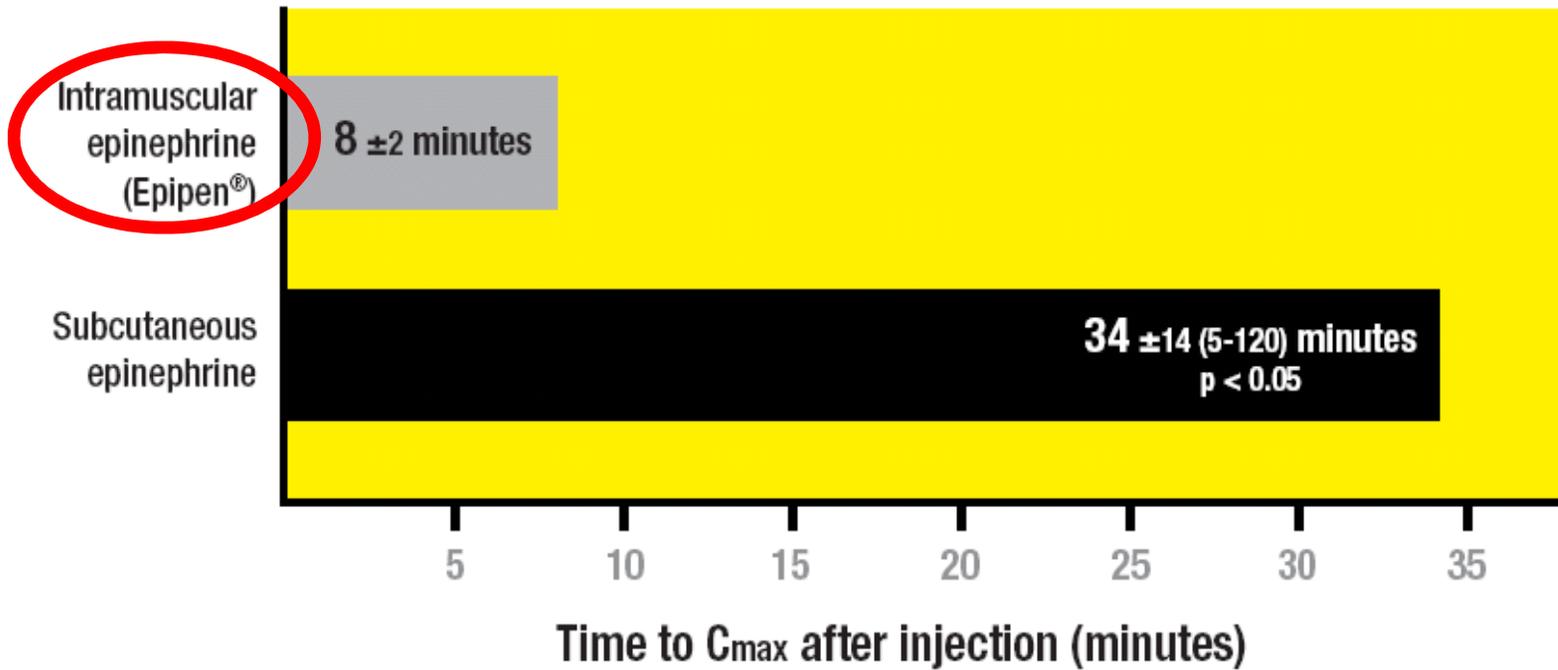


Antihistamínico: dexclorfeniramina 5mg IV

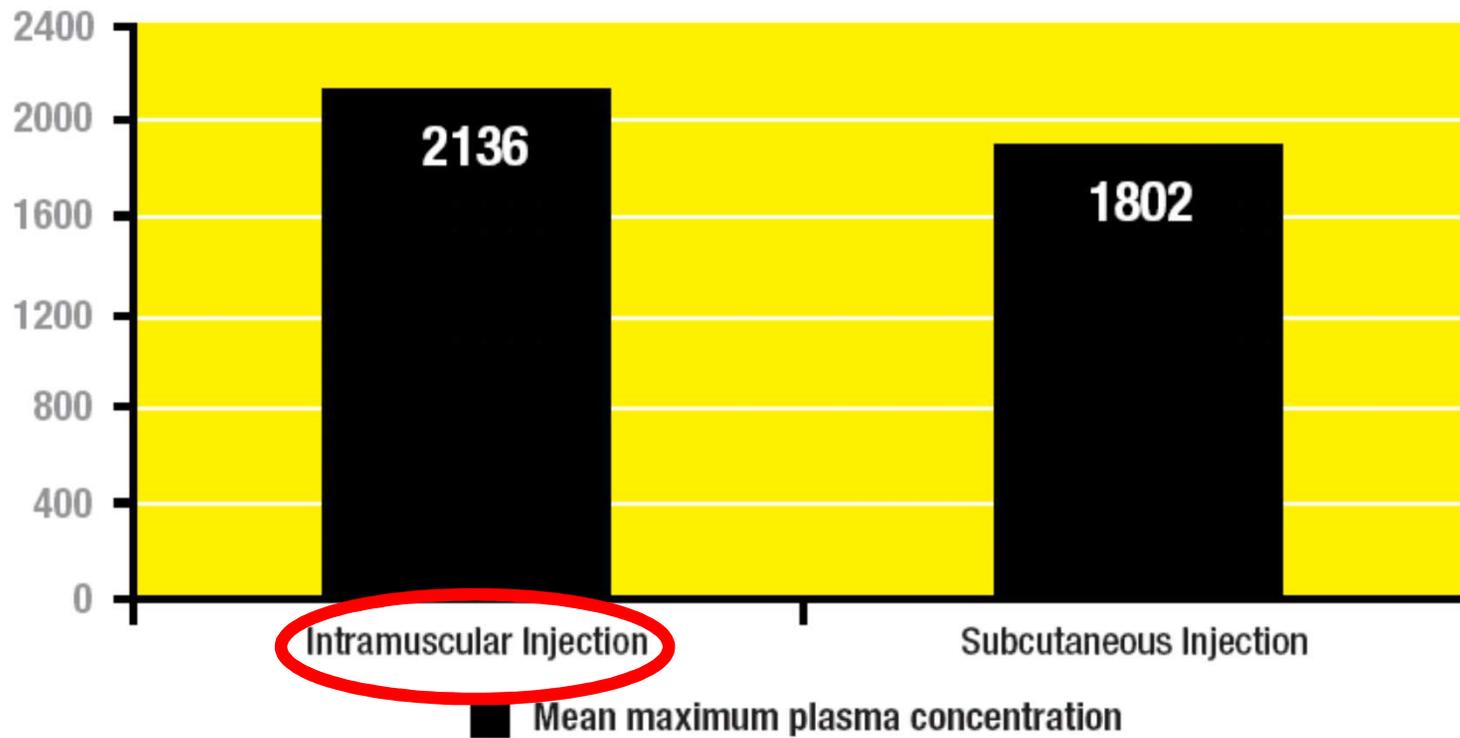
Glucocorticoide: metilprednisolona 1-2mg/kg IV

Considerar vía oral en casos leves.

Adrenalina: 0.5mg IM en cara lateral del muslo.



Mean maximum plasma concentration





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

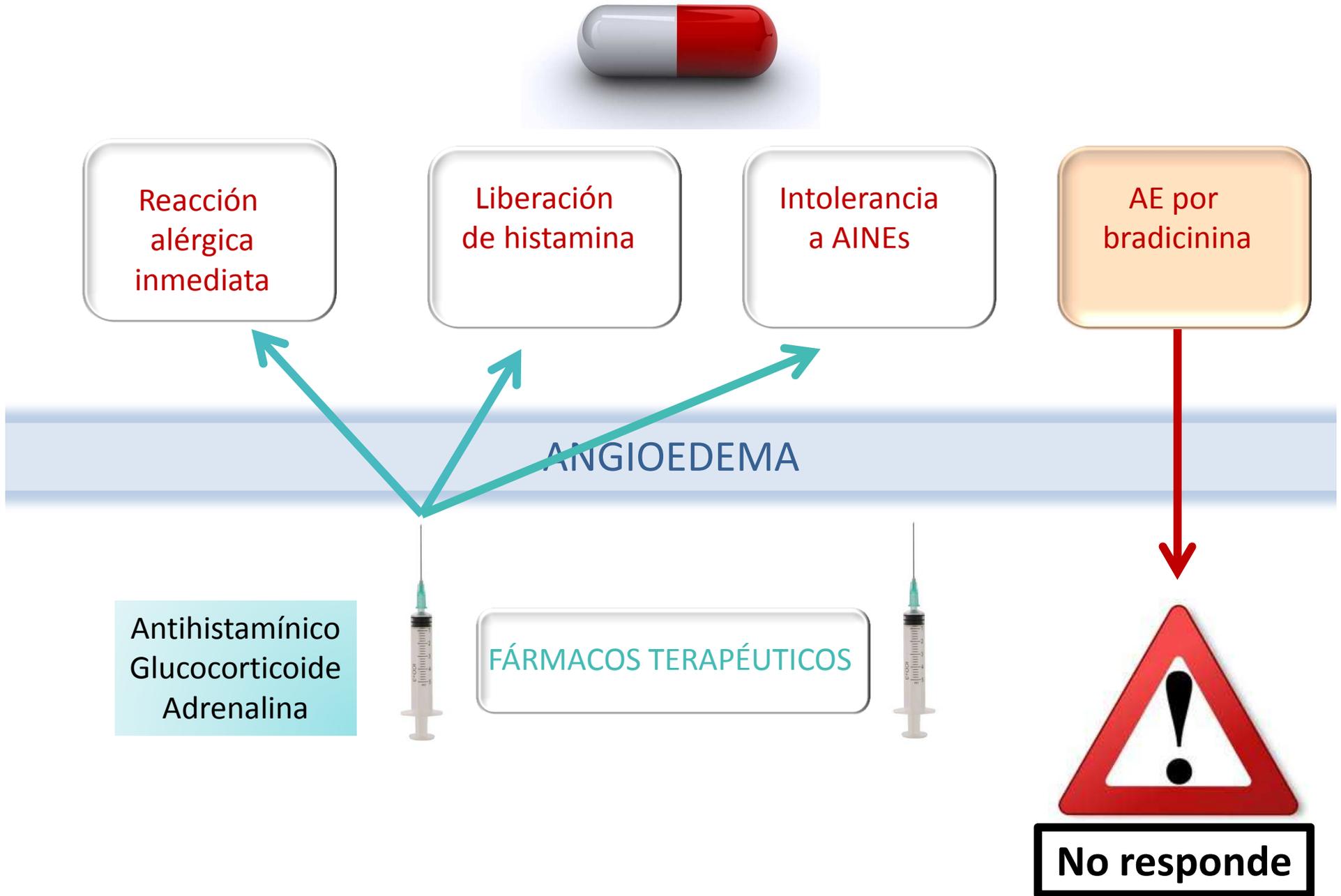
AE por
bradicinina

ANGIOEDEMA

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

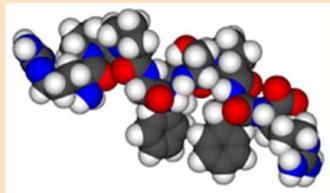
FÁRMACOS TERAPÉUTICOS

No responde



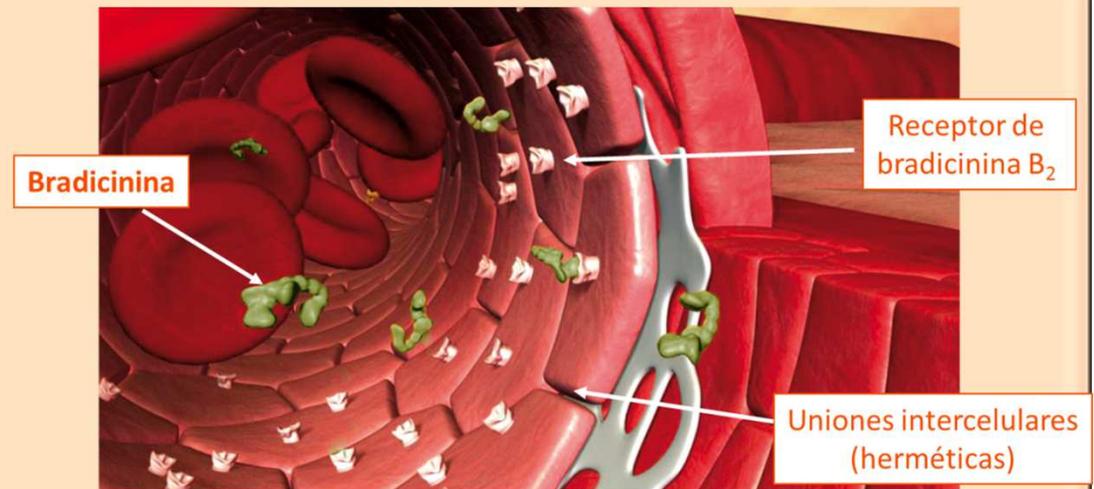
AE por
bradicinina

Bradicinina



Sistema calicreína-cinina.

Ligado a sistemas de contacto,
complemento, coagulación.



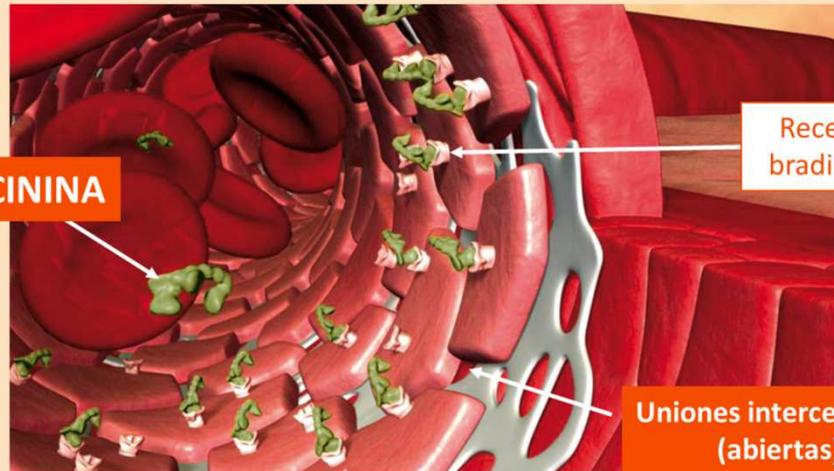
AE por
bradicinina

Bradicinina

Potente acción **vasodilatadora**.

No hay urticaria ni otros síntomas.

BRADICININA



Receptor de
bradicinina B₂

Uniones intercelulares
(abiertas)
EDEMA

AE por
bradicinina

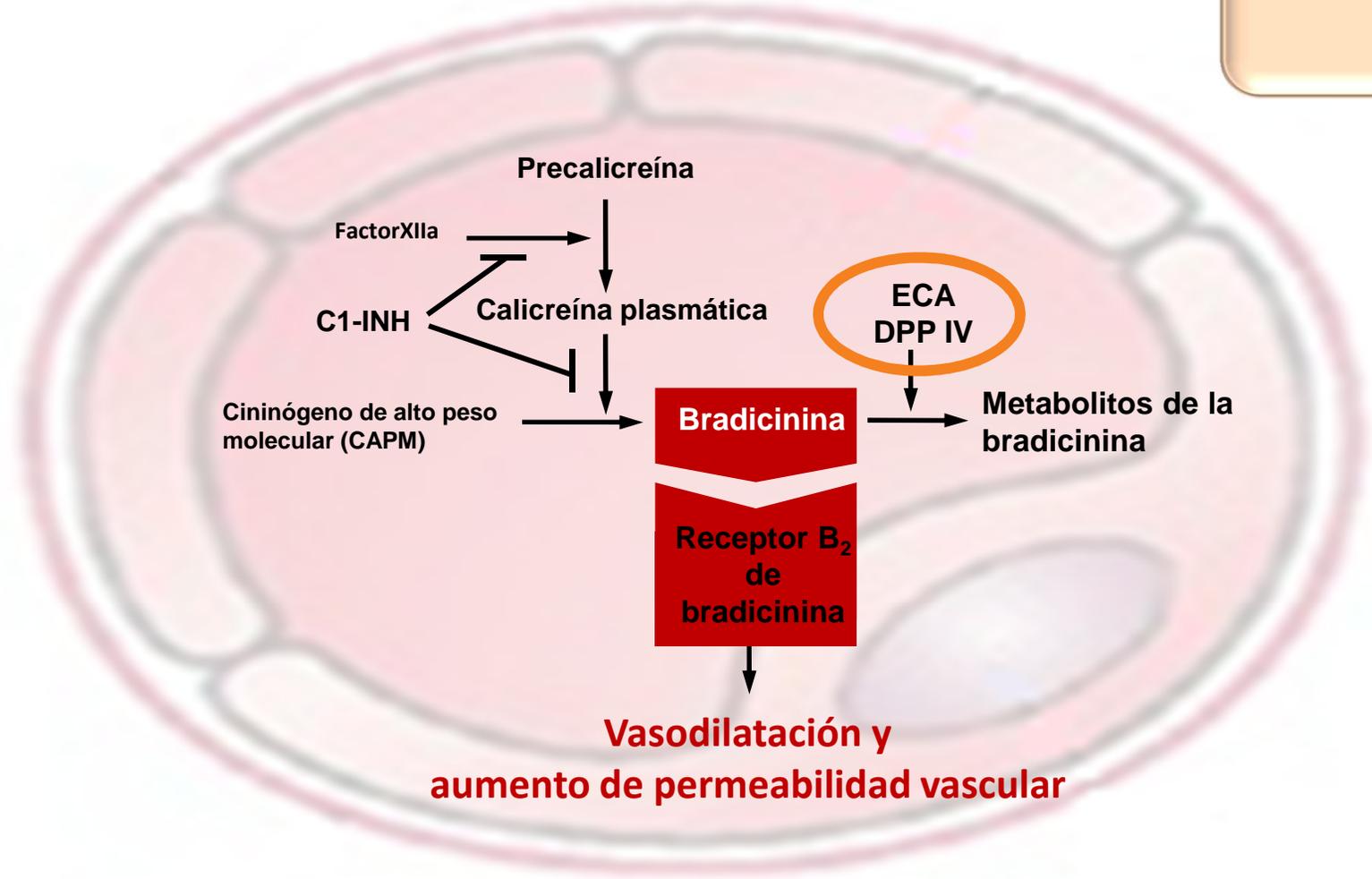


¿Quién?

Fármacos que inhiben los enzimas que degradan la bradicinina:

- IECAs
- IDPP IV

AE por
bradicinina



AE por
bradicinina



ANGIOEDEMA POR IECAS:

- 0.1 a 2.2% de pacientes tratados con IECAs.
- Imprevisible: no ligado a duración de tratamiento ni a la dosis.
- Si no se suspende el IECA: recidivas más graves.
- Efecto de clase: contraindicación de todos los IECAs.
- Factores de riesgo:
 - Raza negra
 - Sexo femenino
 - > 65 años
 - tabaco

AE por
bradicinina

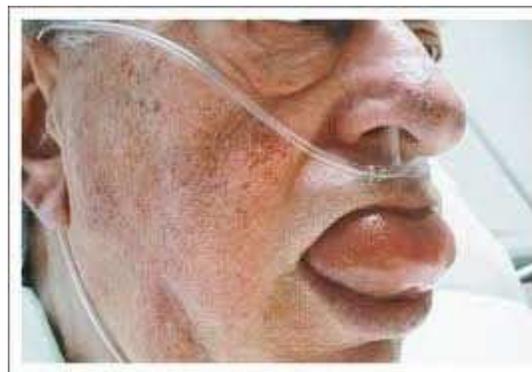
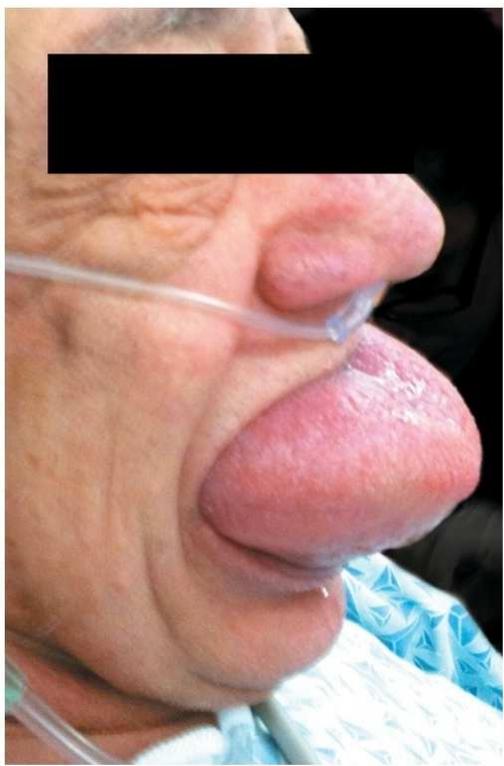
ANGIOEDEMA POR IECAS:

Diagnóstico clínico!!!!

- Sin urticaria.
- Sin respuesta a tto convencional.
- Mucha deformidad.
- PREDOMINIO cara, lengua y ORL.
- Riesgo de edema laríngeo de 10 a 39%



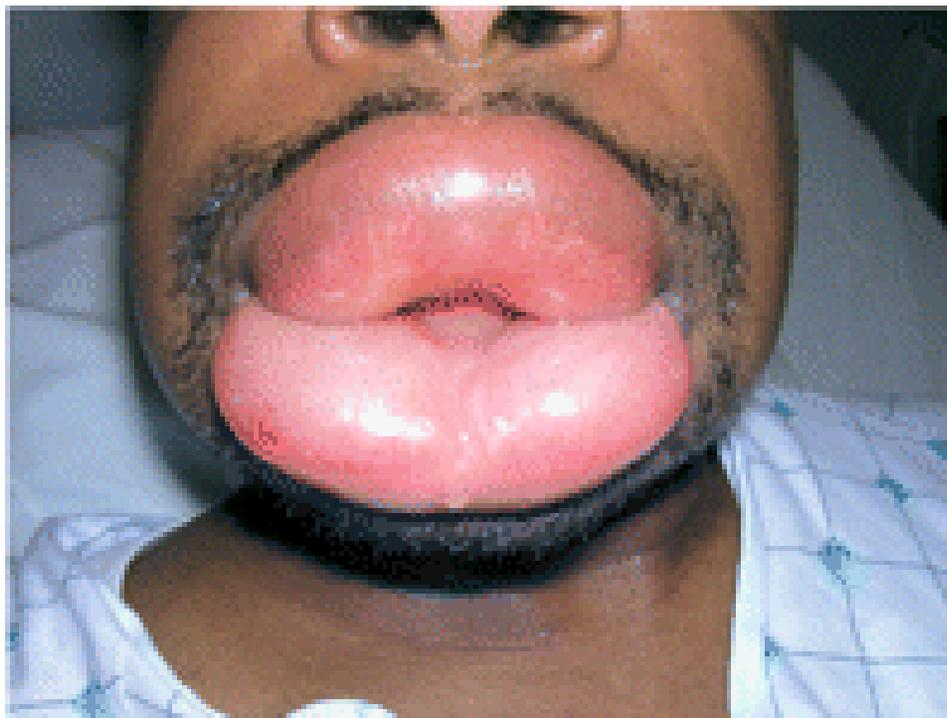
AE por
bradicinina

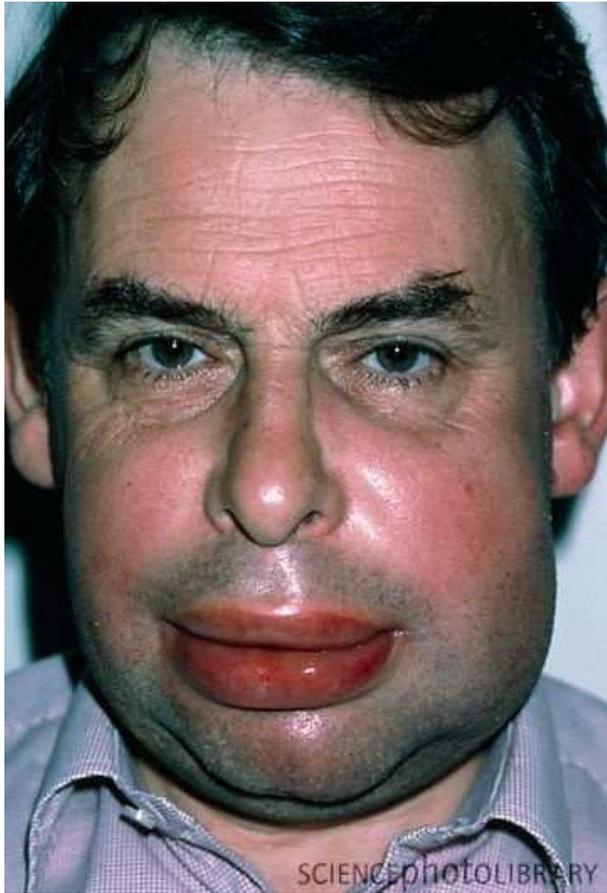


AE por
bradicinina



AE por
bradicinina





AE por
bradicinina

AE por
bradicinina



Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV:

- linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.
- Pocos casos. Sobre todo en tto concomitante con IECA, también en solitario...



Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

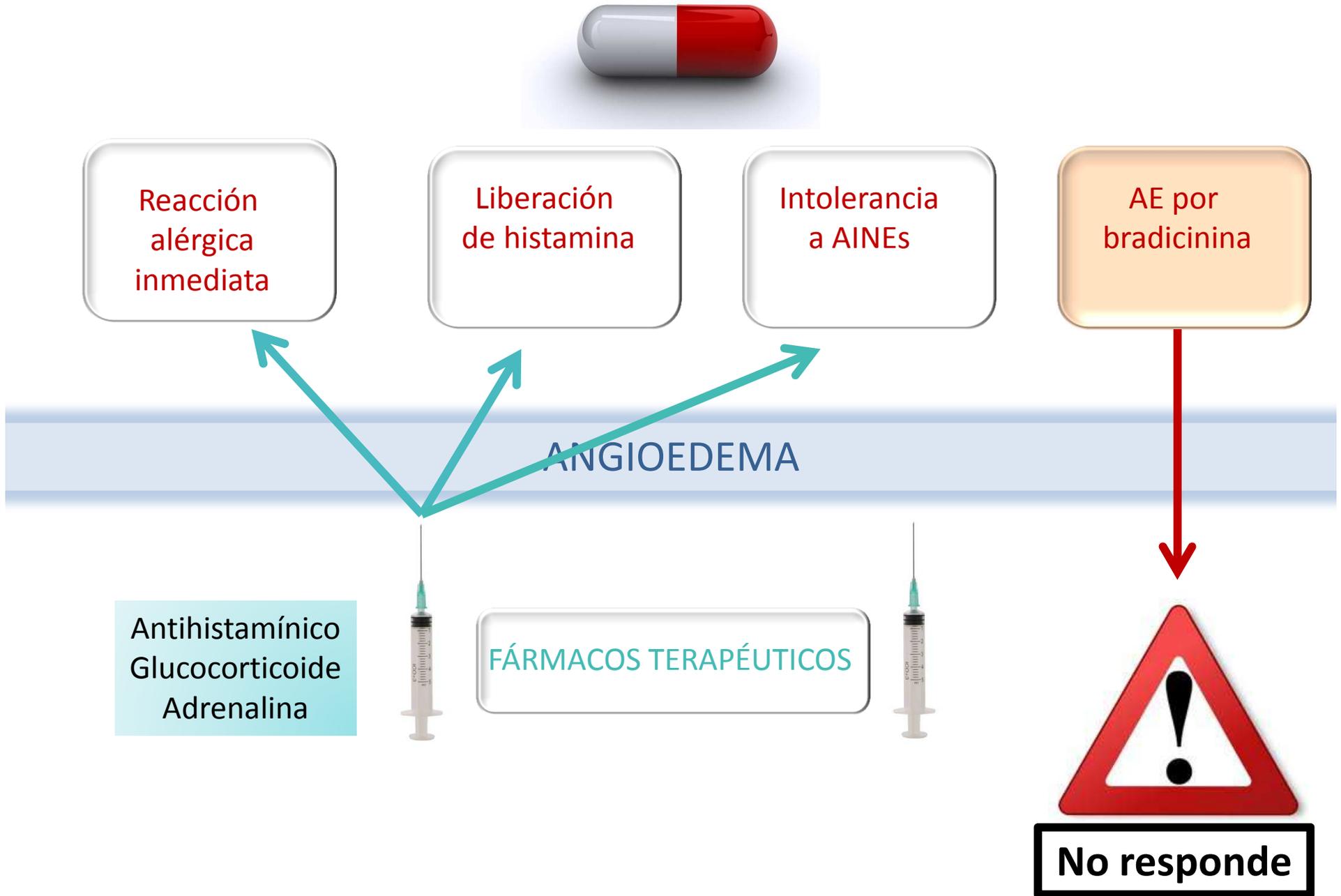
AE por
bradicinina

ANGIOEDEMA

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

FÁRMACOS TERAPÉUTICOS

No responde





Reacción
alérgica
inmediata

Liberación
de histamina

Intolerancia
a AINEs

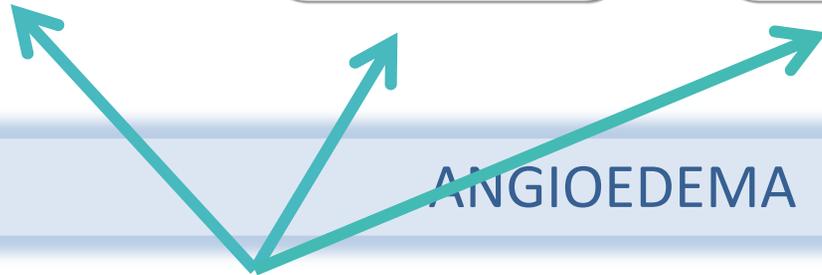
AE por
bradicinina

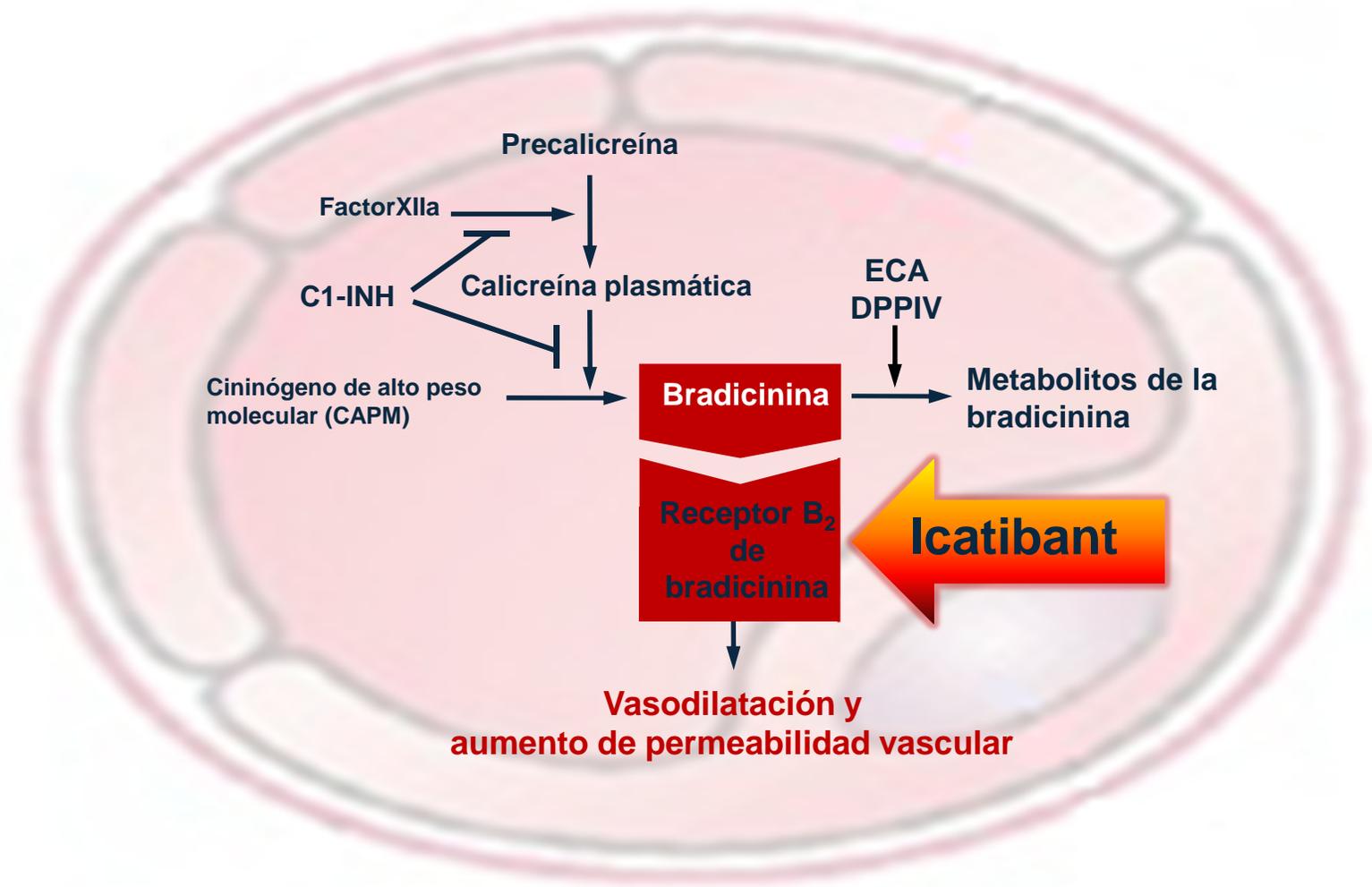
ANGIOEDEMA

Antihistamínico
Glucocorticoide
Adrenalina

FÁRMACOS TERAPÉUTICOS

Acetato de
Icatibant
(Firazyr®)





Precalicreïn

FactorXIIa

C1-INH

Caliceïn plasmática

Cininógeno de alto peso molecular (CAPM)

Bradicinina

ECA
DPPIV

Metabolitos de la bradicinina

Receptor B₂
de
bradicinina

Icatibant

**Vasodilatación y
aumento de permeabilidad vascular**

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.

ABSTRACT

BACKGROUND

Angioedema induced by treatment with angiotensin-converting–enzyme (ACE) inhibitors accounts for one third of angioedema cases in the emergency room; it is usually manifested in the upper airway and the head and neck region. There is no approved treatment for this potentially life-threatening condition.

METHODS

In this multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 study, we assigned patients who had ACE-inhibitor–induced angioedema of the upper aerodigestive tract to treatment with 30 mg of subcutaneous icatibant, a selective bradykinin B₂ receptor antagonist, or to the current off-label standard therapy consisting of intravenous prednisolone (500 mg) plus clemastine (2 mg). The primary efficacy end point was the median time to complete resolution of edema.

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.

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.)

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.

ABSTRACT

BACKGROUND

Angioedema induced by treatment with angiotensin-converting–enzyme (ACE) inhibitors accounts for one third of angioedema cases in the emergency room; it is usually manifested in the upper airway and the head and neck region. There is no approved treatment for this potentially life-threatening condition.

METHODS

In this multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 study, we assigned patients who had ACE-inhibitor–induced angioedema of the upper aerodigestive tract to treatment with 30 mg of subcutaneous icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist, or to the current off-label standard therapy consisting of intravenous prednisolone (500 mg) plus clemastine (2 mg). The primary efficacy end point was the median time to complete resolution of edema.

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.

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.)

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.

ABSTRACT

BACKGROUND

Angioedema induced by treatment with angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors accounts for one third of angioedema cases in the emergency room; it is usually manifested in the upper airway and the head and neck region. There is no approved treatment for this potentially life-threatening condition.

METHODS

In this multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 study, we assigned patients who had ACE-inhibitor–induced angioedema of the upper aerodigestive tract to treatment with 30 mg of subcutaneous icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist, or to the current off-label standard therapy consisting of intravenous prednisolone (500 mg) plus clemastine (2 mg). The primary efficacy end point was the median time to complete resolution of edema.

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.

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.)

ANGIOEDEMA GRAVE DE VÍA AÉREA POR IECA/IDPP-4 TRATADO CON ICATIBANT: SERIE DE CASOS.

Introducción:

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) producen como efecto adverso angioedema mediado por bradicinina. Por lo general afecta a cabeza, cuello, cara, labios y un 10% de los casos hay afectación laríngea.

Objetivo:

En Junio de 2012, la Comisión de Farmacia del Hospital de Cruces aceptó el tratamiento fuera de ficha técnica con acetatato de Icatibant en pacientes con angioedema grave por IECAs y en angioedema con afectación de vía aérea o tubo digestivo como alternativa a tratamiento convencional. Tres años más tarde nos planteamos como objetivo la descripción de estos casos, y su evolución tras dicho tratamiento.

Material o pacientes y método:

Se trata de pacientes tomadores de IECA y/o IDPP-4, que acuden a Urgencias de junio 2012 a marzo 2015 por angioedema de vía aérea superior (disfonía, disnea, disfonía y/o sensación de cuerpo extraño faríngeo), objetivado por una exploración realizada por médico especialista en otorrinolaringología, incluida laringoscopia indirecta, y son tratados con Icatibant. Se mantienen posteriormente ingresados o en observación durante un mínimo de 24 horas.

Resultados:

Diez pacientes han presentado angioedema de vía aérea superior en contexto de tratamiento por IECAs y/o IDPP-4 y han sido tratados con Icatibant. Ocho varones y dos mujeres, de 53 a 83 años, seis recibían enalapril, dos quinacrilol, uno ramipril y otro vidagliptina (asociado a candesartán). Todos los casos fueron inicialmente tratados con corticoterapia sistémica y antihistamínico, y cuatro con adrenalina. Ninguno de ellos mejoró tras dichos tratamientos. Dos pacientes precisaron intubación orotraqueal, uno de forma profiláctica para evitar obstrucción de vía aérea, y otro en el contexto de parada cardiorrespiratoria por hipoxemia secundaria al edema. Todos los pacientes presentaron mejoría en las primeras 4h tras tratamiento con Icatibant subcutáneo, y estaban asintomáticos tras 24 horas del mismo, sin efectos adversos reseñables. Los diez pacientes han sido posteriormente estudiados por Alergología, y etiquetados de angioedema mediado por bradicinina secundario a toma de IECAs/IDPP-4.

Conclusión:

El acetato de Icatibant ha resultado eficaz y bien tolerado en los casos descritos de angioedema de vía aérea superior por IECAs/IDPP-4.





MUCHAS GRACIAS

maider.garmendiazallo@osakidetza.eus