

## ANGIOEDEMA INTESTINAL AISLADO INDUCIDO POR ENALAPRIL

JULIO E. BRUETMAN, AGUSTÍN MONTES ONGANÍA, BÁRBARA C. FINN, PABLO YOUNG

*Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** El angioedema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es una entidad poco frecuente caracterizada por edema en piel y mucosas, debido al aumento de la permeabilidad vascular provocada por la inhibición de la enzima convertidora y el subsiguiente aumento de la bradiquinina. De manera frecuente cursa con compromiso facial y de mucosas, siendo infrecuente el compromiso intestinal o de vía aérea. El angioedema intestinal puede presentarse asociado a angioedema facial o aislado, siendo este último excepcional. Cursa con episodios recurrentes de dolor, distensión abdominal y diarrea acuosa con recuperación completa en dos o tres días. Si bien es una entidad poco frecuente, el hecho de que esté asociada a fármacos utilizados con frecuencia nos hace incluirla en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal recurrente. Presentamos un caso de angioedema intestinal aislado, asociado al uso de enalapril.

**Palabras clave:** angioedema, angiotensina, dolor abdominal, diarrea

**Abstract** *Isolated intestinal angioedema induced by enalapril.* Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors is a rare entity characterized by skin and mucosal edema, due to increased vascular permeability caused by inhibition of the converting enzyme and subsequent increase in bradykinin. It frequently presents with facial and mucosal involvement, being uncommon the intestinal or airway compromise. Intestinal angioedema may be associated with facial or isolated angioedema, the latter being exceptional. It is associated with recurrent episodes of pain, abdominal distention and watery diarrhea which complete recovery in two or three days. Although it is a rare entity, the fact that it is associated with frequently used drugs makes us include it in the differential diagnosis of recurrent abdominal pain. We report a case of isolated intestinal angioedema associated with the use of enalapril.

**Key words:** angioedema, angiotensin, abdominal pain, diarrhea

El angioedema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se caracteriza por episodios recurrentes de edema en tejido celular subcutáneo y mucosas secundarios al aumento de la permeabilidad vascular inducido por bradiquinina<sup>1,2</sup>. El angioedema intestinal es una entidad poco frecuente y fue descrito por Quincke<sup>3-5</sup>. Farraye y col<sup>6</sup> reportaron el primer caso de angioedema intestinal aislado asociado a IECA en 1988 y desde entonces se han descrito 40 casos en la literatura, predominantemente en mujeres, asociado con mayor frecuencia a lisinopril, seguido de enalapril. Presentamos un caso de angioedema intestinal aislado asociado al uso de enalapril.

### Caso clínico

Mujer de 74 años de edad con antecedentes de hipertensión en tratamiento con enalapril 5 mg cada 12 horas desde 4

años atrás, y episodios recurrentes de dolor abdominal intenso asociado a distensión, vómitos y diarrea del mismo tiempo de evolución. Trajo una colonoscopia y una ecografía abdominal recientes, ambas normales. Consultó por episodio de dolor abdominal intenso asociado a distensión y deposiciones diarreas no disintéricas de cuarenta y ocho horas de evolución sin fiebre. Se decidió su internación por la intensidad de dolor. Los análisis completos fueron normales incluyendo función tiroidea, y anticuerpos para enfermedad celiaca. Se realizó tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso que evidenció engrosamiento parietal circunferencial de asas de intestino delgado asociado a distensión de asas (Fig. 1). Evolucionó favorablemente en forma espontánea con reposo digestivo, motivo por el que se reinterrogó a la paciente descartando otras posibles causas y se interpretó el cuadro como angioedema intestinal inducido por enalapril. El C4 y los niveles y actividad de inhibidor C1 fueron normales. Se suspendió el tratamiento con enalapril y no repitió los episodios luego de un año y medio de seguimiento.

### Discusión

El angioedema inducido por IECA se presenta en 0.1 a 0.4% de los pacientes y habitualmente ocurre durante el primer año de exposición (la mitad dentro de la primera

Recibido: 16-I-2017

Aceptado: 14-IX-2017

**Dirección postal:** Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

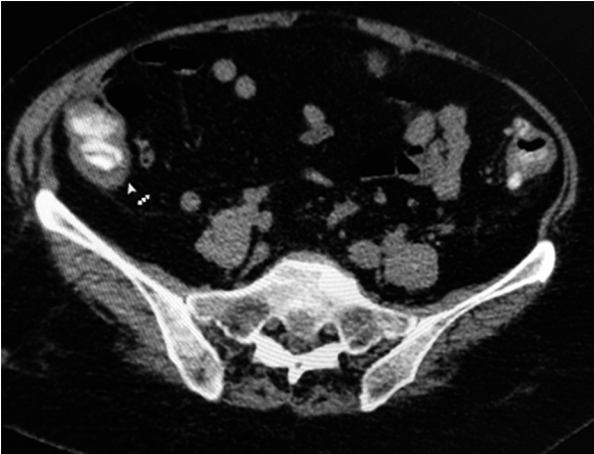


Fig. 1.- Tomografía axial computarizada de abdomen con edema en pared del intestino delgado (flecha).

semana), aunque hay informes de casos de aparición tardía luego de hasta 23 años de utilización del fármaco<sup>1-5, 7, 8</sup>. El compromiso suele ser cutáneo y el compromiso intestinal, como el de nuestro paciente, es excepcional.

El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de angioedema sin urticaria, principalmente del angioedema hereditario o por otras drogas. En nuestra paciente otras drogas fueron descartadas, y el angioedema hereditario desechado porque no presentaba antecedentes familiares, y presentaba C4 normal e inhibidor C1 cuantitativo y funcional normal, tal como se observa en el angioedema inducido por IECA.

Se postulan múltiples mecanismos por los cuales los IECA producen angioedema, a saber: acumulación de bradiquinina y sustancia P por inhibición de enzima convertidora y así aumento de la permeabilidad vascular; deficiencia de complemento y carboxipeptidasas N y alpha-1 antitripsina, reacción antígeno anticuerpo, hormonas como estrógenos y progesterona, predisposición genética entre muchos otros<sup>3-5</sup>.

Un estudio retrospectivo en 88 pacientes con angioedema por IECA mostró que la mayoría estaban en tratamiento con lisinopril<sup>9</sup>.

Se consideran factores de riesgo independientes para la aparición de angioedema inducido por IECA: afro-americanos<sup>9</sup>, sexo masculino, tabaquismo, uso conjunto con bloqueantes cálcicos e historia de tos asociada al uso de IECA, ninguno de los cuales presentó nuestra paciente<sup>10</sup>.

El angioedema por IECA afecta la piel produciendo edema circunscrito y deformante, doloroso, tenso y no pruriginoso, que compromete con mayor frecuencia las extremidades. Además en frecuencia afecta labios, lengua, párpados, mucosa gastrointestinal con preferencia de intestino delgado y genitales. Es infrecuente el compromiso de la vía aérea<sup>3-5</sup>.

El compromiso de intestino delgado puede presentarse en asociación con angioedema facial o aislado como en nuestra paciente, lo que es mucho menos frecuente. Cursa con episodios repetidos de dolor abdominal intenso asociado a distensión (generado por el aumento de la permeabilidad capilar y posterior extravasación del líquido extracelular al intersticio de la pared del intestino delgado), diarrea acuosa y náuseas con restitución completa en dos a tres días. En algunos pacientes se puede observar en el examen físico distensión abdominal, dolor abdominal con peritonismo y, en la analítica, signos de hemoconcentración caracterizada por aumento de hematocrito y glóbulos blancos. La leucocitosis puede plantear el diagnóstico diferencial con un abdomen agudo quirúrgico<sup>3-5</sup>.

La tomografía axial computarizada de abdomen habitualmente muestra engrosamiento de la pared del intestino delgado, distensión de asas en grado variable sin causal obstructivo y ocasionalmente ascitis<sup>11</sup>.

Además de las variantes adquiridas y hereditarias del déficit de inhibidor C1, los diagnósticos diferenciales a considerar, dada su presentación en crisis con resolución *ad integrum*, son el colon irritable, la fiebre mediterránea familiar, la enfermedad inflamatoria intestinal y la porfiria aguda intermitente, entre otros<sup>3-5</sup>.

La discontinuación de la droga resuelve el cuadro en la mayoría de los casos dentro de las primeras 48 horas. Algunos pacientes presentan uno o más episodios de angioedema luego de la suspensión de la droga, la mayoría dentro del primer mes<sup>1-5</sup>.

El tratamiento consiste en la supresión del fármaco, la no administración de otro IECA y, durante los ataques severos con compromiso de la vía aérea o compromiso abdominal que causa mucho dolor, se puede administrar icatibant (Firazyr®), un inhibidor del receptor B2 de la bradiquinina, 30 mg por vía subcutánea que suele ser eficaz en la mayoría de los pacientes<sup>12, 13</sup>.

La utilización de concentrados de inhibidor C1 derivado del plasma humano de dadores seleccionados (Berinert P®) administrado en forma endovenosa entre tres y cinco minutos también podría ser efectivo<sup>14, 15</sup>.

Los antihistamínicos, anticolinérgicos, corticoides, o adrenalina no han demostrado utilidad dado que en estos pacientes el angioedema no es mediado por histamina. Se puede utilizar morfina para el manejo del dolor abdominal.

La importancia de este caso radica en que si bien es una enfermedad poco común, está asociada a fármacos de uso frecuente en la práctica cotidiana, motivo por el que deberíamos incluirla en el diagnóstico diferencial de dolor abdominal recurrente y así evitar procedimientos invasivos innecesarios.

**Agradecimientos:** Al Dr. Diego Fernández Romero, por la lectura crítica y aportes a este manuscrito.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, et al. Guía Argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (B Aires)* 2014; 74 Supl 1: 1-53.
- Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 273-6.
- Chan NJ, Soliman AM. Angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema: onset, presentation, and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 89-96.
- Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Stoecker ZM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med* 2015; 128: 120-5.
- Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, Messerli FH. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 297-304.
- Farraye FA, Peppercorn MA, Steer ML, Joffe N, Rees M. Acute small-bowel mucosal edema following enalapril use. *JAMA* 1988; 259: 3131.
- Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012; 110: 383-91.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005; 65: 1637-42.
- Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004; 10: 499-509.
- Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, et al. Comparison of clinical factors between patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and cough. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 293-300.
- Ishigami K, Averill SL, Pollard JH, McDonald JM, Sato Y. Radiologic manifestations of angioedema. *Insights Imaging* 2014; 5: 365-74.
- Baş M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ace-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372: 418-25.
- Malbrán A, Fernández Romero DS, Menéndez A. Angioedema hereditario. Guía de tratamiento. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 119-23.
- Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, et al. Management of angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema: Recommendations from the French national centre for angioedema. *Rev Med Interne* 2013; 34: 209-13.
- Hassen GW, Kalantari H, Parraga M, et al. Fresh frozen plasma for progressive and refractory angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *J Emerg Med* 2013; 44: 764-72.

-----

[...] *Mankind is everywhere the same: like cherries and apples, they may differ in size, shape, or colour, from different soils, climates or culture, but they are still essentially the same species; and the little black wood cherry is not nearer akin to the maydukes that are served at great tables, than the wild naked negro to the fine figures adorned with coronets and ribands. This observation might be carried yet further: all animals are stimulated by the same passions, and act very near alike, as far as we are capable of observing them.*

[...] La humanidad es la misma en todos lados: como las cerezas y las manzanas, difieren en tamaño, forma o color, de distintos suelos, climas y culturas, pero aún así son esencialmente de la misma especie, y la pequeña cereza negra de los bosques no es muy distinta de las cerezas *maydukes* [variedad cultivada, temprana, grande, roja y dulce] que se sirven en las grandes mesas, que el negro salvaje y desnudo a las finas siluetas adornadas con coronitas y cintas. Esta observación podría llevarse aún más allá: todos los animales son estimulados por las mismas pasiones, y actúan casi igual, hasta donde somos capaces de observarlos.

Lady Mary Wortley Montagu\* (1689-1762)

Letters. London: Dent, 1934. Letter to the Countess of Bute (her daughter), July 22, 1754, p 441-2

\*Escritora recordada por sus cartas, poeta, viajera y proto-feminista. Esposa del embajador británico en el Imperio Otomano, conoció allí e introdujo y divulgó la variolización en Europa (1717), predecesora de la vacuna de Jenner (1798).