

A. García Dumpiérrez,
L. Almeida, C. Blanco,
R. Castillo, N. Ortega,
T. Carrillo

Hospital General Universitario
de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria

Caso clínico

Angioedema por inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Fundamento: Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), fármacos usados con profusión en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares, son causa de angioedema que en ocasiones puede ser amenazante para la vida. **Pacientes y métodos:** Se analizaron 8 enfermos que presentaban angioedema localizado en cavidad oral, en especial la lengua, con participación concomitante de glotis en cinco de ellos. Se les practicó a todos ellos *prick test* con una batería de neumoalergenos habituales y frente a los alimentos más comunes. Se determinó la IgE total así como fracciones del complemento (C2, C3, C4), CH50 y C1 inhibidor y actividad del mismo. En los casos donde por el consumo conjunto se sospechara la participación de otro fármaco, ésta se descartó mediante una prueba de provocación oral. **Resultados:** Seis de los enfermos eran obesos y habían sufrido cirugía de cabeza o cuello y/o intubación orotraqueal. En todos los enfermos el estudio alergológico tanto *in vivo* como *in vitro* fue negativo. El estudio del complemento fue normal en todos los casos y las provocaciones orales con los otros fármacos de uso concomitante a los IECA fueron negativas. Tras la retirada del IECA implicado no se volvió a objetivar angioedema en ninguno de los enfermos estudiados. **Conclusiones:** El angioedema por IECA es una reacción rara pero potencialmente fatal y además entraña dificultad diagnóstica, dado que no hay correlación temporal entre la toma y la reacción. Por todo ello, es imprescindible identificar el cuadro y ante la sospecha, retirar el fármaco.

Palabras clave: Angioedema. Bradicinina. Fatal. IECA.

Angioedema caused by angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I)

Background: The angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), which are widely used drugs in the management of a number of cardiovascular diseases, may induce angioedema that can be life-threatening. **Patients and methods:** Eight patients were studied who had presented angioedema localised to the oral cavity and particularly of the tongue, with associated glottis involvement in five cases. A skin prick test panel with common airborne and alimentary allergens was carried out on all patients; the total serum IgE levels and the serum levels of complement fractions (C₂, C₃, C₄) were assessed, as well as the CH50 and the absolute levels and activity of C1 inhibitor. In the cases in which a possible involvement of another drug was conceivable because of concomitant intake, involvement of that other drug was ruled out by oral challenge testing. **Results:** Six of the patients were overweight and had undergone head or neck surgery and/or orotracheal intubation. In all cases, the allergologic study was negative both *in vivo* and *in vitro*. The complement fraction levels were normal in all cases, and the oral challenge tests with drugs that had been used concomitantly with the

Correspondencia:
Dr. A. García Dumpiérrez
Hospital General Universitario de
Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena s/n.
35020 Las Palmas de Gran
Canaria

ACE-I were negative. There were no further episodes of angioedema in any of the patients studied after the withdrawal of the involved ACE-I. *Conclusions:* ACE-I - induced angioedema is an uncommon but potentially life-threatening reaction implying diagnostic difficulties, as there is no temporal correlation between the ingestion of the drug and the reaction. For these reasons, it is imperative to correctly identify this clinical condition and, when a founded suspicion exists, to withdraw the drug involved.

Key words: Angiotensin. Bradykinin. Fatal outcome. ACE-I.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son fármacos útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y la hipertensión arterial (HTA); además, disminuyen la mortalidad por infarto agudo de miocardio y la progresión de la insuficiencia renal crónica por HTA con o sin nefropatía diabética acompañante¹.

Los efectos secundarios más frecuentes de los IECA son vértigo (4%), tos (3%), cefalea (2,5%), hipotensión (2%), disgeusia y empeoramiento de la función renal en enfermos afectados de estenosis de la arteria renal². Las complicaciones cutáneas no son infrecuentes y entre ellas destaca la aparición de fotosensibilidad, prurito, dermatitis exfoliativa, onicólisis, pénfigo, erupciones liquenoides, eritemas y cuadros similares a la pitiriasis rosada; todas ellas son más frecuentes en enfermos que han recibido altas dosis, o bien, que presentan deterioro de la función renal que impide la correcta eliminación del fármaco y habitualmente se resuelven al ajustar la dosis³. El broncospasmo es una complicación rara pero se ha descrito incluso en farmacéuticos por inhalación durante la preparación del fármaco⁴.

El angioedema es un efecto adverso raro (incidencia del 0,1-2% de total de tratamientos)⁵ conocido desde hace años, ya que el primer tratamiento publicado data de 1980 por captopril^{6,7}. Esta complicación suele ser de aparición imprevisible y de curso impredecible, a veces incluso fatal, por compromiso de la vía aérea^{2,8,9}. El angioedema se observa con más frecuencia en los tratamientos largos, de más de 3 meses de duración y con los IECA de efecto prolongado como el lisinopril¹⁰. Aunque el angioedema y la urticaria son manifestaciones que pueden asociarse con este cuadro, su frecuencia conjunta es sólo del 0,3%. En estos casos el angioedema suele aparecer de forma repentina y desaparece en

24-48 horas y su localización es única o múltiple; los lugares predilectos son la lengua y los labios, seguidos de la laringe y la faringe. Es más rara la afección de palmas, plantas o genitales; por último, se han publicado casos de afección de la mucosa gastrointestinal. El período de latencia entre la ingesta del fármaco y la aparición de angioedema es muy variable: oscila entre las primeras semanas de tratamiento en el 42-72% de los casos hasta 7 años después. El mecanismo patogénico no se conoce pero se ha implicado a la bradicinina como responsable del mismo^{9,11}.

Se presenta a continuación un análisis retrospectivo de 8 casos de angioedema recopilados de nuestro archivo de historias clínicas. Todos los enfermos estaban en tratamiento con IECA por HTA y/o insuficiencia cardíaca izquierda.

PACIENTES Y MÉTODOS

A todos los enfermos se les realizó el siguiente estudio complementario: pruebas cutáneas (frente a neuroalérgenos habituales y alimentos más comunes), hemograma, VSG, bioquímica elemental, inmunoglobulinas, Complemento (C2, C3, C4) CH50, C1 inhibidor y actividad del mismo y determinación de IgE total.

En los 6 casos en los que el enfermo tomaba otros fármacos (éstos fueron siempre antiinflamatorios no esteroideos) se realizó una provocación oral controlada a doble ciego contra placebo para descartar su eventual participación en el proceso.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1: Varón 76 años, sin antecedentes de atopia, con HTA de larga evolución en tratamiento con captopril a dosis de 25 mg diarios y coxartrosis izquierda en tratamiento con diclofenaco; no refería otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. Tras 15 días de tratamiento sufrió angioedema de lengua y glotis; tales episodios se repitieron en 3 ocasiones en los dos años siguientes.

Caso 2: Varón 59 años, sin antecedentes alergológicos, con HTA en tratamiento con enalapril a dosis de 20 mg al día y lumbociatalgia derecha en tratamiento con piroxicam, sin otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. A los 7 días de tratamiento presentó angioedema de lengua, episodio que se repitió en una ocasión en los siguientes 3 meses.

Caso 3: Mujer 64 años, sin antecedentes de atopía, con HTA en tratamiento con enalapril a dosis de 20 mg día y tendinitis del supraespinoso en tratamiento con diclofenaco, obesidad leve y cirugía en dos ocasiones, en las que precisó intubación orotraqueal (IOT). Tras 10 días de tratamiento presentó angioedema de lengua y glotis. Padece 4 episodios en los 3 años siguientes.

Caso 4: Mujer 52 años, sin antecedentes de atopía, con historia de HTA de larga evolución en tratamiento con captopril a dosis de 50 mg diarios, beta-talasemia menor, obesidad grave, tiroidectomía por bocio y cirugía abdominal previa que necesitó IOT. A los 15 días de tratamiento sufrió angioedema de lengua y glotis, lo cual le sucedió en 2 ocasiones más en los 6 meses siguientes.

Caso 5: Mujer 61 años, sin antecedentes alérgicos previos, con HTA en tratamiento con enalapril a dosis de 20 mg diarios y gonartrosis bilateral en tratamiento con naproxeno, obesidad moderada y que había precisado, por cirugía previa, IOT en 3 ocasiones. Tras 30 días de tratamiento refirió angioedema de lengua. Se repitieron 2 reacciones similares en los siguientes 3 meses.

Caso 6: Mujer 78 años, sin antecedentes de atopía, con HTA de larga evolución en tratamiento con enalapril a dosis de 20 mg, rizartrosis en tratamiento con piroxicam y obesidad grave e historia IOT previa. A los 15 días de tratamiento desarrolló angioedema de lengua y glotis. Con posterioridad ha presentado 2 episodios más en un año y medio.

Caso 7: Mujer 75 años, sin antecedentes alérgicos, con HTA en tratamiento con enalapril a dosis de 20 mg día y cervicoartrosis en tratamiento con diclofenaco e historia de IOT por cirugía abdominal. Tras 2 días de tratamiento presentó angioedema de lengua y faringe. Con posterioridad ha sufrido 4 episodios similares en 2 años.

Caso 8: Varón 67 años, sin antecedentes de atopía, con HTA de larga evolución en tratamiento con quinapril a dosis de 20 mg diarios, obesidad grave e intervenido quirúrgicamente en 14 ocasiones (traumatismos diversos y patología isquémica coronaria y periférica), sin antecedentes neoplásicos. A los 90 días de tratamiento presentó angioedema de lengua. Sufrió 7 episodios similares en los 6 años siguientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 8 casos analizados 5 eran mujeres; las edades estaban comprendidas entre 52 y 78 años. Ninguno pre-

sentaba antecedentes de atopía y seis tenían antecedentes de manipulación previa de la vía aérea (cirugía de cabeza-cuello y/o intubación orotraqueal) y eran, además, obesos. Los fármacos implicados fueron captopril (2 casos), enalapril (5 casos) y quinapril (un caso). La localización del angioedema fue mayoritariamente lingual (100%) con participación simultánea de la glotis en cinco casos. El periodo de latencia entre la toma del IECA y la aparición del angioedema se concretó entre los 2 y 90 días. Además, en seis casos los enfermos tomaban, conjuntamente con los IECA, diversos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

El estudio complementario realizado a los enfermos arrojó los siguientes resultados: en todos los casos, los *prick test*, inmunoglobulinas, estudio de complemento y provocación oral a AINEs fueron negativos; sólo se objetivaron trastornos relacionados con el metabolismo intermedio (dislipemia e hiperglucemia leve, fundamentalmente). Finalmente, en el caso 4 se observó descenso de la hemoglobina con volumen corpuscular bajo compatible todo ello con su enfermedad de base.

DISCUSIÓN

Como ya se ha apuntado, la aparición de angioedema secundario a IECA es un hecho infrecuente y aunque el mecanismo causal se desconoce, parece claro que no es de carácter inmunológico. Esta afirmación viene avallada por los siguientes hechos: en primer lugar, puede ocurrir con la primera dosis de fármaco; en segundo lugar, puede suceder con distintos tipos de IECA de estructura química diferente en un mismo enfermo y, por último, no se ha logrado detectar anticuerpos frente a IECA. Parece, por tanto, que el angioedema es más un efecto farmacológico, dado que la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) es la enzima encargada del catabolismo de la bradicinina. Este mediador es un potente vasodilatador e inductor del sistema óxido nítrico L-arginina dependiente, además de incrementar la permeabilidad vascular, por lo que se considera a esta molécula como la culpable de dicha reacción. Se ha descrito, sin embargo, angioedema por fármacos bloqueadores del receptor de la ECA que no interfieren en el metabolismo de la angiotensina y no incrementan, por tanto, las concentraciones plasmáticas de bradicinina¹². Algunos autores han propuesto la existencia de un déficit de otras enzimas que actúan también sobre la bradicinina tales como la cininasa, lo que determinaría un nivel basal alto de bradicinina

en sangre, en cuyo caso los IECA no harían más que aumentarlas y precipitar la reacción al superar el umbral. Sin embargo, individuos con hiperbradicinismo idiopático no presentan angioedema por IECA. En definitiva, el entramado fisiopatogénico de esta reacción queda por aclarar³.

Se han reconocido como factores de riesgo de esta entidad clínica el angioedema adquirido o hereditario, la raza negra, la estrechez de orofaringe, la obesidad, la cirugía o traumatismo previo en cabeza y/o cuello, la discontinuidad del tratamiento (incumplimiento o interrupción y posterior reinicio del IECA) así como la hemodiálisis, dado que las membranas utilizadas activan a las bradicininas y potencian el efecto de los IECA^{13,14}.

En el presente estudio los enfermos cumplían varios de estos factores de riesgo, en especial la manipulación traumática de cabeza-cuello y la obesidad. El problema al que nos enfrentamos para dilucidar la implicación de los IECA era la toma concomitante de AINEs por parte de 6 de los pacientes, que se descartó mediante provocación oral a doble ciego con resultado negativo en todos ellos; además, el estudio del complemento fue normal en todos los casos y se descartó el angioedema hereditario o el secundario a enfermedad neoplásica.

Dada la variabilidad del tiempo de latencia, el curso impredecible del cuadro y su posible fatalidad, es necesario y pertinente llamar la atención sobre este cuadro para identificarlo de forma temprana y evitar los episodios sucesivos (hasta 7 en mismo enfermo) que se han observado en algunos casos. También es oportuno sustituir el IECA por otro fármaco de diferente grupo, ya que no es suficiente cambiar un IECA por otro, dadas las peculiaridades fisiopatológicas del proceso ya comentadas. Tras la retirada del IECA los pacientes afectados no han vuelto a presentar ningún episodio en un tiempo medio de seguimiento de 30 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weber MA. Safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1988; 84 (4a): 16-23.
2. Manu J, Lora Armstrong R, Hall J. Predisposition to and late onset of upper airway obstruction following angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Chest* 1992; 102: 871-874.
3. Sabroe RA, Kobza A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angio-edema. *Br J Dermatol* 1997; 136: 153-156.
4. Dicipinigitis PV, Thomas SA, Sherman MB, Gayle YE, Rosentreich DL. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1128-1130.
5. Slater E, Merrill D, Guess H, Roylance PJ, Cooper D, Inman WHW, et al. Clinical profile of angioedema with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988; 260: 967-970.
6. Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendall WM. The captopril-induced eruption. *Arch Dermatol* 1980; 116: 902-905.
7. Lett GK. Captopril-induced angioedema. *Ann Emerg Med* 1986; 13: 489-490.
8. Kemp S, Lieberman P. Inhibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk for anaphylaxis? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 527-529.
9. Schiller PI, Langaver S, Haefeli WE, Schlienger RG. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: late onset, irregular course and potential role of triggers. *Allergy* 1997; 52: 432-435.
10. Leonard B, Lee S, Holland CL, Jaker M. Angioedema inducido por un inhibidor de la ECA de acción prolongada. *Allergy Proc* 1992; 5: 39-41.
11. Li Kam Wa TC, Cooke E, Turner PA. Comparison of the effect of captopril and enalapril on skin responses to intradermal bradykinin and skin blood flow in the human forearm. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 8-13.
12. Acker C, Greenbay A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995; 333: 1572.
13. Verresen L, Fink E, Lemke H, Vanrenterhem Y. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int* 1994; 45: 1497-1503.
14. Muñoz D, Viana Apraiz F, Urrutia Echevarria I, Ibáñez Fernández E, Fernández de Lores L. Reacción anafilactoide en dos pacientes en hemodiálisis y tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 140-145.