

Tos y angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: ¿siempre es culpable la medicación?

Cough and Angioedema in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Are They Always Attributable to Medication?

SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA¹, ROBERTO PARODI²

Recibido: 04/01/2010

Aceptado: 22/10/2010

Dirección para separatas:

Sebastián García Zamora
gzsebastian@hotmail.com

Roberto Parodi
rparodi@clinica-unr.org

RESUMEN

La tos es un conocido efecto adverso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA); suele ser seca, no productiva y, muchas veces, asociada con picazón o sensación desagradable en la garganta. La asociación entre el consumo de un IECA y este fenómeno no siempre es causal. Actualmente, el modo más adecuado de establecer causalidad es observar la desaparición de la tos al suspender el tratamiento y su reaparición al reintroducir la droga (*dechallenge-rechallenge*). Esto no ha demostrado riesgo alguno y reduce el sobrediagnóstico de esta asociación; sin embargo, esta práctica no es aceptada por todos los expertos y muchos la desaconsejan. Por otro lado, algunos trabajos han encontrado que la tos podría desaparecer pese a que se continúe con el tratamiento, sin necesidad de medidas adicionales.

El angioedema es el efecto adverso más grave de los IECA. Afecta principalmente la cara, los labios y la lengua. La mayoría de los casos son leves, sin requerimiento de tratamiento alguno. Sin embargo, no detectarlo predispone a la recurrencia del cuadro, con incremento en su gravedad.

El propósito de esta revisión es analizar dos de los efectos adversos más relevantes de esta importante familia de drogas.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:157-163.

Palabras clave > Hipertensión - Tos - Angioedema - Terapéutica

Abreviaturas >

ACCP	American College of Chest Physicians	ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
ARA II	Antagonista del receptor de la angiotensina II	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Existen dos formas de deslizarse fácilmente por la vida; creer en todo o dudar de todo.

Los dos caminos nos protegen de pensar.

ATRIBUIDO A **ALFRED KORZYBSKI**

Científico polaco-estadounidense (1879-1950)

La tos es un motivo de consulta frecuente que muchas veces plantea un desafío para el médico tratante. (1) Constituye, asimismo, el efecto adverso más frecuente en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Si bien otras drogas se han señalado como causa de tos, los IECA son el grupo de fármacos más largamente asociado con este efecto. Las distintas guías y revisiones de tos crónica (1-4) recomiendan efectuar un interrogatorio exhaustivo acerca de los fármacos utilizados por los pacientes, especialmente de los IECA.

Si bien es menos frecuente, el angioedema puede ser un cuadro dramático que compromete la vida del

paciente. Es el efecto adverso más temido de los IECA, aunque afortunadamente su frecuencia es muy baja.

El propósito de la presente revisión es analizar la relación entre esta familia de fármacos y dos de sus efectos adversos más conocidos, la tos y el angioedema, los cuales, por su frecuencia o gravedad, merecen especial atención.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS IECA

Los expertos acuerdan (5-12) que los IECA son fármacos seguros y bien tolerados y son drogas de primera línea en el tratamiento de diversas patologías. El primer IECA aprobado para su uso en los Estados Unidos fue el captopril en 1981, el cual se comenzó a utilizar para el tratamiento de la hipertensión refractaria y en dosis superiores al doble (8) de la actualmente aceptada como dosis máxima. (7) Ello llevó a una incidencia mayor de efectos adversos relacionados con la dosis.

¹ Residente de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario. Alumno de la Carrera de Posgrado de Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario - UNR. Coordinador de la sección "Análisis racional - De la literatura a la práctica cotidiana" del sitio web www.clinica-unr.org

² Instructor de Residentes de Clínica Médica y Terapéutica, Hospital Provincial del Centenario. Coordinador de la Carrera de Posgrado de Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario - UNR. Docente de Grado de la 1.ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario

Dado que inicialmente algunos efectos adversos fueron más notorios con captopril que con enalapril, en especial disgeusia y reacciones cutáneas como rash, (8) se llegó a teorizar que ello podría deberse a la presencia de un grupo sulfhidrilo en la molécula del primer fármaco. Revisiones posteriores subrayaron que la explicación a las diferencias encontradas podría residir, al menos en buena medida, en la comparación de dosis no equivalentes. (8, 9)

Si bien se acepta que los grupos sulfhidrilo, carboxilo y fosforilo que determinan las categorías en que se dividen los IECA pueden generar diferencias entre cada compuesto en particular, la importancia clínica de estas variaciones no se ha probado (5) y se desconoce si realmente existen.

EL PROBLEMA DE LA TOS: SU MAGNITUD

Curiosamente, la tos no se identificó inicialmente como un efecto adverso de los IECA. (8, 9, 13) Estudios post-marketing estimaron una incidencia aproximada del 1% al 3%. Se ha propuesto como explicación que la tos es un síntoma muy frecuente y que tradicionalmente no se relacionaba con el uso de drogas. (4, 13)

Así comenzó a notarse una discrepancia entre los datos comunicados y los observados en la práctica clínica. Uno de los primeros estudios cuyo objetivo fue determinar la incidencia de tos en pacientes que consumían IECA fue el realizado por Sebastian y colaboradores, (13) quienes compararon la presencia de tos en pacientes que recibían captopril *versus* enalapril y un grupo "control" tratado con hidroclorotiazida. La incidencia de tos fue del 19% en los tratados con un IECA, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; este porcentaje fue notoriamente mayor que el encontrado en los medicados con hidroclorotiazida, 9%. Los autores propusieron que el porcentaje hallado de tos, mucho mayor que el comunicado por esos años, podría deberse a que ellos preguntaron de manera específica por la presencia del síntoma, en lugar de esperar que el paciente lo refiriera espontáneamente.

Si bien la tos es un efecto adverso bien documentado de los IECA, resulta sumamente difícil estimar el riesgo de padecerla, ya que existe una amplia variación en la bibliografía, que oscila entre el 5% y casi el 40%. (2, 4-7, 10) La mayoría de los grandes estudios no consideraron la aparición de tos como punto final en sus resultados.

El mecanismo por el cual se produce la tos permanece incierto. Si bien se han propuesto varias teorías, hasta ahora ninguna ha logrado explicar de manera concluyente la aparición de este efecto indeseable. (6, 14, 15) Posiblemente, la acumulación de bradicininas, sustancia P y otros productos normalmente degradados por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) desencadenaría, o al menos facilitaría, la aparición de tos. Algunos autores plantean que estos fármacos sensibilizarían el reflejo de la tos, de modo que muchas veces no serían los propios fármacos los que producen directamente este efecto, sino que pondrían de mani-

fiesto otras causas de tos que hasta el momento no se habían expresado clínicamente. (4)

TOS POR IECA: ¿CUÁNDO SOSPECHARLA?

Debido a que no existen hallazgos físicos ni estudios complementarios que nos permitan el diagnóstico fehaciente de que la tos de un paciente se debe al consumo de un IECA, este proceso puede ser complejo. Por este motivo es fundamental sospechar esta posibilidad, para no someter inútilmente al paciente a exámenes y pruebas terapéuticas. Sin embargo, debe tenerse presente que esta entidad ocupa tan sólo un pequeño lugar entre las causas de tos crónica; (1-6, 16) las etiologías más frecuentes de ésta son el asma bronquial, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome de tos de las vías aéreas superiores, antiguamente denominado "goteo posnasal". Por lo tanto, si bien en general debe suspenderse el empleo de un IECA en pacientes bajo este régimen y que experimenten tos persistente, no deben dejar de considerarse aquellas otras etiologías más prevalentes como posible origen del cuadro. (16)

La tos debida al empleo de IECA es de tipo seca, no productiva, generalmente persistente y muchas veces se presenta junto con una sensación de picazón, cosquilleo o simplemente "desagradable" en la garganta. En ocasiones puede estar asociada con rinitis o con un cuadro de las vías aéreas superiores; se ha postulado que la rinitis por IECA es una entidad subdiagnosticada. (15) Se ha comunicado una incidencia mayor de tos en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca, (6) al igual que en mujeres, no fumadores, individuos con el genotipo II de la ECA y en personas asiáticas y de raza negra. (6, 14, 15) La intensidad de la tos es variable, por lo habitual leve a moderada, pero puede llegar a ser lo suficientemente grave como para obligar a discontinuar el tratamiento. Los informes respecto de este punto son contradictorios y es difícil precisar qué porcentaje de pacientes deben abandonar el tratamiento a causa de este efecto.

Reisin y Schneeweiss describieron en 1992 seis patrones de tos (17) asociados con el uso de IECA. De los pacientes estudiados, un número no despreciable experimentó una atenuación importante e incluso la desaparición completa de los síntomas en forma espontánea, sin tratamiento ni variaciones en las dosis recibidas; otro subgrupo desarrolló tos intermitente, con períodos libres de síntomas de 2 semanas a 3 meses. Los mismos autores y en el mismo año publicaron otra serie en la que más de la mitad de los participantes experimentaron la desaparición completa de sus síntomas con la persistencia del tratamiento. (18) Si bien no se han publicado estudios posteriores con este enfoque de mantener el tratamiento y observar la evolución de la tos, estimamos que podría ser interesante contar con mayor evidencia al respecto para la toma de decisiones en algunas situaciones especiales.

Clásicamente se ha postulado que la tos asociada con el uso de IECA es un "efecto de clase" de estas dro-

gas. Aunque existe acuerdo al respecto, no es posible establecer si todos los IECA tienen la misma capacidad de inducir tos. Mientras que algunos estudios y consensos (5, 13) establecen que no hay diferencias entre ellos, un trabajo recientemente publicado (19) cuyo objetivo fue comparar la incidencia de tos entre cilazapril, enalapril, perindopril e imidapril encontró diferencias entre ellos. Así, la incidencia de tos en los que recibían cualquiera de los dos primeros fármacos fue estadísticamente mayor que en los que recibían alguno de los últimos dos, es decir, perindopril e imidapril. Esta diferencia no pudo ser explicada por los autores. Un dato interesante es que los dos fármacos que más produjeron tos fueron también los que lograron un control mejor de los niveles de presión arterial. Estimamos que se necesitan más estudios para arribar a conclusiones al respecto.

El lapso transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la tos es muy variable, de modo que no permite arribar a conclusiones diagnósticas únicamente sobre la base de este dato. Este efecto puede aparecer tan pronto como a las horas de haber comenzado la toma del fármaco o demorar meses en manifestarse. (6, 10) En general, en la mayoría de los pacientes la tos aparece en el transcurso del primer año de tratamiento, (10) especialmente dentro de las primeras seis semanas. (19) Pese a ello, la guía de práctica clínica del American College of Chest Physicians (ACCP) (6) recomienda que, sin importar la relación temporal, se discontinúe el tratamiento con IECA en pacientes con tos crónica (grado de recomendación B). Según esta misma guía, la desaparición de la tos confirma el diagnóstico. Es esperable que esto ocurra 1 a 4 semanas después de suspendido el fármaco, si bien en pocos casos puede demorar incluso más de 3 meses. A pesar de esta recomendación de expertos, estimamos pertinente realizar algunas observaciones. Naranjo y colaboradores (20) desarrollaron una escala de probabilidad que constituye uno de los métodos más utilizados para evaluar la posibilidad de que un efecto adverso se deba a un fármaco determinado. La escala consta de diez puntos y permite estimar el grado de probabilidad de que la asociación sea causal. La aparición del efecto adverso luego de comenzar a recibir el fármaco y su reaparición al reiniciarse la droga (*rechallenge*) son los dos criterios más fuertes de dicha escala. Por otro lado, el trabajo de Tumanan-Mendoza (19) encontró que si se utilizaba como diagnóstico de certeza la desaparición de la tos al suspender la medicación y su reaparición al reintroducirla luego de un período libre de síntomas, la incidencia de este efecto colateral era significativamente menor que la que hubiera sido si se aceptaba como diagnóstico la sola desaparición de tos al suspender el fármaco. En otras palabras, un número no despreciable de pacientes que presentaron tos asociada con el uso de IECA, y que desapareció al detener el tratamiento, no volvieron a padecer el síntoma al reinstaurarse la droga. Además, la misma guía del ACCP recomienda, con un grado de evidencia A, que en pacientes que presentaron tos al recibir un

IECA y que tienen una indicación precisa de utilizar algún fármaco de esta familia podría realizarse un nuevo intento de administración del IECA.

Otras dos estrategias para reducir o mitigar la aparición de tos, que no son consideradas en la guía del ACCP, y sobre las cuales la bibliografía es escasa y controversial son, por un lado, disminuir la dosis del fármaco y, por otro, sustituirlo por algún otro de la misma familia. En cuanto a la primera, hay acuerdo general en que la tos no tiene relación directa con la dosis; (6-9) sin embargo, algunos autores han encontrado alguna mejoría con este accionar. (9, 14) Respecto de la sustitución del fármaco empleado por otro de la misma familia, creemos que se requieren estudios diseñados específicamente con estos fines antes de emitir una opinión fundada sobre esta estrategia.

EL PROBLEMA DEL ANGIOEDEMA

El angioedema es un tipo de edema localizado y auto-limitado, que no deja fovea, típicamente de desarrollo súbito y corta duración, que puede afectar la piel y las mucosas (21, 22) y suele asociarse con un área eritematosa extensa. (8) Puede afectar cualquier parte del cuerpo y en su grado de mayor gravedad compromete la vía aérea, un cuadro que pone en riesgo la vida. Sin embargo, muchos casos leves pasan inadvertidos incluso para los propios pacientes.

El mecanismo por el cual los IECA causan angioedema tampoco se conoce por completo, aunque se piensa que es el mismo por el que ocasionan tos. (15, 23) Un dato llamativo y hasta el momento inexplicado es que quienes desarrollan tos debido a estos fármacos tienen una tendencia menor a presentar angioedema y lo inverso también es válido. (15)

La frecuencia estimada de aparición de angioedema es muy baja. La mayoría de los autores consideran que se encuentra entre el 0,1% y el 0,2%. (7-10, 21) Sin embargo, Kostis y colaboradores encontraron en el estudio OCTAVE una incidencia de angioedema con enalapril considerablemente superior a la informada previamente, del 0,68%. (24, 25) Es de destacar que la detección de angioedema era uno de los objetivos del estudio, ya que se comparó la eficacia y la seguridad del enalapril contra el omapatrilat, un IECA "dual" (inhibe además las endopeptidasas neutras que degradan el péptido natriurético) que se encontraba en desarrollo. Si bien el omapatrilat fue superior al enalapril en descender la presión arterial, la incidencia de angioedema también fue mayor, más de 3 veces, por lo que el fármaco no llegó a comercializarse. (25)

Miller y colaboradores llevaron a cabo el mayor estudio sobre incidencia de angioedema causado por fármacos antihipertensivos hasta el momento. (22) En este trabajo, la incidencia estimada de angioedema en pacientes que comenzaron a utilizar un IECA fue del 0,197% por año de tratamiento, con un intervalo de confianza adecuadamente estrecho (0,171% a 0,218%). Los autores sostienen que 1 de cada 2.600 pacientes que

utilicen un IECA presentará un episodio de angioedema durante el primer mes de tratamiento y 1 de cada 1.000 lo hará durante el primer año. El riesgo de angioedema por IECA respecto de otros fármacos antihipertensivos fue 3,56 veces superior, sin bien este efecto adverso se presentó, aunque en forma excepcional, con todos los antihipertensivos empleados, incluidos los ARA II.

El trabajo de Miller y colaboradores tuvo sobre el estudio OCTAVE las ventajas de la inclusión de un número ampliamente superior de pacientes, de un seguimiento más prolongado y el haber investigado la presencia de angioedema con otros fármacos antihipertensivos. Por otra parte, al ser de diseño observacional y retrospectivo se incluyeron pacientes de mayor edad y múltiples comorbilidades que probablemente hubiesen sido rechazados en un protocolo, pero que se asemejan más a la práctica cotidiana. Como contrapartida y a causa de su diseño, es posible que algunos casos de angioedema leve o de presentación atípica hayan pasado inadvertidos, lo cual podría explicar las diferencias encontradas en las incidencias.

Tanto el estudio OCTAVE como el de Miller y colaboradores (22, 24) encontraron, como se aseveraba desde hace tiempo, (9) que no todos los pacientes tenían el mismo riesgo de sufrir un episodio de angioedema. Las personas de raza negra poseen el mayor riesgo, 3-4 veces más que las de otras razas. (22, 24) Las mujeres también tienen una probabilidad algo mayor que los hombres e, inexplicablemente, los pacientes diabéticos tienen menos riesgo que los que no padecen la enfermedad. Adicionalmente, en el OCTAVE se encontró que los pacientes tabaquistas, con enfermedad renal avanzada, los mayores de 65 años, aquellos con antecedentes de rash por drogas –distintas de los IECA– y con cuadros de alergia estacional exhibieron un riesgo mayor de angioedema. (24, 25) Estos datos no estuvieron disponibles en el trabajo de Miller y colaboradores, por lo cual no puede efectuarse una comparación. En este último estudio se encontró una incidencia mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. (22) Otros autores han informado que los que poseen el genotipo II de la ECA y los pacientes de origen asiático se encontrarían en mayor riesgo de sufrir angioedema. (15) Algo similar ocurriría con quienes padecen angioedema hereditario, una rara pero grave enfermedad que se caracteriza por el déficit de la proteína inhibidora de C1; (26) en estos pacientes se ha recomendado evitar el uso de IECA. (15)

El angioedema causado por IECA ocurre sin rash y urticaria significativos, al igual que el angioedema hereditario. Ambas etiologías ocasionan cuadros repetitivos que recurren aleatoriamente, lo que en ocasiones plantea el diagnóstico diferencial entre ellos. (21) Fisiopatológicamente comparten el hecho de que la bradicinina es uno de sus principales mediadores; (26) se ha teorizado que los pacientes que presentan angioedema por IECA podrían tener un déficit parcial del inhibidor de C1. Esto no se ha demostrado y en algunos trabajos se hallaron valores normales del inhibidor de C1 en los pacientes estudiados. (21)

El angioedema causado por IECA afecta típicamente la cara, los labios y la lengua. (10, 15, 21, 23, 25) Otras localizaciones cutáneas son menos frecuentes (21) y se infiere que en algunos casos las molestias epigástricas y abdominales podrían deberse a angioedema del tracto gastrointestinal. (21, 23) La aparición de angioedema no guarda relación con la dosis administrada. (9) Se considera un efecto de clase y no se ha demostrado que ocurra con una frecuencia mayor con algunos de los compuestos de la familia. El tiempo que media entre el comienzo del empleo de estos fármacos y el desarrollo de angioedema es otro de los aspectos que dificultan el diagnóstico. Si bien se describieron casos de angioedema que ocurren a los pocos minutos de haber ingerido la medicación, (25) habitualmente el pico de aparición es en las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento. (9, 10, 21-25) Luego de este período, la incidencia de angioedema disminuye notoriamente, (25) pero el riesgo continúa casi por tiempo indefinido. (6) Cicardi y colaboradores, en una revisión, describieron su aparición hasta 13 años después de haber comenzado el tratamiento. (21) En este trabajo, el tiempo medio de aparición de los síntomas fue de 12 meses luego de iniciado el consumo y, llamativamente, la medicación se mantuvo en promedio un año luego del primer episodio de angioedema. Esto entraña un riesgo considerable, ya que continuar utilizando los fármacos después del primer episodio de angioedema predispone no sólo a que el cuadro recurra, sino también a que sea más grave. (21)

Luego de la suspensión del tratamiento con IECA, el cuadro suele revertirse espontáneamente en cuestión de días; sin embargo, algunos trabajos mencionan que incluso podría perdurar meses. (10) Si bien esta eventualidad es posible, sería adecuado excluir otras posibles etiologías que puedan estar originando o perpetuando el angioedema. En el trabajo de Cicardi y colaboradores, 8 pacientes que presentaron angioedema relacionado con el empleo de IECA no experimentaron mejoría al suspender la medicación; en 6 de ellos pudo establecerse que la causa de angioedema había sido distinta de la postulada inicialmente. (21)

PREVENCIÓN Y MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Se han ensayado diversos tratamientos para disminuir o abolir la tos originada por IECA. (6, 27) En general, los trabajos que hallaron resultados positivos incluyeron pocos pacientes y se realizaron durante períodos breves. En cambio, los estudios de mayores dimensiones no han demostrado respuestas uniformemente favorables. Debido a esto, en la actualidad, el único tratamiento efectivo para eliminar la tos es la suspensión del fármaco. (1, 6) En caso de que no se pueda suspender la medicación, se podría intentar alguno de los tratamientos ensayados: cromoglicato de sodio, teofilina, sulindac, indometacina, amlodipina, nifedipina, picotamida o sulfato ferroso. Si bien estos tratamientos se mencionan en guías internacionales, (1, 6) el resultado a largo plazo es incierto, especialmente en lo que a su seguridad se refiere. (28)

En realidad, parecería más razonable la sustitución de estas drogas por algún antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II).

Tampoco existe un tratamiento específico para el angioedema ocasionado por IECA y, de hecho, se ha comunicado que la respuesta al tratamiento habitual es escasa. (13) Afortunadamente, la mayoría de los casos son leves y no suele ser necesario tratamiento alguno. En el estudio OCTAVE, de los 12.557 pacientes que recibieron enalapril sólo 86 desarrollaron angioedema; de éstos, 44 no recibieron tratamiento y a otros 22 sólo se les indicó antihistamínicos. En este trabajo, un solo paciente requirió la administración de adrenalina y ninguno falleció.

A modo de resumen, en la Tabla 1 se presenta una comparación de los efectos adversos.

ARA II COMO ALTERNATIVA A LOS IECA: ¿SON ÚTILES Y SEGUROS?

Pese a que teóricamente los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deberían causar tos al no inhibir la ECA y no provocar el consecuente aumento de bradicinina y otros mediadores, como la sustancia P, (6, 15) los estudios y la experiencia clínica han demostrado lo contrario. (6, 15, 29) Aún más, algunos estudios

estiman que la tos es la principal causa de abandono de los ARA II. (29) Esto llevó a que se planteara la validez de sustituir un IECA por un ARA II. Algunos estudios demostraron que si bien los ARA II pueden ocasionar tos, la incidencia de este efecto adverso es similar a la que se observa con el uso de tiazidas o de placebo y significativamente menor que la causada por los IECA. (15) También se observó la aparición de angioedema en pacientes medicados con un ARA II y muchos de ellos tenían el antecedente de haber presentado un cuadro similar con el empleo de IECA. Esto plantea incertidumbre acerca de la seguridad de utilizar ARA II en pacientes que desarrollaron angioedema con un IECA. De hecho, algunos autores llegaron a postular que posiblemente debían evitarse. (30) Sin embargo, debe considerarse que esta evidencia proviene de comunicaciones de casos y no de estudios diseñados con el fin de esclarecer esta cuestión. En el trabajo de Cicardi y colaboradores, (21) de 26 pacientes que desarrollaron angioedema con el empleo de IECA sólo 2 (8%) lo desarrollaron con un ARA II. Esto demuestra que si bien la reacción cruzada es posible, el porcentaje hallado no parece clínicamente suficiente para desaconsejar el empleo de estas drogas en atención, principalmente, a sus importantes beneficios.

Tabla 1. Resumen y comparación de efectos adversos

	Tos	Angioedema
Relación con la dosis	No	No
Frecuencia	5% a 40%	0,1% a 0,68%
Efecto de clase	Sí; posibles diferencias entre ellos ¹	Sí
Características	Seca, no productiva Asociada con picazón, cosquilleo o sensación "desagradable" en la garganta	Súbito, corta duración. No deja fóvea Asociado con área eritematosa. Sin rash ni urticaria significativos
Localización	---	Cara, labios, lengua; es posible en cualquier lugar del cuerpo
Tipo	Clásicamente persistente; también autolimitada o intermitente ²	Puede presentarse atípicamente (molestias abdominales)
Cuadros asociados	Rinitis y/o CVAS	No
Intensidad	Leve a moderada; puede ser grave	Mayoritariamente leves; empeora con la recurrencia
Inicio	Primer año de tratamiento, en especial las primeras 6 semanas. Rango máximo: horas-años	Primer año de tratamiento, en especial las primeras 4-6 semanas. Rango máximo: minutos-años
Recurrencia	Posible. No hay riesgos con esto y algunos lo recomiendan como diagnóstico de certeza	Generalmente; los cuadros suelen empeorar con el tiempo
Desaparición	Habitualmente en 1-4 semanas, a veces más de 3 meses	Habitualmente en días; excepcionalmente perdura por meses
Diagnóstico	Clínico; algunos plantean la reintroducción (<i>rechallenge</i>)	Clínico
Mayor riesgo	Raza negra (el mayor riesgo), asiáticos, genotipo II de la ECA, mujeres	
Tratamiento	Suspensión de la droga. Respuesta a otros tratamientos no uniforme (véase el texto)	Autolimitado; suspensión de la droga; a veces antihistamínicos, eventualmente adrenalina
Observaciones	La intensidad muchas veces disminuye con el mantenimiento del tratamiento	Casos más leves pueden pasar inadvertidos, incluso para los pacientes

¹ Véase el texto para más explicación, también cita 19.

² Véase el texto para más explicación, también citas 17 y 18.

CVAS: Cuadro de las vías aéreas superiores.

En definitiva, y más allá de lo planteado por algunos expertos, distintos trabajos que compararon los ARA II con los IECA tanto en hipertensión arterial como en insuficiencia cardíaca, y que fracasaron en demostrar que los primeros aventajaban a los segundos en los puntos finales duros fijados, concluyeron que estas drogas presentaban una incidencia menor de efectos adversos. (31-36) Por lo tanto, y atendiendo a que ambas familias presentan beneficios adicionales (37) similares que exceden su acción hipotensora, e incluso son parcialmente independientes de ella, los ARA II deberían considerarse como alternativas de primera línea frente a la imposibilidad de emplear un IECA.

CONCLUSIONES

Los IECA son drogas bien toleradas; sin embargo, su uso masivo provoca que incluso efectos adversos poco frecuentes tengan una relevancia clínica importante. Por el mismo motivo, debemos ser cautos al evaluar a un paciente que posiblemente presenta un efecto adverso por ellas; no hacerlo, o llevar a cabo este proceso sin la actitud crítica que merece, puede privarlo de recibir una droga eficaz, segura y de bajo costo. Así, debemos evitar la tentación de simplificar nuestro análisis atribuyendo siempre un síntoma o un cuadro a la medicación o, por el contrario, negando deliberadamente que ésta pueda ser la causa.

La reintroducción de un IECA cuando se supone que éste ha sido la causa de tos de un paciente ha demostrado que es un procedimiento seguro, (1, 5, 6) que no genera un incremento en la incidencia de ninguno de sus efectos adversos, ni siquiera de angioedema y que, por el contrario, podría ser una forma de no sobrediagnosticar esta asociación. Aun así, en la práctica diaria y en varias recomendaciones de expertos no se utiliza la estrategia de desafío con la droga una vez que ésta se identificó como causa probable de la tos y que el cuadro se resolvió con su suspensión, sino que habitualmente se reemplaza por otro fármaco. Así, por un lado, la posibilidad de perder un fármaco seguro y económico, con sobradas evidencias de su efectividad, por la decisión de una suspensión apresurada e injustificada, se contrapone, por otra parte, con el escenario de convertir una entidad generalmente asintomática, como es la hipertensión arterial, en una afección sintomática por efecto colateral del tratamiento. Esto, sumado al tiempo desperdiciado entre la suspensión de la droga, la detección de desaparición de la tos y la reintroducción del fármaco, con posibilidades reales de recurrencia del síntoma, atenta contra la adherencia del paciente al tratamiento y, consecuentemente, con las posibilidades de alcanzar las metas de presión arterial, principal objetivo del tratamiento.

Debemos estar atentos al hecho de que algunos trabajos han encontrado que la tos desaparecía en forma espontánea cuando el tratamiento se mantenía. Esto debe tenerse en cuenta, especialmente cuando el cuadro es leve y no afecta la calidad de vida del paciente.

En estos casos, explicarle la benignidad del síntoma y la posibilidad concreta de su desaparición espontánea quizá sea la alternativa inicial más recomendable.

Queda abierto el interrogante, a raíz del reciente estudio de Tumanan-Mendoza (16) acerca de si todos los IECA causan tos con la misma frecuencia y qué relación tiene esto con el logro de las metas de presión arterial.

Resta también dilucidar si el conocimiento por parte del paciente de la posibilidad de que estas drogas ocasionen tos ejerce alguna influencia, tanto positiva como negativa, en su desarrollo. Si bien no hemos encontrado bibliografía al respecto, hay evidencia creciente de que esto podría desempeñar algún papel, especialmente en subgrupos específicos de pacientes. El “**condicionamiento sintomático**”, es decir, la aparición de efectos adversos ya padecidos al administrar un placebo cuando el paciente cree que se le está administrando nuevamente la droga que le ocasionó dichos trastornos, se encuentra bien documentado en la bibliografía. (38)

En cuanto al angioedema, si bien se trata de un efecto adverso poco frecuente, se debe indagar positivamente respecto de su presencia. En el estudio SOLVD, esta estrategia incrementó 10 veces su detección respecto de la referencia espontánea de los síntomas por parte de los pacientes. (25) Esto jerarquiza la necesidad de adoptar esta actitud casi de rutina. Mientras que el angioedema visceral, de presentación infrecuente, podría originar en algunos casos síntomas gastrointestinales, no hay datos concluyentes respecto de su incidencia de forma independiente del angioedema en otras localizaciones, ni qué conducta debería adoptarse en ese caso. Por último, debe recordarse que este peligroso efecto adverso puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, sin importar el tiempo transcurrido.

Conocer en profundidad las drogas que utilizamos a diario no es tarea sencilla; sin embargo, es la única alternativa para no caer en la inercia profesional que amenaza con sustituir el razonamiento y el juicio clínico por el automatismo de la “costumbre”.

SUMMARY

Cough and Angioedema in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Are They Always Attributable to Medication?

Cough is very frequent in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs); patients develop dry cough, frequently associated with sore and itchy throat. A causal relationship between ACEI and cough is not always present. Causality is established if cough disappears after the drug is withdrawn and reappears when it is re-administered (dechallenge - rechallenge). This method does not carry any risk and reduces the overdiagnosis of this association; however, it is not widely accepted and few experts do not recommend it. On the other hand, some studies have reported that cough might disappear despite continuing treatment.

ACEI-induced angioedema is the most severe adverse effect. Typically, it involves the face, lips and tongue. Most cases are not severe and do not require treatment. However,

recurrences may occur if angioedema is not detected, increasing the severity of the reaction.

The goal of this review is to analyze the most relevant adverse effects of this important family of drugs.

Key words > Hypertension - Cough - Angioedema - Treatment

BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-23S.
2. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-74.
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
4. Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003;58:901-7.
5. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1454-70.
6. Dicipingaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:169S-173S.
7. Bicket DP. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician* 2002;66:461-8.
8. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf* 1992;7:14-31.
9. Alderman CP. Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1996;30:55-61.
10. Lombardi C, Crivellaro M, Dama A, Senna G, Gargioni S, Pas-salacqua G. Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors?: a questionnaire survey in different medical categories. *Chest* 2005;128:976-9.
11. Ratnapalan S, Koren G. Taking ACE inhibitors during pregnancy. Is it safe? *Can Fam Physician* 2002;48:1047-9.
12. Ray JG, Vermeulen MJ, Koren G. Taking ACE inhibitors during early pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician* 2007;53:1439-40.
13. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991;99:36-9.
14. Mukae S, Aoki S, Itoh S, Iwata T, Ueda H, Katagiri T. Brady-kinin (B)2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension* 2000;36:127-31.
15. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:267-70.
16. McGarvey LP, Polley L, MacMahon J. Common causes and current guidelines. *Chron Respir Dis* 2007;4:215-23.
17. Reisin L, Schneeweiss A. Spontaneous disappearance of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors (captopril or enalapril). *Am J Cardiol* 1992;70:398-9.
18. Reisin L, Schneeweiss A. Complete spontaneous remission of cough induced by ACE inhibitors during chronic therapy in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1992;6:333-5.
19. Tumanan-Mendoza BA, Dans AL, Villacin LL, Mendoza VL, Rellama-Black S, Bartolome M, et al. Dechallenge and rechallenge method showed different incidences of cough among four ACE-Is. *J Clin Epidemiol* 2007;60:547-53. Epub 2006 Oct 25.
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
21. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
22. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lil-lienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angio-tensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008;51:1624-30. Epub 2008 Apr 14.
23. Weber MA, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema: estimating the risk. *Hypertension* 2008;51:1465-7. Epub 2008 Apr 14.
24. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapa-trilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-11.
25. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
26. Reshef A, Leibovich I, Goren A. Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. *Isr Med Assoc J* 2008;10:850-5.
27. Lee SC, Park SW, Kim DK, Lee SH, Hong KP. Iron supplementa-tion inhibits cough associated with ACE inhibitors. *Hypertension* 2001;38:166-70.
28. Lev I, Rian AJ. Iron supplementation in ACE inhibition as a treat-ment for cough: is it really inoffensive? *Hypertension* 2001;38:E38-8.
29. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:111-4.
30. Fuchs SA, Koopmans RP, Guchelaar HJ, Brodie-Meijer CC, Mey-boom RH. Are angiotensin II receptor antagonists safe in patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema? *Hypertension* 2001;37:E1.
31. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction. The OPTIMAAL trial design. *Am J Cardiol* 1999;83:477-81.
32. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
33. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in pa-tients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
34. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
35. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Cop-land I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
36. Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S132-5.
37. García Zamora S, Parodi R. Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias. *Rev Méd Rosario* 2008;74:135-47.
38. Grosse A, Coviello A. El fenómeno placebo en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial - Sociedad Argentina de Cardiología*. 2004;5.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Prof. Dr. Alcides A. Greca, al Prof. Dr. Alfredo Rovere y a la traductora Andrea V. García Zamora por su desinteresada colaboración.