



**Programa de Doctorado en Medicina Clínica**

**REACCIONES ADVERSAS CAUSADAS POR FÁRMACOS ACTIVOS  
EN EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA:  
DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO SÍNDROME**

**Tesis Doctoral presentada por**

**ANA MARGARITA MONTORO DE FRANCISCO**

**Directores:**

**DR. MELCHOR ÁLVAREZ DE MON SOTO**

**DRA. AMELIA GARCÍA LUQUE**

**Alcalá de Henares, 2016**

---



*A mi familia.*



## Agradecimientos

*Esta tesis doctoral se ha realizado en el Servicio de Alergología del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla;" quiero agradecer a la Dirección del Hospital y a los Jefes de los Servicios la posibilidad que me han dado para poder llevar a cabo este trabajo desde el año 2009.*

*A la Doctora Amelia García Luque del Servicio de Farmacología Clínica por su orientación, apoyo, ánimo y ayuda desde los momentos preliminares hasta las correcciones del manuscrito. Destacar su afán de superación contagioso y sobre todo su accesibilidad y calor humano.*

*A todos los miembros del Servicio de Alergología, especialmente al Doctor José María Mateos Galván, con quién coincidí en los dos primeros años mi formación como especialista en Alergología por su espíritu crítico y capacidad de análisis.*

*A los médicos internos residentes que he tutorizado desde 2009 por su buena actitud y colaboración.*

*A la Doctora María Rubio Sotés, Jefa de Servicio de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por su impagable ejemplo y sus consejos durante mis años de formación.*

*A las enfermeras del Servicio de Alergología: Esperanza, Paloma, Teresa y Beatriz por su colaboración desinteresada.*

*A todos los pacientes que han participado en este trabajo por su buena disposición y constancia en su colaboración.*

*A mis padres, porque sin ellos no habría logrado ninguna de las metas que me propuse y no sería lo que soy hoy.*

*A mis hijos Ana, Fernando, Roberto y Clara por ser capaces de prescindir de mi durante tantas horas de dedicación a mis pacientes.*

*Y en especial a mi marido Fernando, por su inestimable colaboración y ayuda. Por su admirable capacidad de trabajo que logró alentarme en los momentos difíciles durante la realización de esta tesis.*



# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	i
LISTA DE TABLAS .....	v
LISTA DE FIGURAS .....	viii
1. <u>INTRODUCCIÓN</u> .....	1
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y CRONOLOGÍA.....	3
CAPÍTULO 2: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA .....	6
CAPÍTULO 3: FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA .....	12
CAPÍTULO 4: REACCIONES ADVERSAS CAUSADAS POR MEDICAMENTOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA .....	22
2. <u>PLANTEAMIENTO</u> .....	97
3. <u>PACIENTES Y MÉTODO</u> .....	101
4. <u>RESULTADOS</u> .....	117
5. <u>DISCUSIÓN</u> .....	167
6. <u>RESUMEN</u> .....	197
7. <u>CONCLUSIONES</u> .....	203
8. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> .....	207

## ANEXOS

ANEXO 1: FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

ANEXO 2: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS PRODUCIDAS POR LOS FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOOSTERONA

ANEXO 3: USO DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

ANEXO 4: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS CRD



## ABREVIATURAS

AAS: Ácido Acetil Salicílico

A  $\beta$ : Proteína neurotóxica amiloid  $\beta$

AEH: Angioedema Hereditario

AEA: Angioedema Adquirido

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AGT: Angiotensinógeno

AINE: Anti-Inflamatorio No Esteroideo

Aminoácidos:

Ala: Alanina

Arg: Argirina

Asn: Asparagina

Asp: Ácido aspártico

Cys: Cisteína

Gln: Glutamina

Glu: Ácido glutámico

Gly: Glicina

His: Histidina

Ile: Isoleucina

Leu: Leucina

Lys: Lisina

Met: Meteonina

Phe: Fenilalanina

Pro: Prolina

Ser: Serina

Thr: Treonina

Trp: Triptófano

Tyr: Tirosina

Val: Valina

APP: Amino-Peptidasa P

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

AT-1: Receptor de la Angiotensina II 1

AT-2: Receptor de la Angiotensina II 2

ATC: Clasificación Anatómica Terapéutica química

BK: Bradiquinina

BPC: Buena Práctica Clínica

BPF: Factor Potenciador de Bradiquinina

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

Cox-2: Ciclo-oxigenasa 2

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CS: Centro de Salud

CTCL: Linfoma cutáneo de Células T

CTD: Costes Totales por Dosis Diaria Definida

C1IHN: Inhibidor del Componente del Complemento 1

D: Delección

DDD: Dosis Diaria Definida

DHD: Dosis Diaria Definida Habitante y Día

DHR: Reacciones de Hipersensibilidad causadas por Fármacos (inglés)

DM: Diabetes Melitus

DRESS: Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

ECP: Proteína Catiónica del Eosinófilo

EFM: Exantema Fijo Medicamentoso

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FASRAA: Fármacos Activos en el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Fc R1: Fracción c del receptor 1 de alta afinidad de mastocitos y basófilos

GMPc: Guanocin Monofosfato cíclico

HLA: Locus del Antígeno de Histocompatibilidad

HMWK: cininógeno de masa molecular elevada

HTA: Hipertensión Arterial

I: Inserción

IC: Insuficiencia Cardíaca

ID: Intradermo Reacción

IDR: Inhibidores Directos de Renina

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IFN: Interferón

Ig: Inmunoglobulinas (A, M, G, E)

IL: Interleucina

IMAO: Inhibidores de la Mono-Amino Oxidasa

IR: Insuficiencia Renal

kDa: kilo Daltons

HLA: Histocompatibility locus antigen (Locus del antígeno de histocompatibilidad)

LECS: Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo

LECC: Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico

LEIF: Lupus Eritematoso Inducido por Fármacos

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MHC: Major Histocompatibility Complex (Complejo principal de histocompatibilidad)

MPE: Exantema Maculo-Papuloso

NK<sub>1</sub>: Receptor de Neuro Kinina <sub>1</sub> de la sustancia P

OATP: Polipéptido de Transporte de los Aniones Orgánicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAI-1: Factor Activador del Plasminógeno 1

PEAG: Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada

PG: Prostaglandina

pH: potencial Hidrógeno

RAM: Reacción Adversa con Medicamentos

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia

SJS: Síndrome de Stevens Johnson

SP: Sustancia P

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TEN: Necrosis Epidérmica Tóxica (inglés)

VEGF: Factor de crecimiento Endotelial Vascular

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

---

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1-1: Efectos de la Estimulación del Receptor AT-1 .....	8
Tabla 1-2: Situaciones Clínicas con Indicación Preferente para el Uso de IECA y ARAlI en Pacientes Hipertensos .....	15
Tabla 1-3: Clasificación de las RAM según su Frecuencia de Aparición .....	23
Tabla 1-4: Clasificación Inmunológica de las DHR.....	25
Tabla 1-5: Texto Íntegro de la Guía de Prescripción Terapéutica sobre los Efectos Adversos de los IECA y ARA II .....	28
Tabla 1-6: Efectos Adversos de los IDR según el Medimecum .....	28
Tabla 1-7: Ficha Técnica del Rasilez ®.....	28
Tabla 1-8: Estudio de Pacientes Ingresados con Procesos Agudos Alergológicos .....	33
Tabla 1-9: Estudio de Pacientes Ingresados con Angioedema .....	35
Tabla 1-10: RAM Cutáneas.....	43
Tabla 1-11: Clasificación de la Rinitis .....	63
Tabla 1-12: Clasificación Etiológica de la Rinitis .....	64
Tabla 1-13: Fármacos Relacionados con la Rinitis Inducida .....	66
Tabla 3-1: Población Asignada al HCD por Centros de Salud.....	112
Tabla 4-1: Procedencia de la Derivación de los Pacientes con Sospecha de RAM... ..	120
Tabla 4-2: Indicaciones de Uso de FASRAA.....	124
Tabla 4-3: Patología Previa a la Sospecha de RAM .....	125
Tabla 4-4: Circunstancias Concomitantes con las Sospechas de RAM .....	125
Tabla 4-5: Número de Pacientes que Presentan Sucesivas Sospechas de RAM .....	126
Tabla 4-6: Número Total de RAM Estudiadas y Sexo de los Pacientes .....	126
Tabla 4-7: Tipos de Sospechas de RAM y sus Frecuencias .....	126
Tabla 4-8: Formas de Presentación del Síndrome FASRAA .....	128
Tabla 4-9: Tos Inducida por FASRAA.....	128

---

Tabla 4-10: Frecuencia de Prurito en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	129
Tabla 4-11: Frecuencia y Localización del Angioedema en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	129
Tabla 4-12: Frecuencia de Rinitis en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	130
Tabla 4-13: Frecuencia de Conjuntivitis en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	130
Tabla 4-14: Frecuencia y Descripciones de las Patologías Cutáneas en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	131
Tabla 4-15: Frecuencia de Presentación de Anafilaxia en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	131
Tabla 4-16: Frecuencia de Presentación de Patología Digestiva en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	132
Tabla 4-17: Frecuencia de las Manifestaciones Bucofaríngeas en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	132
Tabla 4-18: Frecuencia de Patología Respiratoria en Cada Una de las Sucesivas RAM.....	132
Tabla 4-19: Riesgo en Función del Sexo.....	133
Tabla 4-20: Grupos Farmacológicos Implicados en las RAM.....	136
Tabla 4-21: Descripción de los Fármacos Pertenecientes al Grupo de los IECA en las Sucesivas RAM.....	137
Tabla 4-22: Descripción de los Fármacos Pertenecientes al Grupo de los ARA II en las Sucesivas RAM.....	138
Tabla 4-23: RAM Inducidas por IDR Aliskireno.....	138
Tabla 4-24: Sucesivas RAM en las que se Emplea el Mismo Fármaco.....	140
Tabla 4-25: Cambios Terapéuticos que Producen Nuevas Sospechas de RAM.....	140
Tabla 4-26: Mediana del Tiempo de Latencia en Meses para los Diferentes Fármacos.....	146
Tabla 4-27: Resumen de Datos Sobre la Duración de las Sucesivas RAM en la Serie de Casos en Estudio (Meses).....	148
Tabla 4-28: Tests Cutáneos Positivos.....	154
Tabla 4-29: Pruebas Epicutáneas Positivas.....	154

---

Tabla 4-30: Pacientes, Visitas a Urgencias y Fármaco Sospechoso.....	161
Tabla 4-31: Características y Fármacos Implicados en las Sospechas de RAM que Requieren Asistencia Urgente.....	161
Tabla 4-32: Resumen de los Porcentajes de Pacientes Ingresados como Consecuencia de Sospecha de RAM Inducida por FASRAA .....	162
Tabla 4-33: Pacientes, Ingresos Hospitalarios y Fármaco Sospechoso .....	163
Tabla 4-34: RAM Motivo de Ingreso y Fármacos Implicados en las Mismas .....	163
Tabla 4-35: Sospechas de RAM Graves .....	165
Tabla 5-1: Porcentajes de RAM y de Consumo de los Principales FASRAA.....	192

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1: <i>Bothropoides jararaca</i> .....	3
Figura 1-2: Cronograma antihipertensivos: comercialización y descripción de efectos adversos.....	4
Figura 1-3: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	6
Figura 1-4: ECA somática.....	10
Figura 1-5: ECA testicular.....	10
Figura 1-6: ECA plasmática.....	11
Figura 1-7: Bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona.....	13
Figura 1-8. Utilización de antihipertensivos medidos en DHD en España (2006).....	18
Figura 1-9: Evolución del consumo de FASRAA medido en DHD. Fuente: farm@drid.....	19
Figura 1-10: Perfil de utilización por principio activo (% DHD) tanto en mono-fármaco como asociaciones en 2009. Fuente: farm@drid.....	19
Figura 1-11- Coste anual del tratamiento con IECA Y ARA II para las dosis de mantenimiento de la HTA.....	20
Figura 1-12- Coste anual de tratamiento de IECA y ARA II en insuficiencia cardíaca.....	20
Figura 1-13: Clasificación clínica de las DHR.....	24
Figura 1-14: Orígenes del angioedema (adaptado de [15]).....	38
Figura 1-15: Metabolismo de la bradikinina (BK) y la SP [139].....	39
Figura 1-16: Molécula de icatibant.....	42
Figura 1-17: Grupo sulfhidrido Tiol o mercapto.....	48
Figura 1-18: Patofisiología de la tos producida por IECA [249].....	57
Figura 1-19: Algoritmo de tratamiento de la tos crónica [265].....	59
Figura 4-1: Diagrama de flujo muestra seleccionada y población de estudio.....	119

---

Figura 4-2: Porcentajes de procedencia de las derivaciones .....	120
Figura 4-3: Edad de los pacientes que componen la muestra (años).....	121
Figura 4-4: Relación edad y sexo de los pacientes .....	121
Figura 4-5: Edad en años y distribución por sexos.....	122
Figura 4.6: Origen étnico de los pacientes de la serie en estudio .....	123
Figura 4-7: Relación entre la edad y la atopía.....	124
Figura 4-8: Tipos de sospechas de RAM (frecuencias).....	133
Figura 4-9: Edad en los principales grupos de sospechas de RAM.....	134
Figura 4-10: Fármacos sospechosos de causar la primera RAM .....	135
Figura 4-11: Fármacos sospechosos de causar la segunda RAM.....	135
Figura 4-12: Fármacos sospechosos de causar la tercera RAM .....	135
Figura 4-13: Fármacos sospechosos de causar la cuarta RAM .....	136
Figura 4-14: Fármacos sospechosos de causar la quinta RAM .....	136
Figura 4-15: Porcentajes de los distintos IECA implicados en la serie de estudio .....	137
Figura 4-16: Porcentajes de los distintos ARA II implicados en la serie .....	138
Figura 4-17: Porcentajes de RAM causadas por los diferentes grupos farmacológicos.....	139
Figura 4-18: Duración del tratamiento en los diferentes grupos de RAM.....	141
Figura 4-19: Tiempo de duración del tratamiento para cada uno de los fármacos sospechosos de causar la primera RAM.....	142
Figura 4-20: Duración del tratamiento en los grupos farmacológicos .....	142
Figura 4-21: Duración del tratamiento en los fármacos enalapril y valsartan.....	143
Figura 4-22: Tiempo de latencia en función de padecer atopía. ....	144
Figura 4-23: Tiempo de latencia en función del tipo de RAM .....	145
Figura 4-24: Tiempo de latencia en los diferentes grupos farmacológicos IECA y ARA II .....	145
Figura 4-25: Tiempo de latencia para enalapril y valsartan .....	146

Figura 4-26: Tiempo de latencia para cada uno de los fármacos implicados en la RAM .....	147
Figura 4-27: Duración de la sospecha de RAM en función de la edad categorizada .	148
Figura 4-28: Duración de las RAM en los principales grupos .....	149
Figura 4-29: Duración de la RAM según los servicios de procedencia .....	150
Figura 4-30: Duración de la RAM en función del grupo farmacológico .....	150
Figura 4-31: Duración de la RAM en función del fármaco enalapril y valsartan.....	151
Figura 4-32: Duración de la sospecha de RAM en función del fármaco implicado ....	151
Figura 4-33: Distribución por sexo de los pacientes con antecedente de estudio de hipersensibilidad a medicamentos .....	152
Figura 4-34: Distribución por grupos de edad de los pacientes sometidos a estudio de alergia a medicamentos.....	153
Figura 4-35: Distribución en función de presentar atopia de los pacientes sometidos a estudio de hipersensibilidad a fármacos .....	153
Figura 4-36: Frecuencia de distribución de los valores la IgE sérica total .....	155
Figura 4-37: Niveles de IgE sérica en función de la atopia del paciente.....	155
Figura 4-38: Niveles séricos de IgE total en los diferentes grupos de RAM .....	156
Figura 4-39: Distribución de concentraciones de IgE específica frente Anisakis simplex .....	157
Figura 4-40: Niveles de IgE específica frente a Anisakis simplex en los diferentes grupos de RAM .....	157
Figura 4-41: Distribución de la concentración de ECP .....	158
Figura 4-42: Niveles séricos de ECP en los diferentes grupos de RAM .....	159
Figura 4-43: Histograma de frecuencias de asistencia a urgencias de los 300 pacientes que componen la serie en estudio. ....	159
Figura 4-44: Episodios de RAM que precisan asistencia urgente y fármaco causante. ....	160
Figura 4-45: Fármacos sospechosos de causar los sucesivos episodios urgentes ...	160
Figura 4-46: Fármacos involucrados en los ingresos hospitalarios .....	162
Figura 5-1: Características temporales de RAM estudiadas.....	182

---

# 1. Introducción

---

## Capítulo 1

### Antecedentes históricos y cronología

Las sustancias producidas por diversos animales terrestres (serpientes, escorpiones, arañas, lagartos, abejas) y marinos (pulpo, peces y caracolas) se inoculan con colmillos y agujones, y les convierten en los asesinos más eficientes de la naturaleza. Paradójicamente, las características que hacen que el veneno sea una sustancia letal son las mismas que permiten emplearlo como terapia médica. Los componentes activos (péptidos y proteínas) que actúan como toxinas y enzimas afectando a unas estructuras concretas de nuestro organismo, actúan del mismo modo que lo hacen la mayoría de los fármacos.

Los tratamientos basados en las toxinas no son nuevos. Aparecen recogidos en textos sánscritos del siglo II y, en torno a 67 a.C., el rey Mitridates VI del Ponto recibió tratamiento en sus heridas con veneno de *Vipera ursinii* (víbora de Orsini), que actualmente se exporta como fármaco procedente de Azerbaiyán. Las medicinas tradicionales china e india emplean el veneno de *Ophiophagus hannah* (cobra) como analgésico, que se introduce en Occidente en el siglo XIX. En 1960, Reid empleó una toxina ancrod, anticoagulante, procedente de *Agkistrodon rhodostoma* (víbora malaya), como tratamiento para la trombosis venosa profunda. En 1968 se comercializa el *arvin*, anticoagulante basado en esa toxina, que en la actualidad ha sido reemplazado por *viprinex* procedente del veneno de víbora. El veneno de *Dendroaspis polylepis* (mamba negra) tiene unas potentísimas propiedades analgésicas. Y del veneno de otras serpientes, como la *Dendroaspis angusticeps* (mamba verde oriental), se ha sintetizado un agonista del receptor del péptido natriurético B la cenderitida, empleada como antihipertensivo [1].



Figura 1-1: *Bothropoides jararaca*.

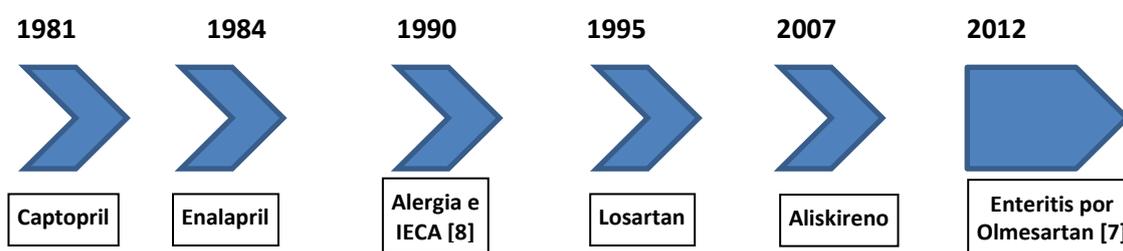
La *Bothropoides jararaca* (yará o víbora lanceolada) es una especie de serpiente venenosa de la subfamilia Crotalinae endémica de Brasil, Paraguay y Argentina (Figura 1-1). El nombre científico de la especie deriva del tupí *yará* y *ca*:

"gran serpiente." [2]. Dentro de su región geográfica causa un importante problema sanitario por las mordeduras [3].

Los síntomas típicos producidos por el veneno de esta serpiente incluyen tumefacción local, petequias, hematomas, y ampollas de la zona afectada, sangrado espontáneo sistémico de las mucosas, de la piel, hemorragia conjuntival y alteraciones de la coagulación. Los síntomas sistémicos pueden ser potencialmente letales por causar hipotensión, shock y fallo renal [4].

A partir del veneno extraído de la yarará se desarrolla una serie de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), empleados para tratar la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca. Se observa que los jornaleros tupí de las plantaciones de bananeros brasileños padecían bajadas bruscas de la tensión arterial tras la mordedura de estas serpientes. En los años setenta se comienzan las investigaciones y se comercializa desde 1981.

Este primer fármaco es el captopril, derivado de un teprótido del veneno de esta especie, cuyos ensayos clínicos comienzan en 1975. Posteriormente se desarrollaron enalapril (1984) y una serie de hasta dieciséis IECA. Intentando minimizar las reacciones adversas producidas por estos fármacos, se desarrolló un nuevo grupo farmacológico, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), cuyo primer fármaco, el losartan, se comercializó en 1995. Actualmente, decenas de millones de pacientes consumen este tipo de fármacos en todo el mundo.



**Figura 1-2: Cronograma antihipertensivos: comercialización y descripción de efectos adversos.**

Durante los treinta y cinco años (Figura 1-2) de uso de estos medicamentos se han publicado numerosos documentos que recogen su indudable utilidad en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, destacando la hipertensión arterial, dado el efecto diana de este tipo de fármacos en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona. En paralelo se describieron sus efectos cardioprotectores y renoprotectores [5]. Junto con estos efectos beneficiosos y, prácticamente desde el mismo año de su comercialización, se han registrado reacciones adversas que con frecuencia sugieren o se asemejan a patologías alérgicas y se remiten para estudio a consultas de alergología. En un principio preocupaba la tos remitida como equivalente asmático, que desaparecía tras la retirada de los IECA. Posteriormente se incrementó la preocupación con los primeros casos descritos de angioedema, sin respuesta a tratamiento convencional, en ocasiones mortal. Diez años más tarde, los IECA comienzan a ser sustituidos por los ARA II, intentando disminuir las llamativas reacciones adversas de los primeros. Inicialmente, su indicación básica fue la sustitución de tratamiento con IECA no tolerado a causa de la tos [6].

Actualmente preocupan las reacciones adversas producidas por los ARAII. Reaparecen las observadas en los IECA y se describen otras nuevas, como la diarrea crónica con enteropatía en relación con el uso de olmesartan [7]. Pionero en el estudio de estas reacciones desde el punto de vista de un alergólogo ha sido O'Hollaren [8]. En 1990 publica un artículo de revisión sobre las reacciones adversas de los IECA, destacando los más frecuentes tos, rinitis, disgeusia, sequedad faríngea, angioedema y posiblemente asma. Describe las formas clínicas de presentación y la secuencia temporal de aparición de los mismos estableciendo un nexo común. De esta entidad hay formas clínicas benignas o leves y otras mucho más agresivas que pueden ser mortales. Del mismo modo ocurre con la secuencia de aparición, en unas formas es asombrosamente rápida en días o la primera semana de tratamiento y en otras transcurren meses o incluso años desde el inicio del tratamiento. Propone un mecanismo fisiopatológico cuyo origen se centra en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la enzima convertidora de angiotensina y en la falta de degradación de bradiquinina, sustancia P y prostaglandinas. Como consecuencia del mecanismo fisiopatológico se indica claramente como estas reacciones se producen en todos los fármacos del mismo grupo, aunque estructuralmente diferentes y, no son dosis dependientes. Insiste en la retirada del grupo farmacológico como único tratamiento efectivo de esta entidad. Por último reclama un mejor conocimiento de estas reacciones adversas para evitar los innecesarios, costosos e invasivos procedimientos de diagnóstico a los que se someten los pacientes que las sufren. Esta visión de conjunto ha servido de referencia para la realización de este trabajo de investigación.

## Capítulo 2

### Sistema renina angiotensina aldosterona

El control de la presión arterial se hace a través de una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, el **sistema renina angiotensina aldosterona** (SRAA). La formación de la hormona angiotensina II, el vasoconstrictor más poderoso conocido, es el objetivo fundamental del complejo.

Las fases principales son las mostradas en la Figura 1-3 [9]:

- La formación de angiotensina I a partir del angiotensinógeno, fase catalizada por la renina, con mecanismo de regulación a nivel renal.
- La formación de angiotensina II desde angiotensina I, catalizado por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).
- La producción de aldosterona.

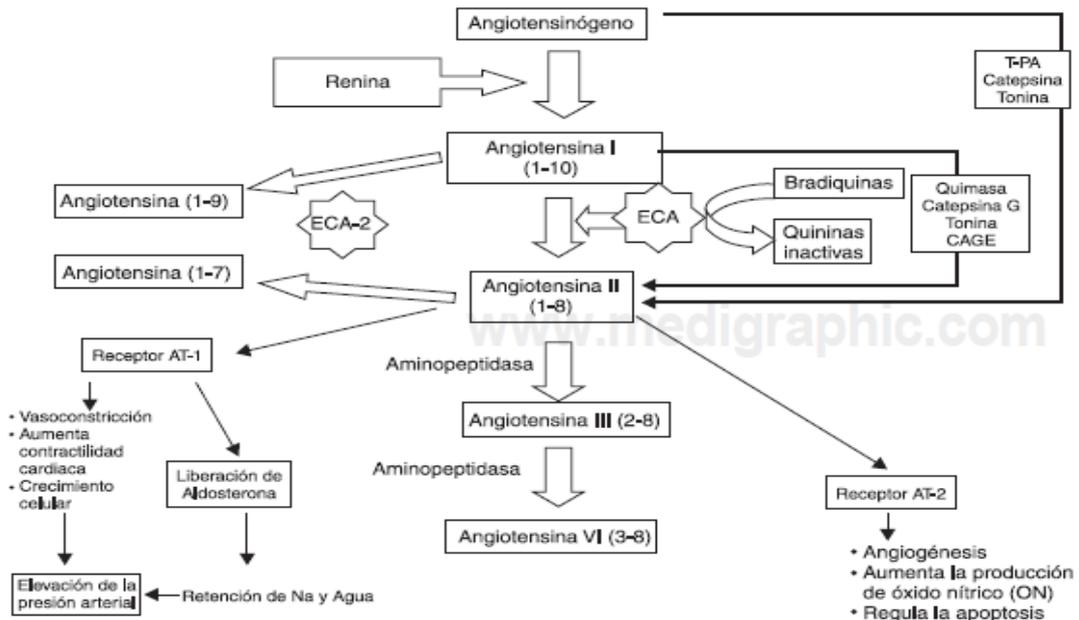


Figura 1-3: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El SRAA involucra fundamentalmente a cuatro órganos: el **riñón**, que produce renina; el **hígado**, que produce angiotensinógeno; el **lecho vascular pulmonar**, donde actúa principalmente la ECA; y la **corteza suprarrenal**, que produce aldosterona.

El **angiotensinógeno** es una  $\alpha$ 2-glicoproteína hepática de 452 aminoácidos. La síntesis de angiotensinógeno se estimula por los estrógenos, los corticosteroides, la

tiroxina y la angiotensina II. El hígado es el lugar más importante de expresión del gen del angiotensinógeno aunque el RNAm se expresa en el cerebro, el riñón y el tejido adiposo. El gen que codifica el angiotensinógeno (AGT gen) se localiza en el brazo largo del cromosoma 1 (1q42), tiene variantes polimórficas en el codón 235; en esta variante del gen la timina se sustituye por la citosina, dando lugar al genotipo AGT MM235. Esta variante se relaciona con niveles más bajos de angiotensinógeno. Se ha encontrado una asociación de AGT MM235 en pacientes con reacciones anafilácticas de grado IV, en sensibilizados frente a venenos de himenópteros (40%), asma, rinitis y dermatitis atópica [10].

La **renina** es una aspartil proteasa o proteasa ácida de 40 kDa, sintetizada por las células granulares del aparato yuxtglomerular. Su vida media es de 10-20 minutos. El riñón es el único órgano donde la prorenina se convierte en renina y la única fuente de la renina plasmática. Responde a estímulos hemodinámicos glomerulares, como la disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente; a estímulos hidroelectrolíticos, como la disminución de sodio en la mácula densa; a estímulos neuronales, como el tono simpático  $\beta_1$  adrenérgico en las células yuxtglomerulares; y también a estímulos humorales, como los producidos por prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), dopamina y noradrenalina. El aumento de la concentración de la renina plasmática se debe fundamentalmente a las siguientes circunstancias fisiológicas: disminución de la osmolaridad, hipovolemia, bipedestación, ejercicio físico y aumento de las catecolaminas.

La **angiotensina I** es un decapeptido que resulta de la escisión del dominio N-terminal del angiotensinógeno por acción de la renina. El 85% de la angiotensina I se forma dentro de los tejidos, principalmente a nivel pulmonar, más que en el plasma. Este, a su vez, es el sustrato de ECA para convertirla en el octapeptido **angiotensina II**. Otros muchos tejidos, incluidos vasos sanguíneos, órganos como el corazón, el cerebro y el riñón pueden generar angiotensina II por vías no dependientes de la ECA. Teniendo como sustrato angiotensina I encontramos: vías de la quimasa, carboxipeptidasa y catepsina G. Teniendo como sustrato angiotensinógeno: vías de catepsina, tonina y activador del plasminógeno.

La angiotensina II actúa a través de dos clases de receptores denominados AT-1 y AT-2. Se une a ambos con la misma afinidad sin distinción entre ellos; la función, pues, depende del tipo de receptor que expresa el organismo. Los receptores AT-2 se asocian con regeneración, apoptosis y diferenciación celular durante el periodo fetal. Los efectos fisiológicos de la angiotensina II se producen tras la unión al receptor AT-1, que es una proteína transmembrana de recubrimiento de la superfamilia de proteínas G. Tiene un peso molecular de 41 kDa y el gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 3. Su localización principal es el músculo liso vascular, riñón, glándulas suprarrenales, corazón y cerebro. Dentro del sistema nervioso central se localiza en hipotálamo, regiones circunventriculares, núcleo supraquiasmático y núcleo del conducto solitario. Estas áreas están relacionadas con la acción de la angiotensina II, el control neurógeno de la tensión arterial, y es donde tiene lugar la liberación de vasopresina. Los efectos de la estimulación del receptor AT-1 se resumen en la Tabla 1-1 [9].

TABLA 1-1 : EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL RECEPTOR AT-1

Diana	Efecto
Arterias	Vasoconstricción. Hipertrofia. Induce apoptosis. Aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) favoreciendo la angiogénesis y la remodelación vascular. Efecto inflamatorio vascular y endotelial.
Corazón	Aumento de la contractilidad. Hipertrofia por proliferación de colágeno y miocitos. Induce apoptosis.
Sistema nervioso central	Aumento de la actividad simpática Aumento en la síntesis de la hormona antidiurética
Endotelio	Aumenta la síntesis de radicales libres. Induce apoptosis. Disminuye la síntesis de óxido nítrico. Aumenta la expresión del activador de plasminógeno tipo I (PAI-1) con un efecto procoagulante que inhibe al sistema fibrinolítico. Activa la ciclooxigenasa 2 (Cox -2) y esta a su vez cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano-2. Aumenta la expresión de VEGF favoreciendo la angiogénesis y la remodelación vascular.
Riñón	Retención de sodio. Inhibición de la renina.
Suprarrenales	Libera catecolaminas. Libera aldosterona.
Otras	Aumento del calcio intracelular induciendo la contracción muscular

Una vez estimulado el receptor AT-1 por la angiotensina II se inicia una secuencia de transcripciones que producen efectos sistémicos, actuando de dos formas:

1. Hormona circulante que produce vasoconstricción, estimulación de la síntesis de aldosterona y vasopresina.
2. Efecto local autocrino y paracrino estimulando la proliferación de miocitos, músculo liso vascular, formación de colágeno e induciendo la apoptosis celular al inhibir la regulación de la proteína antiapoptósica Bcl-2 y fomentando la expresión de la proteína proapoptósica Bax.

Se ha observado que tras una lesión vascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía dilatada, cicatrización de heridas o lesión de los nervios periféricos se produce una expresión de AT-2, resultado muy probable de una reactivación genética de tipo fetal. Los efectos más visibles de la estimulación por parte de la angiotensina II de este receptor son: vasodilatación, disminución de la migración de células endoteliales, inhibición de la proliferación y el crecimiento celular. El estímulo de AT-2 en el músculo liso vascular y las células endoteliales bloquea el intercambio de sodio por hidrogenoiones en la pared celular, resultando una elevación del pH en el interior de la célula, lo que activa los cininógenos y el aumento en la síntesis de bradiquininas. Las bradiquininas se unen al receptor B<sub>2</sub> de la célula endotelial y al músculo liso vascular, incrementando la concentración de óxido nítrico y estimulando a la enzima guanocin monofosfato cíclico (GMPc), que produce relajación vascular. El estímulo de los receptores AT-2 disminuye la expresión de AT-1,

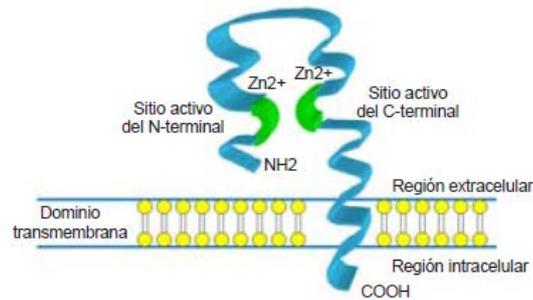
reduciendo la disponibilidad de los mismos para su unión con angiotensina II, mecanismo que otorga protección del organismo ante la isquemia. La disminución de la expresión de los receptores de tipo AT-1 se observa en pacientes hipertensos tratados con ARA II; esto explica por qué este tipo de medicamentos antihipertensivos no presentan efecto rebote importante cuando se suspenden, al inhibir la expresión de los receptores AT-1 éstos disminuyen en el organismo y su recuperación en caso de suspender el fármaco ARA II es paulatina; por lo tanto, al suspender el ARA II, la angiotensina II se seguirá uniendo a los receptores AT-2 que se encuentran con mayor expresión. El aumento en la producción de bradiquinina podría explicar los efectos adversos, principalmente angioedema, de este tipo de antihipertensivos. Las variaciones de pH a nivel intracelular podrían contribuir a mal funcionamiento o inactividad de la ECA en los pacientes en tratamiento con ARA II.

La angiotensina II se degrada por acción de aminopeptidasa P (APP) en **angiotensina III** (que solo mantiene los péptidos 2 a 8) y por acción de la misma enzima en **angiotensina IV**. Esta se une al receptor AT-4, que se expresa principalmente en la células endoteliales. La estimulación de este receptor condiciona un incremento en la expresión de inhibidor del activador de plasminógeno PAI-1, lo que inhibe el sistema fibrinolítico. La angiotensina VI funciona como mediador de la relajación vascular, pulmonar y cerebral, vía óxido nítrico e interviene en la proliferación de células endoteliales en la microvasculatura del pulmón. Se ha sugerido que la **angiotensina IV** (que solo mantiene los péptidos 3 a 8), actuando sobre AT-4, funciona como sustancia proinflamatoria [11].

La ECA es una proteína de gran tamaño con 1306 aminoácidos, peptidil-carboxipeptidasa metaloproteasa de zinc, que actúa generando dipéptidos y tripéptidos. Representa el paso enzimático final en la producción de angiotensina II a partir de angiotensina I. También denominada convertasa o quimasa II o kininasa II o peptidil dipeptidasa A o EC 3.4.15.1.+. Es una enzima poco específica actuando sobre sus sustratos la angiotensina I, la sustancia P, la bradiquinina, las encefalinas, la neurotensina, la colecistoquinina, la bombesina y la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

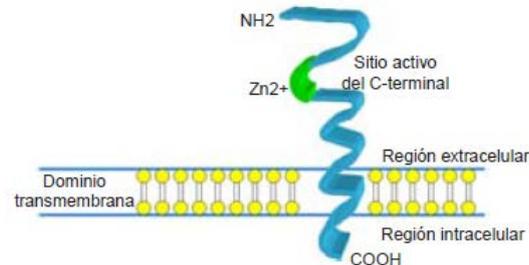
Se describen tres isoformas de la enzima [9]:

1. ECA somática, es una glicoproteína de 170 kDa (Figura 1-4). Funcionalmente se trata de una ectoenzima que se encuentra unida a la membrana de células epiteliales y endoteliales de los vasos sanguíneos, los pulmones y otros órganos como el riñón, el corazón y el sistema nervioso central. En la vía aérea se encuentra en la superficie epitelial, en las glándulas de la submucosa y en el material de secreción del pulmón, donde se observa la mayoría de su acción. Se trata de una enzima bilobulada unida a la membrana, con una región hemodimérica extracelular, la cual a su vez tiene dos dominios homólogos con un lugar catalítico activo cada uno. (Sitio activo N-terminal y sitio activo C-terminal). Además, posee un dominio de anclaje transmembrana y una porción terminal corta de carboxilo intracelular. El sitio C terminal es el responsable de la actividad ECA en un 75% y el principal responsable de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II.



**Figura 1-4: ECA somática.**

2. ECA testicular o germinal, es una glicoproteína de 90 kDa que se encuentra exclusivamente en las células germinales de los testículos, se diferencia de la ECA somática en que solo tiene un amino terminal en la región extracelular y por lo tanto tan solo tiene un sitio catalíticamente activo (Figura 1-5). La ECA germinal juega un importante papel en la fertilidad produciendo defectos en la movilidad del espermatozoide y en su unión en la zona pelúcida [12]. El bloqueo de la ECA somática en ratones no afecta a la fertilidad. En humanos se ha descrito como factor de riesgo para padecer angioedema por IECA la presencia de trastornos en el aparato reproductor [13]. La ausencia de angiotensina I no afecta a la reproducción por lo que se especula la presencia de otro sustrato para la ECA germinal.

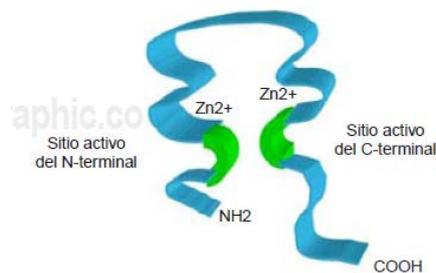


**Figura 1-5: ECA testicular.**

3. ECA plasmática o soluble (Figura 1-6). Se especula con la posibilidad de que esta sea un deriva de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática, carece pues de dominio transmembrana y porción intracelular, contiene dos sitios activos.

La ECA somática es la enzima principal en la producción de angiotensina II. La ECA inactiva la bradiquina mediante la liberación del dipéptido Phe-Arg del extremo terminal. Los antihipertensivos IECA causan pues una acumulación de bradiquina debida al bloqueo de la ECA y la lentitud en el proceso de degradación de la misma en la posición C-terminal, lo que prolonga su acción biológica. En este metabolismo se ven implicadas otras enzimas como la APP que interviene en la degradación de la angiotensina II. Blais, en 1999 [14], comunica un defecto en el metabolismo de la bradiquina en el 50% de los pacientes que sufren angioedema por IECA. Tiene la capacidad de escindir di y tripéptidos de la región C-terminal de la sustancia P, otros

defectos en las enzimas APP y dipeptidil peptidasa que degradan esta sustancia facilitan la presentación de angioedema [15]. La actividad de la ECA tiene un pH óptimo de 7 a 8 y cae rápidamente con la disminución del mismo. Ratones transgénicos que no expresan ECA tienen cifras de tensión arterial bajas pero con diferencias no estadísticamente significativas, mostrando que la ECA puede ser importante pero no esencial en el control de la presión arterial. El gen que codifica la ECA se localiza en el brazo largo del cromosoma 17. Se han descrito polimorfismos de este gen; inserción (I)/delección (D) del 287-bp fragmento dentro del intrón 16. La presencia del alelo D se relaciona con altas concentraciones de ECA y enfermedad cardiovascular, un descenso en ECA se ha encontrado en pacientes con intolerancia al AAS y asma [16].



**Figura 1-6: ECA plasmática.**

Recientemente, se ha descrito un homólogo de la ECA llamado ECA-2 relacionada con carboxipeptidasa. Se trata de una metaloproteasa de zinc que se expresa en el endotelio del corazón, del riñón y de los testículos. Es la responsable de convertir a la angiotensina I en angiotensina 1-9 y angiotensina II en angiotensina 1-7 respectivamente. La angiotensina 1-7 ha demostrado ser un potente vasodilatador, además de potenciar la acción de las bradiquininas relacionadas con las prostaglandinas, potencia el efecto del óxido nítrico y del factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Tiene un efecto antitrófico y disminuye la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), lo que le confiere propiedades antiinflamatorias, fibrinolíticas y reguladoras de la remodelación vascular [17].

Por último, es interesante señalar que muchos tejidos, incluidos vasos sanguíneos, riñón, corazón y cerebro son capaces también de generar de forma local angiotensina II a través de las vías no dependientes de ECA como la vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catépsina G, tonina y CAGE (enzima generadora de angiotensina sensible a quinostatina, por sus siglas en inglés), teniendo estas como sustrato la angiotensina I. Teniendo como sustrato angiotensinógeno a través de las vías de la catépsina, tonina y activador del plasminógeno se puede formar angiotensina II.

## Capítulo 3

### Fármacos activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona

#### 3.1 Clasificación

En 1981, la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el sistema ATC/DDD [18] para los estudios internacionales sobre empleo de medicamentos. En 1982 se estableció en Oslo el Centro de Colaboración para la Metodología Estadística sobre Medicamentos de la OMS, responsable de la coordinación del empleo del sistema ATC/DDD, como parte del Instituto de Salud Pública noruego, que lo financia.

El propósito del sistema ATC/DDD es proporcionar una herramienta para la investigación del empleo de medicamentos que mejore la calidad de este empleo. En el sistema de clasificación Anatómico Terapéutico Químico (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC), las sustancias activas se dividen en diferentes grupos según el órgano o sistema sobre el que actúan y sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. Los medicamentos se clasifican en grupos a cinco niveles diferentes. Existen catorce grupos principales (primer nivel), con subgrupos farmacológicos/terapéuticos (segundo nivel). Los niveles tercero y cuarto son subgrupos químicos/farmacológicos/terapéuticos y el quinto nivel es la sustancia química. Frecuentemente se emplean los niveles segundo, tercero y cuarto para identificar los subgrupos farmacológicos, cuando se considera más apropiado que emplear subgrupos terapéuticos o químicos.

La Dosis Diaria Definida (Defined Daily Dose, DDD) es la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento empleada para su indicación principal en un adulto. Debe notarse que la DDD es una unidad de medida y no refleja necesariamente la dosis diaria prescrita o recomendada. Las dosis para pacientes individuales o grupos de pacientes normalmente serán diferentes de la DDD y se basarán en las características individuales (como el peso o la edad) y en consideraciones farmacocinéticas. Solo se asigna un DDD a medicamentos que ya tienen un código ATC.

De acuerdo con el sistema ATC/DDD, los fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina aldosterona se codifican de la siguiente forma:

**C:** sistema cardiovascular.

**C09:** agentes activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona.

**C09A:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**C09AA:** todos los inhibidores de la ECA

**C09C:** antagonistas de la angiotensina II

**C09CA:** todos los ARA II

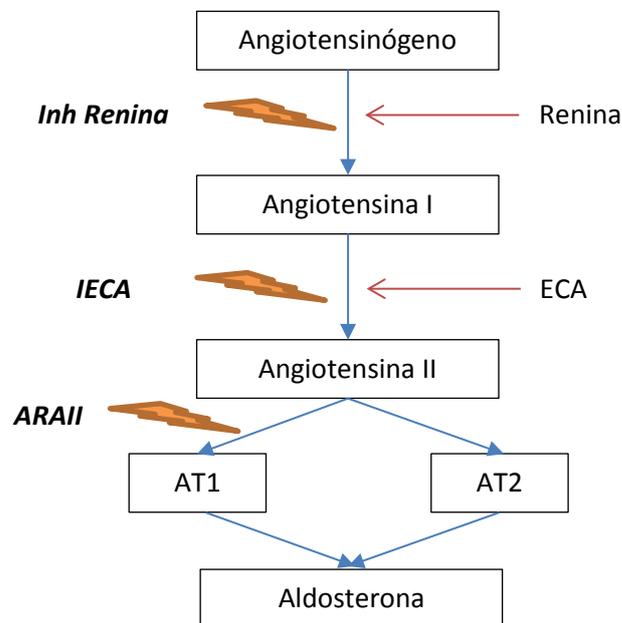
**C09X:** otros agentes activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona

**C09XA:** inhibidores directos de la renina

La clasificación y los principios activos de estos medicamentos se muestran en el Anexo 1.

### 3.2 Mecanismo de Acción

El bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y a nivel renal. En la Figura 1-7 se muestra el lugar específico de actuación de estos fármacos.



**Figura 1-7: Bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona.**

Los IECA producen vasodilatación por bloqueo de la formación de angiotensina II y aldosterona, y un aumento paralelo de bradiquinina y prostaglandinas vasodilatadoras. No existe correlación entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco [19].

Actúan sobre el riñón, aumentando el flujo plasmático renal, disminuyen la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente y mantienen el filtrado glomerular. Debido al efecto antiproteinúrico de IECA y ARA II, se estima que estos agentes deben ocupar un primer escalón terapéutico en pacientes con nefropatía diabética incipiente o establecida. También son agentes de primera línea en los casos de nefropatía no diabética con proteinuria superior a 0.5g/24horas [5].

Mejoran el pronóstico de los pacientes hipertensos con diabetes tipo I, insuficiencia cardiaca y postinfarto. Recientemente se han publicado estudios que

demuestran que los IECA también son eficaces en reducir la morbimortalidad de pacientes con hipertensión esencial en pacientes con y sin cardiopatía, también en normotensos con alto riesgo vascular. Son junto con la tiazidas, los hipotensores que más reducen la hipertrofia del ventrículo izquierdo [5].

Se han demostrado capaces de disminuir la mortalidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular sin disfunción sistólica ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca congestiva, en la que disminuyen la postcarga disminuyendo las resistencias periféricas, tensión arterial, presión de enclavamiento y resistencias pulmonares. Aumentan el gasto cardiaco y la tolerancia al ejercicio [20].

Los ARA II son antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II y producen vasodilatación, disminución de la liberación de catecolaminas a nivel adrenal y presináptico, además de la liberación de aldosterona y vasopresina. Disminuyen las resistencias periféricas con discreto aumento de la eliminación de sodio, potasio, cloro, magnesio y ácido úrico [20]. Comparten muchas propiedades con los IECA. No obstante, a diferencia de los IECA, teóricamente no inhiben la degradación de la bradiquinina y otras quininas y, probablemente por eso, no deberían causar la tos seca persistente que suele complicar el tratamiento con IECA. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se pueden utilizar como alternativa a los IECA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o de la nefropatía diabética [6], [21]. Los ARAII suponen una alternativa adecuada para los pacientes que, por padecer síntomas como la tos, no toleran los IECA; para obtener buenos resultados pueden ser necesarias dosis relativamente elevadas del ARAII [22].

El aliskireno inhibe la acción directa de la renina de forma selectiva. Disminuye la tensión arterial de forma dosis dependiente en los pacientes con hipertensión arterial leve a moderada. Origina un aumento reactivo de la secreción de prorenina que, de acuerdo con los datos actualmente disponibles, no tiene relevancia clínica. Actualmente se considera una alternativa de tercera línea en la terapia de la hipertensión arterial. Se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo, dada su reciente introducción en el mercado y no está establecido su papel en la terapia antihipertensiva. El aliskireno es actualmente el único inhibidor directo de la renina (IDR) autorizado y comercializado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. La primera etapa del sistema renina angiotensina aldosterona, la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I, se realiza mediante la acción de la renina; por lo tanto, el bloqueo de la renina se traduce en la inhibición por esta vía de la síntesis de la angiotensina II, uno de los principales mecanismos responsables de mantener la presión sanguínea [20].

En general, como todos los fármacos activos frente al sistema renina angiotensina, conduce a una activación del mecanismo de retroalimentación negativo, por el que la reducción en la concentración de angiotensina II produce un incremento compensatorio en la síntesis de renina. Cuando este incremento se produce durante el tratamiento con IECA o ARA II, se traduce en una reducción o pérdida de actividad antihipertensiva de éstos. Por el contrario, el efecto antihipertensivo del aliskireno se mantiene a pesar del incremento compensatorio en la producción de renina [20].

Por otro lado, el aliskireno no actúa sobre otras enzimas relacionadas con la renina, tales como la catepsina D o las toninas, presentes en la pared vascular y que son capaces de producir angiotensina I a partir del angiotensinógeno, con lo que el bloqueo de la síntesis de angiotensina I y II no es completo. El aliskireno no interfiere en las vías metabólicas implicadas en la regulación de la tensión arterial [20].

### 3.3 Indicaciones

Estos fármacos se emplean para tratar la **hipertensión arterial esencial**. Los beneficios del tratamiento antihipertensivo se deben principalmente a la reducción de la presión arterial y son, en gran parte, independientes de los fármacos empleados. El descenso de la presión arterial elevada reduce la frecuencia de ictus, complicaciones coronarias, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal [19].

Es preciso establecer las posibles causas de hipertensión (por ejemplo, enfermedad renal, causas endocrinas), los factores contribuyentes, los factores de riesgo y la presencia de complicaciones de la hipertensión, como hipertrofia ventricular izquierda [22].

La elección del antihipertensivo a emplear depende de las indicaciones o contraindicaciones pertinentes en cada caso. La elección de un agente deberá tener en cuenta la presencia de lesiones subclínicas de órganos, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o diabetes asociadas, pues para cada uno de estos procesos algunos fármacos pueden tener un perfil más favorable. En la Tabla 1-2 se describen las situaciones clínicas que favorecen la prescripción de IECA y ARA II [23].

TABLA 1-2: SITUACIONES CLÍNICAS CON INDICACIÓN PREFERENTE PARA EL USO DE IECA y ARA II EN PACIENTES HIPERTENSOS

IECA	ARA II
Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca
Disfunción del ventrículo izquierdo	Tras infarto de miocardio
Tras infarto de miocardio	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	Fibrilación auricular
Fibrilación auricular	Nefropatía diabética
Nefropatía diabética	Proteinúria/microalbuminúria
Proteinúria/microalbuminúria	Síndrome metabólico
Síndrome metabólico	Tos inducida por IECA

Los IECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II quizá sean la medicación inicial más adecuada para los caucásicos más jóvenes [22].

La hipertensión es frecuente en la diabetes de tipo 2 (no insulino dependiente) en 70-80% de los casos y el tratamiento antihipertensivo previene las complicaciones macrovasculares y microvasculares [24]. La hipertensión suele indicar la presencia de nefropatía en la diabetes de tipo 1 (insulino dependiente). Los IECA o los ARA II probablemente ejerzan un papel específico en el tratamiento de la nefropatía diabética;

entre los pacientes con diabetes de tipo 2, los IECA o los ARA II pueden retrasar la progresión de la microalbuminuria hacia la nefropatía [25].

Las recomendaciones sobre el tratamiento antihipertensivo de esta sección se basan en las recomendaciones de la Joint British Societies [26].

Las indicaciones de empleo del aliskireno son el tratamiento en segunda y tercera línea de la hipertensión arterial esencial [20].

El tratamiento de la **insuficiencia cardíaca crónica** persigue el alivio de los síntomas, la mejora de la tolerancia al esfuerzo, la disminución en la incidencia de las reagudizaciones y el descenso de la mortalidad. En general, un IECA, administrado en dosis adecuadas, alcanza estos objetivos; la mayoría de los pacientes necesita, además, un diurético para reducir los síntomas de la sobrecarga de líquidos. En general, se recomienda un IECA a los pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática o con insuficiencia cardíaca sintomática [27].

Como comentamos anteriormente, también se emplean para tratar la **nefropatía diabética** [28].

En cuanto a la **profilaxis de los problemas cardiovasculares**, los IECA se utilizan para el tratamiento precoz y a largo plazo de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. El IECA puede desempeñar, además, una función profiláctica de los trastornos cardiovasculares y del ictus en las personas con riesgo debido a una enfermedad coronaria estable [29].

### **3.4 Interacciones de los fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona**

La administración simultánea de dos o más fármacos puede dar lugar a efectos independientes de éstos o a interacciones. La interacción, a su vez, comprende la potenciación o, por el contrario, el antagonismo de los efectos de un fármaco por otro u ocasionalmente otro tipo de efectos. Las interacciones farmacológicas pueden ser de tipo **farmacodinámico** o **farmacocinético** [22].

La interacción farmacodinámica se produce entre fármacos con efectos farmacológicos o secundarios parecidos o antagónicos. Estas interacciones pueden obedecer a la competencia por los sitios receptores o entablarse entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico [20].

Las interacciones farmacocinéticas pueden ser de diferente tipo: cambios en la absorción, en la unión a proteínas, metabólicos o en la excreción renal [22].

Muchas interacciones farmacológicas resultan inocuas y muchas de las potencialmente dañinas sólo afectan a un pequeño porcentaje de pacientes; más aún, la gravedad de una interacción varía de un paciente a otro. Los fármacos con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la fenitoína) y aquellos que requieren un control posológico cuidadoso (como los anticoagulantes, antihipertensivos y anti-diabéticos) son los más afectados [22].

Los pacientes con mayor riesgo de interacción farmacológica son los de edad avanzada y aquéllos con alteraciones renales o hepáticas [20].

Las interacciones descritas para los IECA, ARA II e IDR se resumen en el Anexo 2.

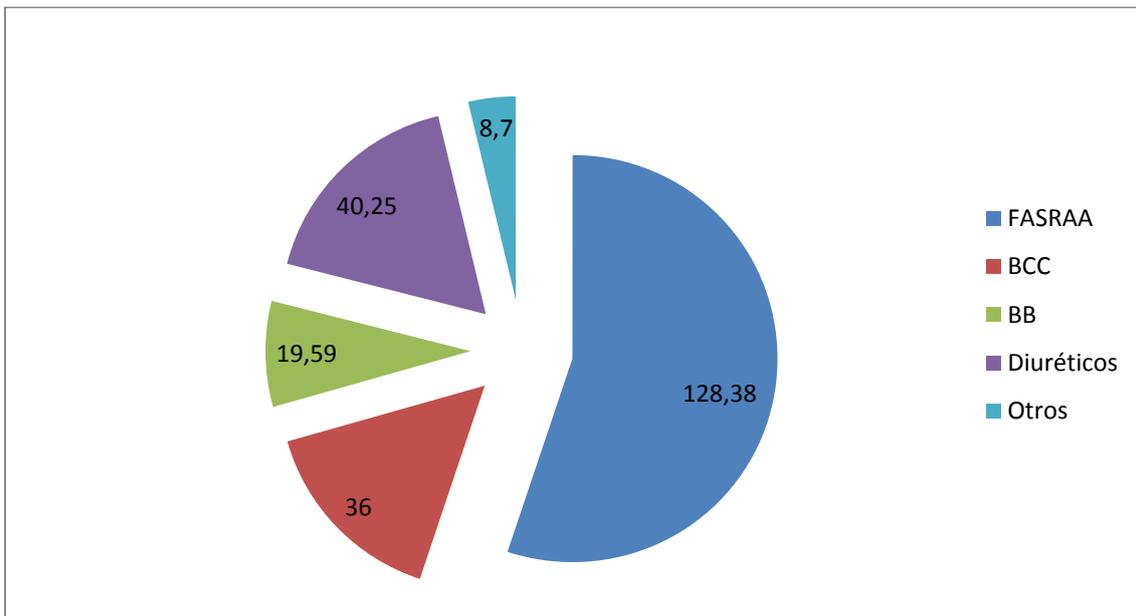
### **3.5 Utilización y costes de los FASRAA**

Los datos de los informes: “Utilización de los antihipertensivos en España (1992-2006)” elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y publicado en julio de 2009 y “Criterios para establecer el lugar en la terapéutica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) aprobado por el Consejo Asesor de Farmacia, Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y publicado en Agosto de 2010, se adjuntan en el **Anexo 3**. En ellos se muestra como en los últimos años, se han producido cambios en la utilización y en la oferta de los fármacos indicados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares según la OMS son la primera causa de muerte, atribuyéndose el 52% de las muertes en Europa en el año 2005. La hipertensión arterial es considerada actualmente como uno de los grandes problemas de salud pública en los países desarrollados, dado el papel que tiene como factor de riesgo cardiovascular. Se estima que actualmente sufre hipertensión arterial una cuarta parte de la población adulta mundial y que alrededor de 7 millones de fallecimientos pueden atribuirse a esta enfermedad. Su importancia es cada vez mayor por la esperanza media de vida elevada y la alta prevalencia de factores contribuyentes, tales como la obesidad, el sedentarismo, el tipo de dieta y el estrés, previéndose que afectará a 1506 millones de habitantes en el año 2025.

Un control inadecuado de la presión arterial diastólica es responsable del 62% de los casos de enfermedad cerebrovascular y del 49% de los casos de cardiopatía isquémica. La prevalencia de la hipertensión arterial en España es similar a la de otros países de su entorno, estimándose en un 35% de la población adulta, se calcula que una de cada cuatro muertes totales y una de cada dos y media por enfermedades cardiovasculares está relacionada con la hipertensión arterial. La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo, con una alta prevalencia en la población general oscila entre el 1 y 4%, aumenta progresivamente con la edad situándose en torno 10% en mayores de 70 años. La prevalencia continúa aumentando debido al progresivo envejecimiento de la población, y el aumento de los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca que continúan siendo la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Aunque la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca ha mejorado en los últimos años, continúa teniendo un mal pronóstico con una mortalidad aproximada del 50% a los cinco años del diagnóstico. Debido a su elevada prevalencia y a su alta tasa de ingresos-reingresos supone un problema de salud pública por su elevada carga asistencial. En conjunto se estima que los costes directos de la misma suponen entre el 1 y 2% del gasto sanitario total en los países desarrollados.

El uso de antihipertensivos en España prácticamente se ha triplicado; los datos se expresan en Dosis Diaria Definidas Habitante y Día (DHD) y se utilizan los valores de DDD propuestos por la OMS. Se ha pasado de 80.8 DHD en 1992 a 232.9 DHD en 2006, lo que supone un incremento medio anual de más de 10 DHD/año. Es de destacar que el crecimiento no ha sido igual en todos los grupos terapéuticos; así, el grupo que mayor crecimiento ha experimentado es el de los FASRAA, con un 350%. En las últimas décadas se han producido novedades, introducido en el mercado nuevos grupos terapéuticos como los ARA II y las asociaciones de estos con diuréticos, así como otras asociaciones que combinan principios activos de distintos grupos, como los bloqueantes de los canales del calcio con los IECA. Los grupos terapéuticos más utilizados son: FASRAA, diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes (BB), bloqueantes de los canales del calcio (BCC), y otros (bloqueantes  $\alpha$  adrenérgicos, fármacos activos sobre el músculo liso arteriolar, antiadrenérgicos de acción central). La utilización actualizada según los datos publicados por el informe que se adjunta en el anexo 3 de los mismos expresada en DDD/1000 habitantes y día dentro del Sistema Nacional de Salud es la que se muestra en la Figura 1-8. En el mismo se aportan los datos de la evolución de utilización desde el año 1992 a 2006.

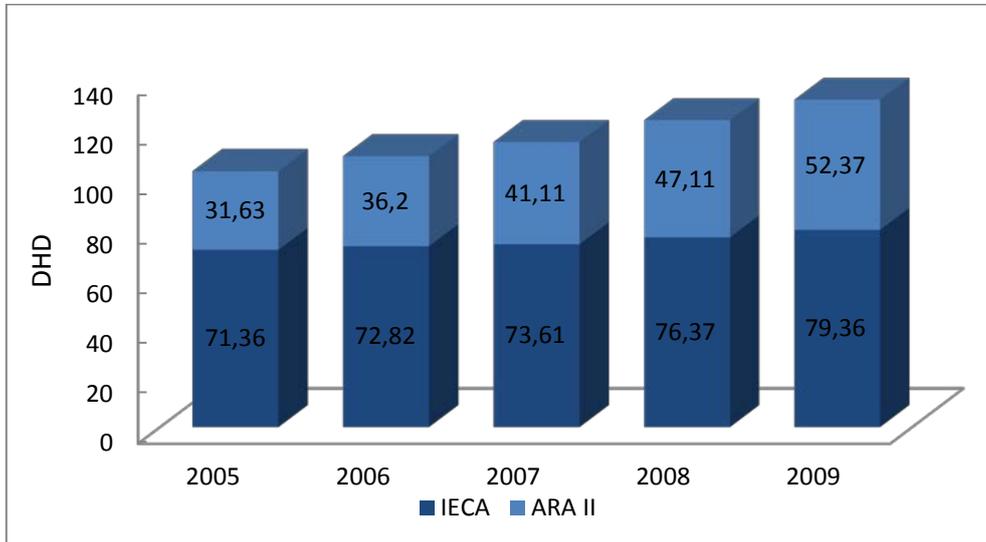


**Figura 1-8. Utilización de antihipertensivos medidos en DHD en España (2006).**

Los FASRAA son los más utilizados actualmente en España para el tratamiento de la hipertensión arterial. Entre ellos destaca el enalapril como principio activo más consumido del grupo. Igualmente cabe destacar el descenso de captopril. Pese a que los IECA siguen constituyendo la mayoría del consumo del grupo terapéutico, se puede apreciar la mayor presencia progresiva de los ARA II, y, entre ellos, los principios activos valsartan y candesartan. Las asociaciones a dosis fijas de principalmente ARA II y diuréticos constituyeron más del 15% del uso de todos los antihipertensivos.

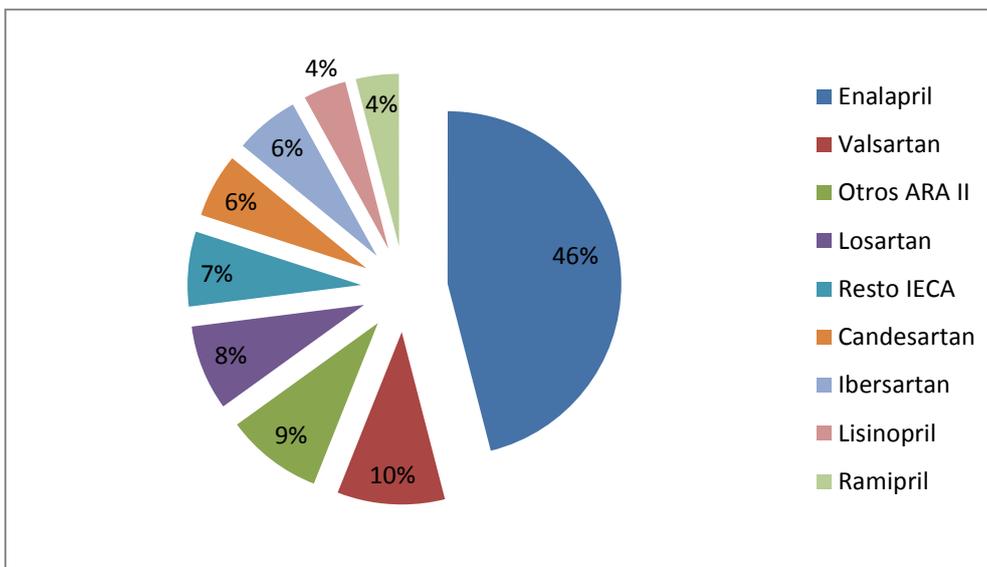
Los datos de utilización de IECA y ARA II en la Comunidad de Madrid están actualizados en 2009, fecha de inicio de este trabajo, y proceden de las recetas oficiales prescritas, tanto por médicos de atención primaria como especializada, que

han sido dispensadas en oficinas de farmacia de la Comunidad. En la Figura 1-9 se representa la evolución en el consumo en DHD, dosis por 100 habitantes y día, que han tenido ambos grupos de fármacos (tanto en mono-fármacos como asociados con otros grupos, principalmente diuréticos). Desde 2005 el grupo de ARA II ha crecido un 65.5% y el de IECA aproximadamente un 11%. En el año 2009, cerca del 40% de los pacientes que estaban en tratamiento con un FASRAA estaban utilizando un ARA II.



**Figura 1-9: Evolución del consumo de FASRAA medido en DHD. Fuente: farm@drid.**

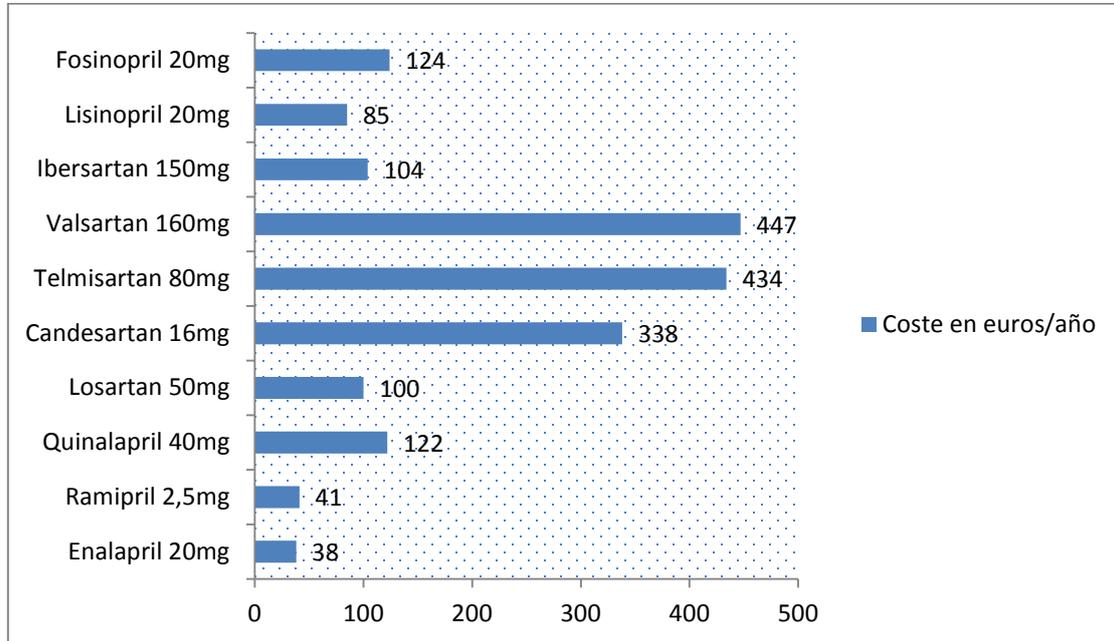
En cuanto a la selección de principios activos, en la Figura 1-10 se muestra el porcentaje de consumo entre ambos grupos en el ámbito de realización de este trabajo. Se aprecia que enalapril y sus asociaciones son los fármacos más prescritos.



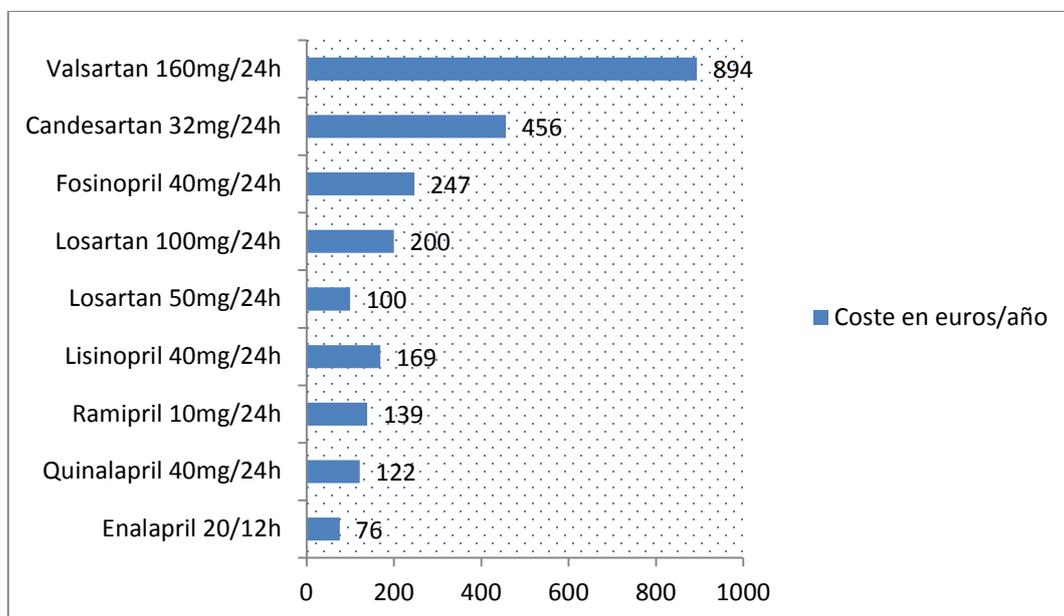
**Figura 1-10: Perfil de utilización por principio activo (% DHD) tanto en mono-fármaco como asociaciones en 2009. Fuente: farm@drid.**

Los costes de los FASRAA en el año 2001 superaron los 470 millones de euros. Junto con el resto de antihipertensivos suponía un 15% del gasto farmacéutico

total. Los costes para cada grupo farmacológico se estiman multiplicando el número de envases de cada especialidad por el precio de cada una. El cálculo de CTD se realizó dividiendo el coste total por la DDD totales consumidas para cada principio activo. Los costes anuales comparados de IECAS y ARA II se muestran en las Figuras 1-11 y 1-12.



**Figura 1-11- Coste anual del tratamiento con IECA Y ARA II para las dosis de mantenimiento de la HTA.**



**Figura 1-12- Coste anual de tratamiento de IECA y ARA II en insuficiencia cardíaca.**

Se han seleccionado los IECA que tienen indicación oficial para la patología y disponen de especialidad farmacéutica genérica, y los ARA II que cuentan con

ensayos clínicos de morbimortalidad. Para el cálculo se ha utilizado el del precio menor de la especialidad comercializada a julio de 2010 y las dosis autorizadas en la ficha técnica de los productos para cada una de las indicaciones.

## Capítulo 4

### Reacciones adversas causadas por medicamentos activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona

#### 4.1 Introducción

Según el Real Decreto 577/2013 [30], por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en España, las reacciones adversas producidas por medicamentos (RAM) se definen como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento.

Este Real Decreto establece, tal y como define la Directiva 2000/38/CE de la Comisión Europea [31], que una reacción adversa es grave cuando ocasiona la muerte, puede poner en peligro la vida, exige la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasiona una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituye una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Asimismo, a efectos de su notificación, se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Las reacciones adversas, incluidas las reacciones de hipersensibilidad, constituyen uno de los mayores problemas clínicos, afectando entre un 10 y un 15% de la población en general. Están consideradas entre las causas de morbilidad y mortalidad más importantes; entre un 5 y un 25% de las admisiones hospitalarias se deben a RAM y entre un 6 y un 15% de todos los pacientes hospitalizados presentan una reacción adversa grave, lo cual prolonga significativamente la estancia en el hospital. Las RAM (excluyendo los errores de prescripción) son la cuarta causa de muerte en Estados Unidos, por detrás de las enfermedades cardíacas, el ictus y el cáncer. De ellos, un porcentaje importante requiere ingreso hospitalario: entre el 2 y el 5% en población general y entre el 10 y el 17% de todos los ingresos hospitalarios en ancianos se debe a RAM. Se han descrito muertes debido a las mismas en un 1-3% de los pacientes hospitalizados [32].

Según la frecuencia de aparición de las reacciones adversas, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), entidad dependiente de la OMS, las clasifica en los cinco grupos mostrados en la Tabla 1-4 [33]. Esta clasificación es la adoptada en la confección de la ficha técnica de cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tras

la evaluación científico-técnica realizada a partir de la información científica presentada por los titulares de las solicitudes de autorización de medicamentos [30].

TABLA 1-3: CLASIFICACIÓN DE LAS RAM SEGÚN SU FRECUENCIA DE APARICIÓN

<b>Muy común</b>	$\geq 1/10$
<b>Común</b>	$\geq 1/100, < 1/10$
<b>Poco común</b>	$\geq 1/1000, < 1/100$
<b>Raro</b>	$\geq 1/10000, < 1/1000$
<b>Muy raro</b>	$< 1/100000$
<b>Desconocido</b>	No se puede estimar con los datos

Previamente la forma de clasificar las reacciones adversas tenía en cuenta la gravedad de las mismas. Así, Capellá en 1988 [34] las clasificaba en cuatro grados:

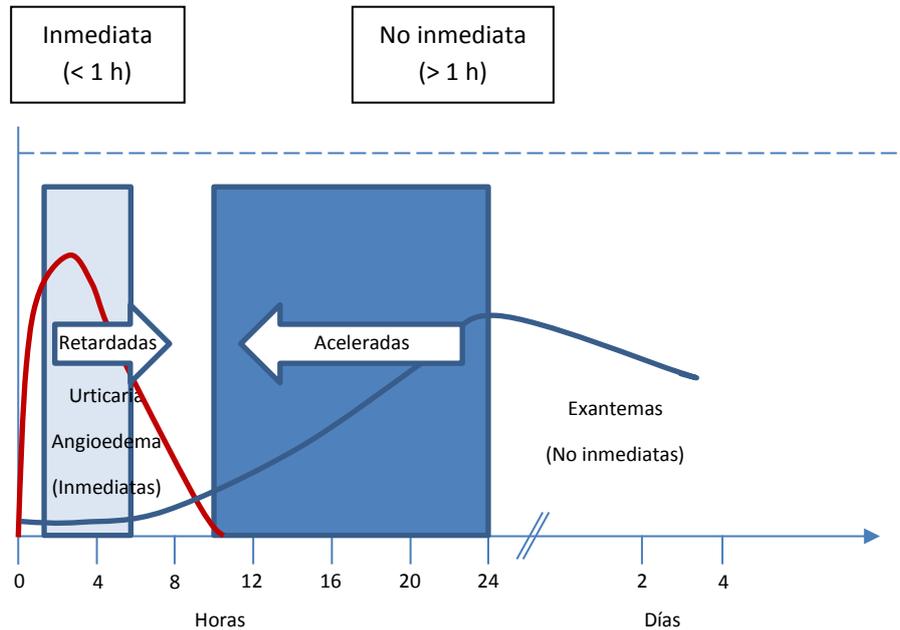
- **Leves:** RAM banales de poca importancia y corta duración y que no afectan a la vida normal del paciente.
- **Moderadas:** RAM que motivan baja (laboral o escolar) o ingreso hospitalario\*.
- **Graves:** aquellas que amenazan la vida del paciente o que sean relevantes clínicamente.
- **Mortales:** aquellas que, como consecuencia de la misma, fallece el paciente.

\*Hoy en día las RAM que requieren ingreso se consideran graves

Dentro de las RAM, un grupo se denomina Reacciones de Hipersensibilidad por Fármacos (DHR por sus siglas en inglés) y comprende todas las reacciones producidas por fármacos semejantes clínicamente a una reacción alérgica. Este tipo de reacciones afectan a más de un 7% de la población general. El mecanismo de las DHR puede ser alérgico y no alérgico; aquellas en las que se define un mecanismo inmunológicamente mediado reciben el nombre de alergia medicamentosa. Son reacciones impredecibles, requieren cambio de tratamiento y son potencialmente mortales. Se llega a su diagnóstico definitivo tras la realización de un completo estudio alérgico, precisan un tratamiento adecuado en el momento agudo, la retirada del fármaco implicado y una serie de medidas preventivas que protejan al paciente ante una nueva exposición. Varios consensos internacionales y guías de práctica clínica tratan de forma general o específica para cada grupo de fármacos estas reacciones, sin embargo una aproximación sistemática y estandarizada para el diagnóstico y gestión de las DHR es todavía un gran reto [35].

La clasificación clínica según su curso es útil para el manejo, la comparación de estudios y la validación de los métodos diagnósticos. En los pacientes susceptibles encontramos diferentes cursos clínicos de DHR: inmediatas, que se producen en la primera hora de administración del medicamento, y no inmediatas que ocurren más de una hora después. El límite de una hora es insuficiente en algunas ocasiones para explicar el curso, la extensión de las reacciones adversas y su mecanismo fisiopatológico, por lo que se admite que entre 1 y 6 horas de la toma del medicamento describimos reacciones inmediatas y denominamos inmediatas retardadas o tardías a las que aparecen en este periodo de tiempo. Las reacciones no inmediatas que aparecen entre las 8 y 12 horas de la administración del fármaco se denominan no inmediatas aceleradas. (Figura 1-13). La ruta de administración, los metabolitos del

fármaco, la presencia de cofactores o tratamientos concomitantes alteran la DHR en su progresión y deben tenerse en cuenta a la hora de establecer su clasificación [35], [36].



**Figura 1-13: Clasificación clínica de las DHR.**

Según su fisiopatología se clasifican en reacciones alérgicas inmunológicamente mediadas o reacciones no alérgicas no inmunológicamente mediadas. Las reacciones alérgicas requieren la presencia de anticuerpos o células T que actúan frente a los fármacos o sus metabolitos. Las reacciones alérgicas de curso inmediato se desarrollan por la presencia de anticuerpos IgE producidos por linfocitos B antígeno específicos después de un periodo de sensibilización. El antígeno, unido al anticuerpo IgE (unida a su vez por FcR1 receptores a la superficie de los mastocitos y basófilos), produce la liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa, citoquinas) y la producción de nuevos mediadores (leucotrienos, prostaglandina, quininas y otras citoquinas). Las reacciones alérgicas de curso no inmediato están mediadas por la presencia de linfocitos T. De acuerdo con la teoría del hapteno, los fármacos deben estar unidos irreversiblemente a proteínas para actuar como antígenos. Una hipótesis alternativa señala cómo la interacción farmacológica con el receptor de la célula T o las moléculas HLA puede activar al linfocito T por alteración de MHC en el canal de péptidos (concepto p-i) [37]. La Tabla 1-3 recoge la clasificación inmunología de las reacciones de hipersensibilidad según Gell y Coombs, revisada por Pichler en 2003 [36].

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por fármacos y de los mecanismos inmunológicos que las desencadenan, el progreso continúa siendo relativamente lento comparado con otros campos de la alergología. Diversos factores juegan en contra de un progreso más rápido: estructura química diversa de los fármacos, miles de interacciones con el sistema inmune o el efecto directo farmacológico-inmunológico, descrito más recientemente [36]. Además de los factores de susceptibilidad genética (algunos de los que se están describiendo actualmente para un determinado número de fármacos),

otros fármacos que actúan como cofactores, las infecciones virales, el ejercicio físico o la alergia alimentaria pueden interactuar con el efecto de un fármaco y contribuir a la variabilidad y aparente predictibilidad de las manifestaciones clínicas que se suceden [38].

TABLA 1-4: CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LAS DHR

Tipo	Tipo de respuesta inmune	Fisiopatología	Síntomas clínicos	Cronología de la reacción
I	IgE	Degranulación de mastocitos y basófilos	Anafilaxia, urticaria, angioedema, broncoespasmo	1-6 horas de la toma del fármaco
II	IgG y complemento	IgG y citotoxicidad por complemento	Citopenia	5-15 días desde el inicio de la toma del fármaco
III	IgM o IgG y complemento o FcR	Depósito de inmunocomplejos	Enfermedad del suero, urticaria, vasculitis	7-8 días para enfermedad del suero o urticaria 7-21 días para vasculitis
IVa	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Activación de monocitos y macrófagos	Eccema	1-21 días desde el inicio de la toma del fármaco
IVb	Th2 (IL4 y 5)	Activación de eosinófilos	Exantema maculopapuloso/ampollososo Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	1 a varios días MPE 2-6 semanas en DRESS
IVc	Linfocito T citotóxico (perforina, granzimaB)	Citotoxicidad en queratinocitos mediada por CD4 o CD8	Exantema maculopapular, Exantema fijo medicamentoso (EFM), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), exantema pustuloso, Necrolisis epidérmica tóxica (TEN)	1-2 días EFM 4-28 días SJS/TEN
IVd	Linfocito T (IL8/CXCL8)	Inflamación neutrofílica	Exantema pustuloso	1-2 días desde el inicio de la toma del fármaco (puede prolongarse)

#### 4.2 Reacciones adversas causadas por FASRAA

Millones de pacientes reciben tratamiento con fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona; se calcula que por encima de los cuarenta millones recibe diariamente alguno de ellos. Los IECA presentan efectos adversos en más del 20% del total de los pacientes que los utilizan; estos pacientes son calificados de intolerantes a los IECA, principalmente por tos persistente que les incapacita para continuar con el tratamiento. El efecto adverso que se presenta con mayor frecuencia es tos persistente en el 88,2%, seguida de hipotensión sintomática en el 4.1%, angioedema o anafilaxia en el 1.3% y alteración en la función renal en el 1% [39].

Estas RAM, tanto por su gravedad, que pone en ocasiones en riesgo la vida del paciente, como por la gran frecuencia con la que se presentan, constituyen un reto para el médico especialista en Alergología.

Las reacciones no inmediatas se producen por la intervención de los linfocitos T y la piel suele ser el órgano más frecuentemente afectado pero cualquier otro órgano puede sufrir las consecuencias de este tipo de reacciones. El daño hepático, pancreático, renal, pulmonar o neurológico se ha descrito inducidas por fármacos

activos en el sistema renina angiotensina aldosterona. Es importante tener en cuenta que el mismo fármaco puede producir diferentes síntomas y signos clínicos en diferentes personas, e incluso en la misma persona, a pesar de que se haya administrado en las mismas dosis y por la misma vía. En los pacientes susceptibles los fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona inducen un espectro de DHR-RAM con diferentes cursos, manifestaciones orgánicas y gravedad que involucran mecanismos inmunológicos y no inmunológicos [35]. En algunos pacientes la DHR implican mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, en las que el componente genético resulta fundamental para que se produzca la misma. Es el caso del Síndrome de Stevens-Johnson en los pacientes HLA-B1502 que toman carbamacepina y abacavir en asociación con HLA-B5701 [40]. Por último, las infecciones virales están implicadas en las RAM con eosinofilia y síntomas sistémicos. Hasta la fecha estos mecanismos fisiopatológicos no se han descrito para los fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona.

Al igual que otros fármacos, los FASRAA inducen un amplio rango de RAM relacionadas con sus propiedades farmacológicas [8]. Los órganos y tejidos involucrados varían desde la piel, mucosas, vía aérea, vasos sanguíneos, sistema nervioso central, aparato digestivo y células hematológicas. Los síntomas clínicos resultan con distinta gravedad desde los más leves (rinitis, conjuntivitis, tos, exantema, urticaria, púrpuras) hasta la anafilaxia refractaria y muerte por compromiso de la vía respiratoria [8].

En 1970 el farmacólogo Ferreira descubrió que el veneno de la jararaca o *Bothropoides jararaca*, es capaz de inhibir *in vitro* a la ECA. Asimismo, con el pentapéptido Factor Potenciador de la Bradiquinina (Bradikinin Potentiating Factor BPP5a) contenido en este veneno de serpiente se aisló uno de los componentes efectivos de esta acción inhibitoria [41]. Puesto que el BPP5a es muy inestable en el organismo, casi simultáneamente se inició la búsqueda de inhibidores más potentes y estables de la enzima. En 1971 se consiguió un primer éxito con el descubrimiento del efecto inhibidor de ECA del nonapéptido teprotido el cual tiene efectos hipotensores muy similares al el veneno de la jararacá. No obstante, dos años más tarde se abandonó el posterior desarrollo clínico del teprotido por falta de interés comercial por parte del fabricante [42].

A principios de los años 1970 se descubrió la estructura parcial efectiva del péptido BPP5a y del teprotido, ambos inhibidores de la ECA. A partir de estos descubrimientos se desarrollaron nuevos inhibidores ECA no péptidos. En 1975 se describió por primera vez el inhibidor ECA captopril. Esta fue la primera sustancia que se empleó como inhibidor ECA en un tratamiento, en 1981. En los primeros años de uso del captopril se observó una gran incidencia de efectos adversos que se atribuyeron al exceso de dosis. Más tarde siguió la comercialización de un segundo inhibidor ECA, el enalapril.

Con el fin de minimizar los efectos adversos y aprovechar el éxito terapéutico y económico de los fármacos captopril y enalapril se desarrolló una segunda generación de inhibidores ECA, de adquisición en el mercado desde principios de los años 1990, tales como el lisinopril y ramipril [29].

Desde los primeros IECA estudiados y comercializados (captopril y enalapril), se han desarrollado docenas de fármacos con actividad similar y la mayoría de ellos se han relacionado con RAM notificadas en pacientes susceptibles. Hay gran cantidad de fármacos y amplio espectro de síntomas observados y diferentes mecanismos patogénicos implicados que producen una gran incógnita para el especialista en Alergología. Todos estos fármacos comparten acción bloqueando el sistema renina angiotensina que genera una acumulación de bradiquinina tal y como se observó en su descubrimiento. Los datos epidemiológicos reales indican un aumento en el consumo de una segunda generación de IECA distintos al enalapril, además de ARA II e IDR; esto hace que compartan protagonismo, siendo todavía hoy el enalapril el más relevante pero no el único. De acuerdo con lo anterior parece más adecuado usar el término de fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona FASRAA (compuesto por tres grupos: IECA, ARAII e IDR) y reemplazar a captopril, enalapril, o IECA en las descripciones de los subtipos de RAM.

La presencia de RAM tras la toma de varios fármacos es lo que se conoce como reactividad cruzada que puede suceder entre grupos y dentro de los mismos grupos lo que resulta muy frecuente en el caso de las FASRAA. En general, cuando se observa este fenómeno de reactividad cruzada entre distintos grupos el mecanismo fisiopatológico de la RAM no es inmunológico. En algunos pacientes los síntomas de RAM ocurren tras la toma de fármacos de un solo grupo o químicamente relacionados lo que indicaría un mecanismo inmunológico de reacción de hipersensibilidad [35].

El diagnóstico de las RAM inducidas por fármacos se hace fundamentalmente con una historia clínica en la que se recogen adecuadamente todos los aspectos de la reacción sintomatología, cronología, fármacos concomitantes y la patología previa del paciente afectado. Es importante tener en cuenta la exposición previa al fármaco sospechosos y el tiempo transcurrido entre la primera dosis y la aparición de la sintomatología así como el efecto tras la supresión del mismo. Los algoritmos empleados en farmacovigilancia se basan principalmente en la historia clínica sistematizada del paciente [43]. No son específicos para las reacciones de hipersensibilidad y el estudio alergológico será necesario en la mayor parte de los casos. Las pruebas cutáneas intraepidérmicas, epicutáneas, los test de provocación, y las pruebas de laboratorio pueden resultar definitivas en el estudio de las reacciones con medicamentos conocidos, como antibióticos  $\beta$ -lactámicos, AINES, anestésicos generales y locales. La falta de información sobre otros grupos terapéuticos como los FASRAA puede hacer imprescindible el uso de algoritmos de farmacovigilancia para estudiar las RAM producidas por ellos. Por último en el caso de las reacciones cutáneas graves (SJS, TEN, DRESS y pustulosis aguda generalizada) y otros tipos de RAM que pongan en peligro la vida del paciente no estarían indicados los estudios de provocación y el estudio alergológico se vería recortado, en estos casos el uso de algoritmos de farmacovigilancia sería el principal método de estudio [44].

Hasta la fecha, en las guías de práctica clínica se recogen las siguientes RAM para los FASRAA (Tabla 1-5).

TABLA 1-5: TEXTO ÍNTEGRO DE LA GUÍA DE PRESCRIPCIÓN TERAPÉUTICA SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS IECA Y ARA II [22].

**RAM EFECTOS ADVERSOS DE LOS IECA.**

Los IECA pueden ocasionar hipotensión profunda e insuficiencia renal así como tos seca persistente. Además, pueden causar angioedema (el inicio a veces se demora), exantema (que puede asociarse con prurito y urticaria), pancreatitis y síntomas respiratorios altos del tipo de sinusitis, rinitis y faringitis. Los efectos digestivos notificados con los IECA comprenden náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal. Se han descrito alteraciones de la función hepática, ictericia colestásica y hepatitis. También se han notificado hiperpotasemia, hipoglucemia y trastornos hemáticos del tipo de trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia y anemia hemolítica. Otros efectos adversos abarcan cefalea, mareos, fatiga, malestar general, disgeusia, parestesias, broncoespasmo, fiebre, serositis, vasculitis, mialgias, artralgias, presencia de anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de sedimentación, eosinofilia, leucocitosis y fotosensibilidad.

Para prevenir las reacciones anafilactoides deben evitarse los IECA durante la diálisis con membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo y durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano; asimismo, debe suspenderse su administración antes de la desensibilización con veneno de avispas o abejas. Verresen 1990 Owen 1994 Ruëff 2009.

**RAM EFECTOS ADVERSOS DE LOS ARA II.**

Los efectos adversos suelen ser leves. Puede aparecer hipotensión sintomática con mareos, sobre todo en pacientes con disminución del volumen intravascular (p.ej., tratados con dosis altas de diuréticos). A veces se observa hiperpotasemia; se ha descrito también angioedema con algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

La guía de prescripción terapéutica no incluye los IDR. En la Tabla 1-6 se muestra la información contenida en el Vademecum español.

TABLA 1-6: EFECTOS ADVERSOS DE LOS IDR SEGÚN EL MEDIMECUM [20].

**EFECTOS ADVERSOS DE LOS IDR**

Frecuentemente diarrea. Poco frecuentes erupción cutánea. Raro angioedema. Se han observado disminución de la hemoglobina y aumento de la potasemia principalmente con el uso concomitante de otros fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona.

Finalmente, en la Tabla 1-7 se reproduce la ficha técnica del aliskireno Rasilez®.

TABLA 1-7: FICHA TÉCNICA DEL RASILEZ® (ALISKIRENO).

Los efectos secundarios más frecuentes del Rasilez (vistos en entre 1 y 10 pacientes de cada 100) son mareo, diarrea, dolor en las articulaciones y altos niveles de potasio en sangre. Ver el prospecto para la lista completa de efectos secundarios conocidos del Rasilez.

El Rasilez no debe ser empleado en personas hipersensibles (alérgicas) al aliskireno o a algún otro componente del medicamento. No debe ser empleado en pacientes que han presentado angioedema al aliskireno, angioedema hereditario o angioedema sin causa determinada, o en embarazadas de más de tres meses. No se recomienda su uso durante los tres primeros meses de embarazo o en mujeres que desean quedarse embarazadas. El rasilez tampoco debe tomarse en combinación con ciclosporina, itraconazol u otros medicamentos conocidos como "inhibidores de la glicoproteína-P, (como la quinidina). El rasilez no debe emplearse en combinación con IECA o ARAII en pacientes con diabetes, o insuficiencia renal moderada o grave.

## **4.3 Reacciones adversas cutáneas**

### **4.3.1 Introducción**

Los medicamentos diseñados para curar enfermedades, en algunas ocasiones pueden también producirlas. Cuando esto ocurre la piel es el órgano más frecuentemente implicado y su expresividad se está incesantemente enriqueciendo con la descripción de nuevos cuadros, que frecuentemente simulan cualquier dermatosis con gran polimorfismo clínico o agravan las que el paciente sufre. Las reacciones cutáneas adversas por medicamentos constituyen un motivo de consulta no infrecuente en las clínicas alergológicas y dermatológicas. De manera general, cualquier medicamento puede ocasionar una diversidad de cuadros clínicos, y al contrario un mismo tipo de reacción cutánea puede ser ocasionada por numerosos medicamentos. El problema adquiere con frecuencia mayor dimensión porque, para que la reacción se desarrolle, es a veces necesaria la participación de varios factores. En ocasiones se precisa de una infección concomitante, no infrecuentemente son necesarios dos o más fármacos administrados simultáneamente, y eventualmente se puede precisar el concurso de radiaciones ionizantes para que el cuadro se desencadene [35].

Por otra parte, no todos los posibles efectos adversos son adecuadamente conocidos en los ensayos clínicos previos a su comercialización. En ellos no se pueden detectar aquellas reacciones que se presentan con muy escasa frecuencia o que aparecen después de un periodo prolongado de administración del medicamento, ni tampoco todas las interacciones entre medicamentos o las reacciones que puedan aparecer con motivo de la patología que presenta el paciente que lo toma. Los fármacos utilizados para tratar un mismo proceso pueden variar en los diferentes ámbitos geográficos. Por ello las descripciones epidemiológicas y/o clínicas no siempre pueden extrapolarse cuando proceden de un área poblacional distinta. La incidencia de determinadas reacciones medicamentosas puede variar dependiendo del grupo de pacientes considerado, la base genética y el estado clínico de cada uno influyen de manera decisiva en su presentación, de hecho se está comenzando a describir [38].

Ocasionalmente la medicación puede causar prurito y disestesia cutánea sin lesiones. El clínico deberá estar advertido y no olvidar que, una reacción adversa medicamentosa puede presentarse en un paciente que está tomando medicación en una clara secuencia temporal y, que repentinamente desarrolla síntomas cutáneos. Debería ser una de las opciones diagnósticas ante un cuadro clínico de interpretación confusa, compleja o difícil [36].

### **4.3.2 Angioedema**

#### **Introducción**

Por su importancia, el angioedema merece un apartado propio dentro de las RAM cutáneas.

El angioedema es una reacción vascular, caracterizada por vasodilatación y aumento de la permeabilidad con el consiguiente edema tisular por extravasación de plasma que afecta a las capas subcutáneas o submucosas. Se presenta edematización de forma brusca afectando a la superficie cutánea y membranas mucosas, no es pruriginoso. El angioedema es un término que hace referencia a un grupo de trastornos con una etiología multifactorial pero con similares características clínicas. Algunas formas de angioedema muestran gran variabilidad en sus localizaciones, diferentes mecanismos fisiopatológicos, mediadores y mutaciones genéticas. En un porcentaje muy pequeño de los angioedemas que se presentan sin urticaria está implicado un mecanismo de hipersensibilidad, se trata pues la mayoría de las ocasiones de reacciones no alérgicas [45].

Puede afectar, además de a cualquier lugar de la superficie cutánea, a las vías respiratorias superiores y al tracto gastrointestinal o a otras localizaciones consideradas inusuales como el sistema nervioso central [46]. La fuga vascular se produce sin que haya daño anatómico, su duración media varía desde 48 a 72 horas y pasado este tiempo los tejidos afectados recobran su aspecto normal. En algunos casos puede quedar resuelta en 12 horas, aunque en raras ocasiones puede persistir 120 horas. Los lugares típicos de aparición de angioedema son la cara, los labios y los párpados principalmente, manos, pies y genitales, donde la piel es más laxa, raramente aparece en las zonas de piel tensa. Cuando el angioedema afecta a la lengua, faringe y laringe se producen situaciones clínicas particularmente problemáticas. La mayoría de las muertes producidas por angioedema se producen cuando este afecta a la laringe, pero su aparición en la región parafaríngea y en la lengua puede llevar a las mismas consecuencias si es masiva [46], [47]. La afectación de la mucosa gastrointestinal puede producir síntomas como dolor, diarrea o estreñimiento. Los medicamentos que producen como reacción adversa angioedema con mayor frecuencia son los IECA, excluidos antiinflamatorios no esteroideos AINE y  $\beta$ -lactámicos [15].

El primer caso de angioedema publicado por consumo de IECA se describió hace treinta y cuatro años, en 1980, asociado al consumo de captopril, una publicación recoge por primera vez este efecto adverso [48]. El mismo año de la comercialización del losartan, 1995, se publica un primer caso de angioedema asociado al consumo del mismo [49]. Desde esa fecha, y hasta la actualidad, el resto de los fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina IECA, ARA II e IDR se han visto implicados en este tipo de reacción adversa [50], [51], [52].

Esta reacción adversa aparece descrita en múltiples fuentes bibliográficas con mayor o menor frecuencia y, con una amplia variedad de cifras tal y como se describe en el caso de la tos, pero con una tendencia al aumento desde los primeros años de comercialización hasta la actualidad [53], desde el inicio de la década de los noventa en varias publicaciones se afirma que esta reacción adversa es mucho más común de lo que previamente se había publicado y comunican un cambio de tendencia [54]. En general, las frecuencias son menores, que otras RAM, pero la gravedad de las mismas, dado que las características del angioedema pueden condicionar que se trate de una reacción adversa grave incluso mortal las hace muy importantes [55], [56], [57], [58]. La mortalidad de esta reacción adversa se presenta entre el 0.1% y 5% de los casos. Considerando que actualmente más de 40 millones de personas están

siguiendo tratamiento con IECA, este medicamento podría matar a 160 pacientes por año [45]. Los cálculos hechos por Messerli [59] son menos optimistas; calculando sobre la base de los cuarenta millones de personas sometidos a este tratamiento, una incidencia media de 0.3%, un 20% de afectación de la vía respiratoria superior y un 5% de mortalidad en estos casos llegaría a los 1200 muertos ( $40000000 \times 0.3\% \times 20\% \times 5\% = 1200$ ).

### **Epidemiología**

Teniendo en cuenta que un tercio de la población de los países occidentales presenta hipertensión arterial [60] y el amplio uso de este tipo de fármacos activos frente al sistema renina angiotensina, que son utilizados como terapia de primera elección para más de 40 millones de pacientes en el mundo [61], en 2009 los IECA eran el cuarto medicamento más vendido, con 160 millones de prescripciones anuales, [62] los IECA representan una de las causas más frecuentes y larvadas de angioedema de repetición inducido por fármacos [63].

La incidencia de presentación de angioedema como reacción adversa causada por IECA se estableció en 2008 entre 0.1-0.7% de los pacientes tratados que iniciaban un tratamiento nuevo con estos fármacos [64]. Aunque estas cifras de incidencia no son muy elevadas, pueden afectar a 1 de cada 2500 pacientes en la primera semana de exposición; los IECA son la causa más frecuente de angioedema recurrente inducido por fármacos [65]. Publicaciones más recientes indican que esta incidencia está subiendo hasta cifras de entre el 1 y el 8% de los pacientes en tratamiento con IECA [66], [67], [45]. Toh et al en un estudio retrospectivo comparó el riesgo de padecer angioedema con el uso de IECA, ARA II e IDR durante el primer año de tratamiento en práctica clínica real, mostraron una tasa de incidencia de 4,38 casos de angioedema por 1000 entre los que recibían tratamiento con IECA (n=1.845.138); tenían una tasa de incidencia de 1.66 casos de angioedema por 1000 tratados los que recibían tratamiento con ARA II (n=467.313) y encontraron una tasa de incidencia de 4.67 por cada 1000 tratados con IDR aliskireno (n=4.867). Los autores concluyen que los pacientes en tratamiento con IECA e IDR presentan un riesgo tres veces superior de desarrollar angioedema que los sometidos a tratamiento con ARA II al menos, durante el primer año de tratamiento con estos fármacos [68].

### **Factores de riesgo**

El angioedema, como reacción adversa, presenta un curso recurrente e irregular, en numerosos trabajos enumeran una serie de factores de riesgo que podrían potenciar la aparición de la reacción. Se han encontrado descritos los siguientes:

- Raza negra [64], [67], [69], [70], [71], [72], [73].
- Sexo femenino [50], [64], [74], [75], y durante la menstruación y tratamiento contraceptivo y hormonal sustitutorio [76].
- Angioedema hereditario previo [77].
- Angioedema idiopático previo [77].
- Reacciones adversas previas con medicamentos [78].
- Administración concomitante de AINE [79], [80], [81].

- Hábito de fumar [82], [83].
- Edad por encima de los 65 años [78].
- Atopia, especialmente alergia estacional [78].
- Obesidad [82].
- Cirugía o trauma en la vía aérea superior [84], [85].
- Síndrome de apnea del sueño [84].
- Etilismo [86].
- Inmunosupresión para trasplantes renales o cardíacos [87].
- Reciente inicio del tratamiento, según algunos autores en la primera semana de tratamiento (60%) [45], [56], [88], aunque otros autores muestran datos diferentes (25%) [89].
- Insuficiencia cardíaca [90].
- Factores genéticos [91], [92], [93], [94].

Por otro lado, debe destacarse que la diabetes se asocia a un riesgo bajo de padecer angioedema [64], [78].

Los IECA representan la primera causa de ingreso hospitalario por angioedema desde hace 20 años [70], [86], [95]. Con tendencia a continuar aumentando según consta en todas las fuentes, un artículo publicado en 2001 sobre angioedema y el manejo de los pacientes que lo sufren asegura que, el 68.5% de los pacientes ingresados por angioedema en dos hospitales de tercer nivel, en un periodo de 5 años, eran angioedemas inducidos por IECA. Los autores no se muestran sorprendidos por estas cifras y explican como los IECAS eran uno de los diez fármacos más consumidos en Estados Unidos [96].

Posteriormente, en 2004, se publica un estudio similar en el que se describe el angioedema inducido por IECA como la causa del 64% de los ingresos hospitalarios por angioedema desde julio de 1995 a junio de 2001, siendo el 40% de estos pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y requiriendo el 28% intubación endotraqueal [70]. Se trata de un estudio en un hospital de tercer nivel con 125.843 pacientes ingresados en este periodo de tiempo, de los cuales 70 lo fueron por angioedema, y de ellos 45 eran hipertensos en tratamiento con IECA. Llama la atención la causa de los 23 angioedemas restantes en los que se incluyen causas alérgicas (alimentos y medicamentos) y no alérgicas como angioedema causado por ARA II. En las recomendaciones finales los autores se posicionan categóricamente en contra del uso de los ARAII o IECA en los pacientes con episodios de angioedema previo basándose en estos resultados y en trabajos publicados por otros autores [97], [98], [99]. Destacan un incremento en el número de casos cada año desde el comienzo del estudio, en el primer año (entre 1995 y 1996) ingresaron 5 pacientes por angioedema; 1 inducido por IECA y 4 por el resto de causas. En el último año (entre 2000 y 2001) ingresaron 30 pacientes por angioedema; 24 inducidos por IECA y 6 por otras causas [70].

Lin et al llevaron a cabo un estudio en el estado de Nueva York, entre los años 1990 y 2003, empleando una base de datos con los parámetros de hospitalización de pacientes en todo el estado. La codificación de procesos permite a los autores obtener los datos de los pacientes ingresados por procesos agudos alérgicos. Describen

cuatro categorías diagnósticas para el ingreso: angioedema, alergia inespecífica, urticaria y anafilaxia. Los pacientes ingresados por cada uno de los diagnósticos, la media de edad, el porcentaje de mortalidad, los procedimientos quirúrgicos, las medidas de soporte vital y los gastos de ingreso hospitalario se muestran en la Tabla 1-8. Los autores concluyen que el angioedema es el motivo de ingreso más importante por causas agudas alérgicas, no asmáticas, por encima de la anafilaxia, de las urticarias y de los casos inespecíficos. La media de edad en el grupo de angioedema superior, entre las comorbilidades la hipertensión arterial está presente en el 60.7% de los pacientes con angioedema (1233 en tratamiento con IECAS), acumulan un porcentaje de mortalidad de 0.6%, los procedimientos invasivos son superiores en los pacientes con angioedema y el gasto supera en un 15.5% a la media de gasto de los otros grupos [95].

TABLA 1-8: ESTUDIO DE PACIENTES INGRESADOS CON PROCESOS AGUDOS ALERGOLÓGICOS [95].

	<b>Angioedema</b>	<b>Alergia inespecífica</b>	<b>Urticaria</b>	<b>Anafilaxia</b>
Edad	55.8 ± 21	40.8 ± 24.4	36.2 ± 23.8	39.8 ± 2.5
Mortalidad %	0.6	0.4	0.1	0.7
Laringoscopia %	5.4	1.3	0.2	1
Intubación %	4.2	0.4	0	5.5
Gasto medio \$	3447	2605	2888	2998
n	6775	1074	4182	5606
Comorbilidad HTA %	60.7	18.8	13.8	16.9

En lo que a la asistencia al servicio de urgencias se refiere hay dos estudios: uno multicéntrico realizado en cinco hospitales norteamericanos [80] y otro en un hospital general [62] en los que destacan unas cifras muy similares, un tercio de los pacientes que acuden al servicio de urgencias por angioedema y son angioedemas inducidos por IECA (excluyendo otros FASRAA). Aproximadamente un 11% ingresan en unidades de cuidados intensivos, 12% causan ingreso hospitalario, 18% permanecen en observación y el resto son dados de alta. Lisinopril es el IECA responsable de más del 60% de estos angioedemas. Más del 50% de los pacientes que presentan angioedema han sufrido múltiples episodios antes de un diagnóstico y tratamiento correctos con la retirada de la medicación [75], [100].

En España, los estudios sobre factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas [101], [102] muestran cómo las consultas por posible alergia a los medicamentos representan el 12.63% (en 1992) y 14.7% (en 2005); en ambos casos esto supone la tercera causa de consulta tras la rinitis y el asma bronquial. El 3.4% de estos pacientes había requerido ingreso por este motivo en 2005, frente al 2.1% en 1992. La asistencia a urgencias por sospecha de alergia a medicamentos registra valores muy similares, del 36 y 37%. Los pacientes que consultaron por sospecha de alergia a medicamentos presentaban una prevalencia de enfermedades asociadas que han aumentado entre las versiones del 1992 y 2005, pero solo la HTA y la hipercolesterolemia registran un aumento estadísticamente significativo. La HTA es la enfermedad asociada más prevalente en los pacientes que consultaban por alergia a medicamentos. En conjunto, varios de los aspectos analizados nos muestran un grupo de pacientes con mayor edad y mayor

proporción de mujeres, con patología asociada y con mayor número de ingresos hospitalarios [102].

### **Manifestaciones clínicas**

Manifestaciones clínicas características son angioedema recurrente impredecible que no está relacionado con la dosis, duración o frecuencia de administración de los FASRAA [47]. En muy raras ocasiones el angioedema se acompaña de lesiones habonosas de urticaria donde la extravasación se produce en capas superficiales de la piel [103], [104]. En el estudio de una serie de 86 casos de angioedema inducido por enalapril [78], Kostis encuentra urticaria en 7% de los pacientes que desarrollan angioedema.

En el angioedema inducido por fármacos, frecuentemente pasa desapercibida la etiología del mismo, y se continúa administrando el fármaco causante de la reacción, lo que tiene unas consecuencias desafortunadas para el pronóstico del paciente, dado que los ataques se repiten con tendencia a ser más graves [47], [97]. Brown cuantifica este riesgo: después del ataque inicial se multiplica por diez el riesgo de padecer un nuevo ataque [105]. Se estima que el 50% de los pacientes que presentan un episodio de angioedema relacionado con el consumo de IECA no suspenden el tratamiento con los mismos a pesar de presentar este tipo de reacción adversa [106].

Las lesiones de angioedema en la región orofacial y cuello frecuentemente recurren en los mismos lugares de presentación inicial, la duración normalmente no es superior a 72 horas [50] y son predominantemente asimétricos [107]. Se presenta típicamente en la región facial (labios y mucosa oral) y en muchas ocasiones los pacientes despiertan por las mañanas con los labios inflamados [99]. Se trata de un edema episódico, blanco, frío, no pruriginoso, no doloroso y con márgenes mal definidos. Los pacientes suelen notar, previo al engrosamiento de la zona, hormigueo o parestesias leves. Es posible que alrededor de la zona aparezca eritema marginado debido a la liberación de mediadores bradiquinina. Lo más común es que el angioedema afecte a un área localizada y pueda aumentar hasta alcanzar una máxima intensidad entre las 12 y las 24 horas del inicio, hasta que comience a ceder pasadas 36-72 horas. De forma alternativa el angioedema puede persistir aunque se reduzca su tamaño, o migrar hacia localizaciones cercanas [46].

Fuera de esta localización se han descritos casos de angioedema inducidos por FASRAA en región genital; las características clínicas son similares afectando genitales externos. Se resuelven en 48 horas tras la supresión del tratamiento con ARA II e IECA. Henson et al, en 1999 describe el primer caso de edema en genitales asociado a la toma de lisinopril [108]. Posteriormente se han descrito dos casos de única manifestación aislada del angioedema inducido por ibersartan y lisinopril en la misma región genital [109]. Por último, Miller comunica un caso de angioedema genital tras tres años de tratamiento con IECA [110].

Otra localización típica es en la lengua. La clínica comienza súbitamente, con dificultades para articular palabra, tragar o respirar. Los síntomas ofrecen muy buenos

indicios de la localización anatómica del angioedema. Faringe, laringe, áreas subglóticas y aritenoides también pueden verse afectadas [77], [111], [112].

Se han descrito tres categorías diferentes de acuerdo con la localización anatómica de los tejidos afectados, esta clasificación ha sido propuesta por otorrinolaringólogos de la Universidad de Georgetown [96], con ella se pretende evaluar el riesgo de intervención y la evolución del cuadro clínico que presentan los pacientes afectados según la presentación inicial.

1. Tipo 1: angioedema limitado a la cara o la cavidad oral, pero no afectando al suelo de la boca.
2. Tipo 2: angioedema afectando al suelo de la boca y /o la orofaringe, incluyendo la base de la lengua, úvula y paladar blando.
3. Tipo 3: angioedema afectando la región orofaríngea y extensión a las estructuras supraglóticas: epiglotis, pared posterior de la faringe, cuerdas vocales falsas, aritenoides cuerdas ariepiglóticas y glóticas.

La Tabla 1-9 recoge los resultados de este estudio retrospectivo realizado durante los años 1993 a 1999 con los pacientes que asistían a urgencias de dos hospitales de tercer nivel. Un total de 108 casos de angioedema de los cuales 74 (68.5%) fueron diagnosticados de angioedema inducido por IECA. Como se aprecia en la tabla, los pacientes que presentaron angioedema tipo 2 y tipo 3 son los que requieren ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y requieren procedimientos quirúrgicos con más frecuencia y evolucionan hacia la mejoría más lentamente.

TABLA 1-9: ESTUDIO DE PACIENTES INGRESADOS CON ANGIOEDEMA [96]

Angioedema	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Porcentaje %, n	57% (n=43)	25.9% (n=21)	16.7% (n=10)
Alta %	69.4%	10.7%	5.6%
Ingreso UCI %	8%	32.1%	50%
Ingreso hospitalización %	22.6%	28.6%	11.1%
Intubación endotraqueal%	0	21.4%	33.3%
Intervención quirúrgica %	0	7.1%	0
Mejoría tras tratamiento%	100%<24 horas	17.9%>48 horas	33.3% 24-48 horas

Previamente se habían descrito clasificaciones similares a esta pero que incluían desglosamiento del tipo 3, en estadio 4 para la afectación laríngea, siendo esta última la de peor pronóstico con 100% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y muy altos porcentajes de intervenciones quirúrgicas [113].

En 2006 otro trabajo italiano con 85 casos, un número similar de casos de angioedema inducido por IECA, describe las formas de presentación en un sentido más global con los siguientes lugares y frecuencias de presentación. La cara con el 81% es la localización más frecuente, seguida de la lengua y la cavidad oral 45%; vía respiratoria superior laringe y faringe 20%, otros lugares periféricos de manifestación cutánea 17% y por último la manifestación a nivel de angioedema gastrointestinal en 3%. Muy interesante resulta la comparación entre los lugares de presentación del angioedema hereditario y el inducido por IECA. En el tipo hereditario hay 97% de localización cutánea periférica, 78% gastrointestinal y 37% laríngeo [114].

Ocasionalmente se han descrito episodios de angioedema en órganos internos, La afectación de la submucosa gástrica [115] o intestinal da lugar a la presentación de manifestaciones digestivas: dolor, náuseas, estreñimiento diarrea y vómitos [116], [117]. Los síntomas pueden presentarse con distinta intensidad, desde una ligera incomodidad, hasta un dolor grave agudo de tipo cólico que sea tratado como un abdomen agudo a la hora de hacer un diagnóstico diferencial de ambas entidades. En todo adulto que acuda a urgencias con dolor abdominal, diarrea y vómitos se debe indagar sobre la toma de fármacos activos frente al sistema renina angiotensina [118], [119]. La hipovolemia que resulta de la combinación de la pérdida de fluido, la extravasación de plasma y la vasodilatación, pueden producir hipotensión ortostática y deshidratación, y progresar hasta el choque hipovolémico en los casos más graves [70]. Las pruebas de imagen (ultrasonidos tomografías o radiología de contraste, incluso endoscópicas) pueden orientar al diagnóstico; en ellas es posible ver el edema de pared y ascitis derivada de la extravasación [120]. Otras manifestaciones clínicas y analíticas pueden ayudar al diagnóstico: fiebre, irritación peritoneal, leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Ninguno de estos signos o síntomas es específico de angioedema inducido por fármacos, en ocasiones resulta muy difícil distinguirlo de una urgencia quirúrgica real, especialmente si es la única localización de la reacción adversa o la única manifestación [121]. Se han descrito pacientes con episodios recurrentes de dolor abdominal que preceden en días o incluso semanas a un angioedema grave que requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos [122]. Los autores que hacen referencia a estos cuadros de angioedema intestinal refieren un curso crónico de meses e incluso años tras el inicio del tratamiento con estos fármacos, con múltiples exacerbaciones que llevan a los pacientes a requerir asistencia urgente [123]. Si el paciente, además del dolor abdominal, presenta angioedema facial o tos de las características descritas en este capítulo, el diagnóstico se facilita [124]. Se describen casos de pacientes que han sido sometidos a procedimientos invasivos (endoscopias, biopsias intestinales, laparotomías exploradoras y resecciones intestinales) antes de realizar un diagnóstico de angioedema inducido por estos fármacos [115], [117], [125], [126]. En la literatura se recogen datos de sub-oclusión intestinal repetida en seis ocasiones durante cinco meses, que termina en una resección del colon sigmoide en un paciente sometido al triple bloqueo del sistema renina angiotensina [125]. Resulta de vital importancia sospechar estos casos, realizar diagnósticos certeros para prevenir intervenciones innecesarias, evitar riesgos y aplicar el tratamiento más efectivo que es, precisamente, la suspensión del fármaco implicado; el angioedema de la pared gástrica o intestinal es reversible tras el cese de la medicación en 24 a 48 horas y se hace completo en las siguientes 12 semanas [122], [127].

Dermatólogos alemanes describen lo que muchos autores califican como *síntomas inusuales* de angioedema, y comunican en el Allergy 1999 un interesante caso de angioedema facial característico y urticaria que se acompañan de manifestaciones neurológicas con deficiencias motoras y sensoriales atribuidas a isquemia cerebral transitoria, asociadas al consumo del ARA II losartan [104]. Farmacólogos clínicos, diez años después, describen un cuadro de edema cerebral en una paciente tratada con enalapril que, además de las manifestaciones externas de angioedema facial, presentaba signos neurológicos, convulsiones y estado semicomatoso. Las pruebas de imagen confirman la presencia de extenso edema

cerebral difuso en la sustancia blanca. El cuadro cede tras la suspensión del tratamiento antihipertensivo con enalapril [128].

### **Curso clínico**

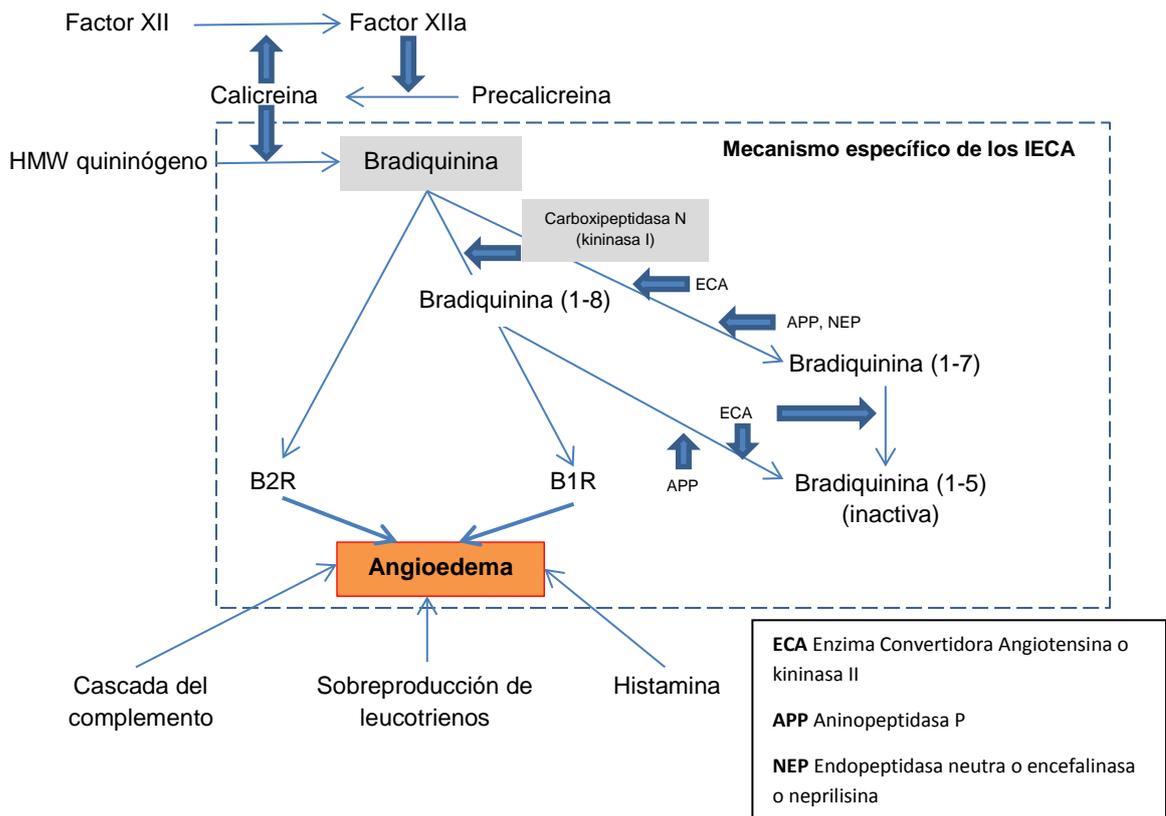
En numerosos trabajos publicados en las décadas de los ochenta y noventa, las descripciones de las reacciones causadas por los IECA describen el inicio de las reacciones, en la mayoría de los casos, las primeras semanas de inicio del tratamiento (entre la primera y la cuarta semana). Trabajos más recientes publican cómo el inicio del angioedema puede prolongarse incluso años tras el inicio del tratamiento [56], [129], aunque diferentes publicaciones, algunas de ellas muy recientes, comuniquen lo contrario, tal es el caso del trabajo sobre angioedema publicado en 2012 por Inomata en el que se indica que el 60% de los japoneses que experimentan una reacción adversa de angioedema inducido por IECA lo hacen en la primera semana de tratamiento [45]. La Comisión Nacional de Medicamentos alemana comunica que este tipo de casos en los que la aparición del angioedema se difiere en el tiempo es cada vez más común; esto es un inconveniente más a la hora de reconocer esta reacción adversa. Los propios pacientes se niegan a reconocer que un medicamento que toman durante años les produzca estos efectos [130]. Otorrinolaringólogos alemanes publican en 2005 una media de demora para la aparición del angioedema de 35.8 meses después del inicio del tratamiento con IECA [131]. Al tiempo que, para los profesionales sanitarios esta falta de correlación temporal entre el inicio del uso de los medicamentos y el momento de la aparición del angioedema les lleva a error, pasando desapercibido el efecto de los mismos [132]. Para complicar más la situación, los episodios de angioedema pueden aparecer intercalados entre prolongados periodos asintomáticos, a pesar del tratamiento continuado con estos medicamentos [85]. Casos muy extremos están descritos en la literatura desde 1992; Finley publica el curso clínico de un paciente con angioedema inducido por IECA que presenta dieciocho episodios de angioedema en un periodo de tres años, antes de ser diagnosticado y tratado convenientemente con la retirada del fármaco [133]. Malde [67] establece que solo el 25% de los casos se manifiesta en las primeras semanas.

### **Fisiopatología**

La vía exacta de producción del angioedema por los fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina no es de todo conocida [134]. La mayoría de las aproximaciones al origen de esta reacción adversa apunta a que se trata de un fenómeno farmacológicamente (bioquímicamente) inducido, sin que se pueda descartar la participación del sistema inmunológico en este fenómeno [84].

Hay un aumento de la permeabilidad vascular de los capilares subcutáneos y submucosos, con una extravasación de plasma debida a los niveles aumentados de bradiquinina. En la Figura 1-14 se muestran los cuatro posibles orígenes del angioedema. En el caso de las reacciones alérgicas este mediador sería histamina, en el caso del angioedema mediado por AINES la sobreproducción de leucotrienos favorecería el angioedema y existe una tercera vía que sería la mediada por la cascada del complemento.

El mecanismo patogénico del angioedema aparece ligado principalmente a la degradación de la bradiquinina, que dilata los vasos sanguíneos, produce inflamación, aumento de la permeabilidad vascular y activa los nociceptores. Las altas concentraciones de bradiquinina estimularían los receptores B-2, produciendo vasodilatación con incremento de la permeabilidad vascular y extravasación al espacio intersticial subcutáneo o submucoso [135], [136]: se produce un aumento en la guanosina monofosfato cíclico cGMP y liberación de óxido nítrico [119].



**Figura 1-14: Orígenes del angioedema (adaptado de [15]).**

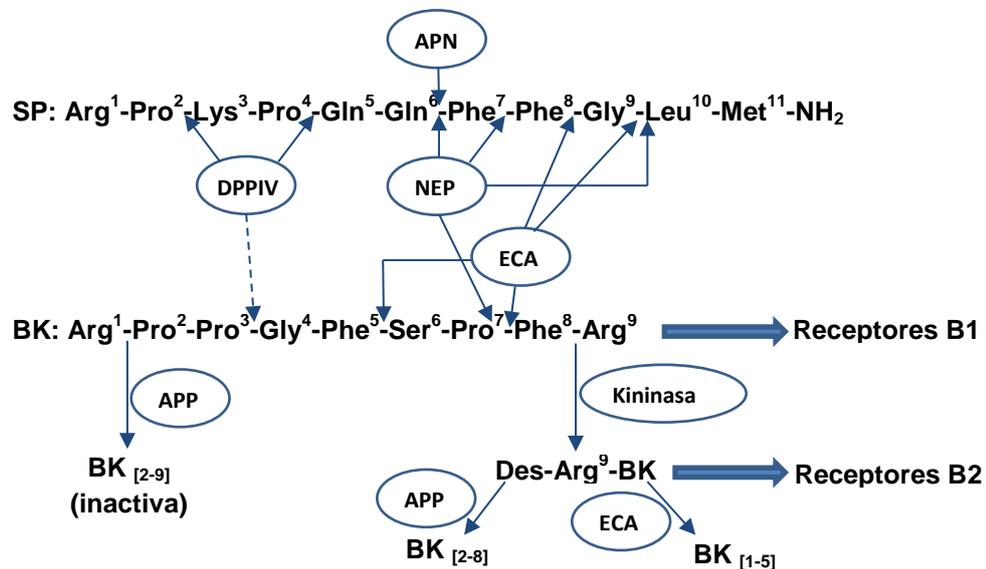
El angioedema mediado por bradiquinina se puede clasificar en cuatro grupos [46]:

- Angioedema hereditario (AEH) tipo I (85%) disminución cuantitativa del inhibidor C1 estearasa (C1INH), o AEH tipo II en el que se encuentran niveles normales e incluso aumentados de C1INH disfuncional.
- Angioedema adquirido (AEA) con déficit de C1 INH o anticuerpo anti C1INH, o AEA sin déficit de C1INH.
- AEH dependiente de estrógenos.
- Angioedema por IECA.

La ECA, también conocida como kininasa II, además de convertir la angiotensina I en angiotensina II, es el mayor inactivador de la bradiquinina. Así pues, los IECA causan un acúmulo de bradiquinina, con un enlentecimiento del proceso de degradación de la misma, en la argirina C terminal, contribuyendo así a retardar su

metabolismo y prolongar su efectos biológicos [137]. Se han demostrado niveles de bradiquinina altos en plasma durante los episodios agudos de angioedema [138].

La degradación de la bradiquinina se bloquea en todos los pacientes tratados con IECA. El angioedema no afecta a todos los pacientes y cuando aparece lo hace de manera irregular y no constante. Se especula si hay otros factores que impiden la degradación de la bradiquinina producida por los IECA, y que están implicados en el origen del angioedema. Muchos estudios han asociado el angioedema con la alteración del metabolismo de la bradiquinina y de su metabolito activo, la des-Arg-bradiquinina, pero en la fisiopatología aparece la ruta de la sustancia P con un metabolismo redundante. Enzimas como la endopeptidasa neutra (NEP-24.11) y ECA, juegan un papel fundamental en el metabolismo de la bradiquinina y la sustancia P (SP). La aminopeptidasa P (APP) y la kininasa I (carboxipeptidasa N) son los siguientes pasos en el metabolismo de la bradiquinina. En el metabolismo de la SP encontramos dipeptidil peptidasa IV o CD26 (DPPIV) y a la aminopeptidasa N (APN) como se muestra en la Figura 1-15.



**Figura 1-15: Metabolismo de la bradiquinina (BK) y la SP [139].**

Ante la administración de IECA, la principal responsable de la inactivación de la bradiquinina y su metabolito activo es la APP. Por este motivo, se ha observado que los individuos con concentraciones plasmáticas bajas de APP están más predispuestos a desarrollar angioedema ante la instauración de un tratamiento con IECA; además, apunta la posibilidad de cuantificar esta enzima como el principal factor de predicción del riesgo de padecer angioedema [140]. Blais comunica que cerca de la mitad de los pacientes con angioedema inducido por IECA presentan un defecto en la APP, lo que permite la alteración del metabolismo de la bradiquinina [14].

En una larga serie de pacientes con angioedema inducido por IECA, los valores en plasma de la kininasa I o carboxipeptidasa N eran inferiores a los encontrados en pacientes que no desarrollaban esta reacción adversa. Sin embargo, el solapamiento entre los valores de ambos grupos impedía establecer el valor de riesgo para padecer angioedema entre los dos grupos [141].

Otros autores han comunicado sobre la disminución en la actividad de la dipeptidil peptidasa IV o CD26 (DPPIV), enzima implicada en la degradación de la SP y los fragmentos de la bradiquinina. Esta enzima DPPIV disminuye su actividad con el aumento de la edad, el tratamiento inmunosupresor (ciclosporina) y se encuentra disminuida en los pacientes con el tratamiento de IECA que presentan angioedema [142]. El papel de esta enzima es fundamental en la degradación de la SP, la administración de antagonistas de los receptores NK<sub>1</sub> disminuyen considerablemente el angioedema en animales de experimentación tratados con IECA [143]. En los pacientes con antecedentes de angioedema por IECA se encuentra una disminución en los valores plasmáticos de DPPIV con respecto a los controles; a su vez, la aparición de angioedema inducido por estos fármacos es más importante en los pacientes fumadores, el hábito de fumar causa una disminución en la enzima DPPIV [144]. En el tratamiento de la diabetes tipo II se han instaurado en los últimos años los inhibidores de la DPPIV vidagliptina, sitagliptina, saxagliptina y alogliptina. En los ocho primeros meses de comercialización de sitagliptina se comunicaron 10 casos de angioedema. Estos pacientes tratados con inhibidores de la DPPIV constituirían un nuevo grupo de riesgo para sufrir una reacción adversa como el angioedema en caso de recibir tratamiento con IECA [139]. Las funciones de la SP y de la bradiquinina están reguladas por ECA, NEP y DPPIV. La gran variabilidad en la actividad de DPPIV y su impacto en el metabolismo de la sustancia P es particularmente crítica durante la inhibición de la ECA [144].

La inhibición simultánea de ECA y NEP producida por omapatrilat, un IECA para el que se solicitó autorización de venta a la FDA a finales de la década de los noventa, muestra cómo las reacciones adversas, en concreto el angioedema, aumentan espectacularmente hasta 22 veces más que los efectos producidos por otros IECA. En ensayos clínicos se registraron 44 casos de angioedema en 6000 pacientes; cuatro de ellos precisan intubación endotraqueal, otras reacciones adversas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos fueron dos veces más frecuentes en comparación con lisinopril. Se retiró la solicitud de nuevo medicamento tras el análisis de estos resultados [59]. El incremento tan importante del angioedema inducido por la inhibición doble de ECA y NEP fortalece la hipótesis de la importancia de la bradiquinina y/o la SP en la patofisiología de la reacción adversa. Realmente, durante un tratamiento con omapatrilato, la bradiquinina se degrada por la acción de la APP y la carboxipeptidasa N, mientras que en la SP actúa la enzima DPPIV que es capaz de metabolizarla [144].

La bradiquinina es un polipéptido vasoactivo derivado de la acción enzimática de la calicreina al producir esta la escisión del cininógeno de alto peso molecular (HMWK). Las quininas son capaces de aumentar todos los signos de inflamación, incluida la hiperemia, el aclaramiento de proteínas plasmáticas y causar dolor. Las quininas actúan principalmente como hormonas locales por activación de los receptores B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>, la mayoría de los efectos inflamatorios y cardiovasculares están producidos por la activación de B<sub>2</sub>. Las quininas son potentes agentes algésicos que estimulan a la producción de takiquininas, por parte de la subpoblación de neuronas sensoriales para liberar péptidos proinflamatorios, sustancia P. Este efecto amplifica la respuesta inflamatoria producida por las quininas y recibe el nombre de inflamación neurogénica. Uno de los signos más importantes de esta inflamación neurogénica

causada por quininas y tiquininas es la extravasación de plasma, y este efecto se produce a través de los receptores B<sub>2</sub> y NK<sub>1</sub> respectivamente [143].

Los traumatismos, las proteínas con carga negativa y los fosfolípidos liberados por las células dañadas por cirugía activan el sistema de contacto o de generación de quininas. Se activa el factor XII de la coagulación y se forman plasmina y calicreina. La hipótesis de la formación de la bradiquinina es eminentemente local, y explicaría el hecho de que los angioedemas, como reacciones adversas producidas por fármacos activos frente al sistema renina angiotensina, se desencadenen en momentos específicos tras traumatismo o intervenciones quirúrgicas. Se ha observado que el aumento de los niveles de estrógenos, endógenos o exógenos, puede producir un aumento en los niveles de bradiquinina, a través de la reducción de la expresión de la ECA [145]. Hay incremento del factor XII, HMWK y calicreina por estimulación de su transcripción génica [146].

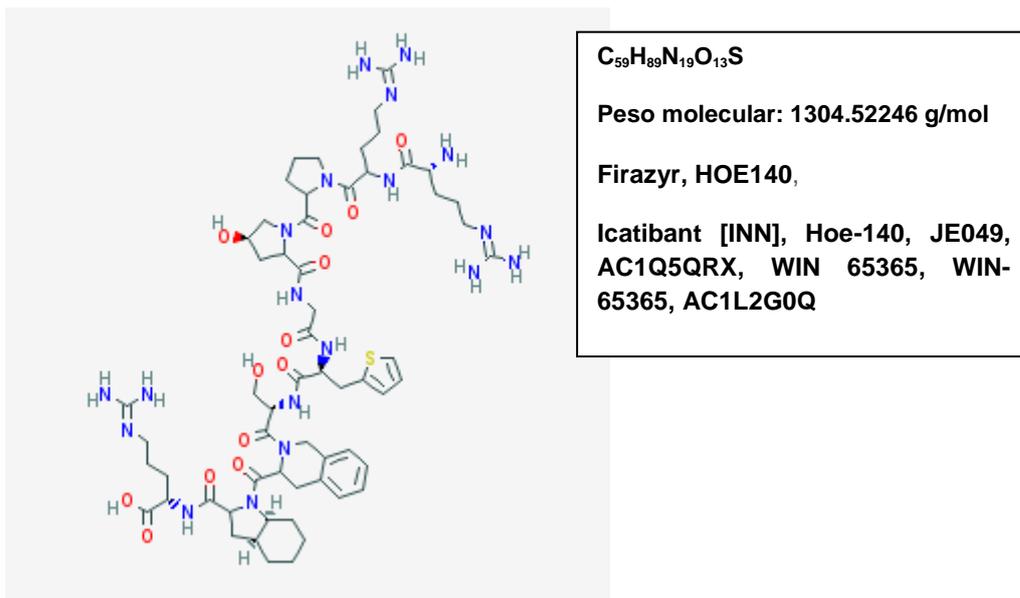
En condiciones basales la bradiquinina circulante se inactiva rápidamente por la acción de la ECA en BK (1-5), la vía APP/DPPIV también está activa, constituyendo ambas la vía mayor o principal de degradación de la misma. En presencia de IECA hay una inhibición de la ECA y el papel de la kininasa I conocida como vía menor, y la vía APP/DPPIV en la degradación de la bradiquinina se convierten en pasos fundamentales.

### **Tratamiento**

En la década de los 80, el angioedema que afectaba a la vía aérea y requería procedimientos quirúrgicos o intubación era más del 22% de los que se producían y la mortalidad se situaba sobre el 11% [56]. Estas cifras de mortalidad han disminuido mucho al mejorar el manejo del angioedema. En 2002, otorrinolaringólogos alemanes publican un protocolo de tratamiento basado en los siguientes puntos: manteniendo la permeabilidad de la vía, suspendiendo el tratamiento con el fármaco responsable, administrando medidas de soporte vital y fármacos. Se recomienda no demorar la intubación del paciente si el compromiso respiratorio parece inminente y si falla la intubación se debe proceder a traqueotomía [147]. En los casos que requieren ingreso sin procedimientos quirúrgicos donde se aplica un tratamiento conservador hasta la desaparición de los síntomas y requieren, al igual que los pacientes que son atendidos en un servicio de urgencias, un periodo de observación no inferior a las 12 horas, recomendable 24 horas [97], [148].

El antagonista de los receptores de bradiquinina BK<sub>2</sub>, icatibant, es un decapeptido sintético con una estructura similar a la de la bradiquinina pero que contiene cinco aniónicos no proteogénicos, resulta eficaz para disminuir los síntomas del angioedema inducido por IECA. Se muestra en la Figura 1-16. Este fármaco es estable y no se degrada por la acción de ECA o kininasa I. El primer ensayo clínico se realiza en 2007 en la Universidad de Vanderbilt: se compara el efecto de este fármaco frente a placebo a la hora de disminuir los síntomas originados por el angioedema inducido por IECA [149]. En 2010 se publica un artículo de otorrinolaringólogos alemanes con una serie de 8 casos de angioedema en pacientes en tratamiento con IECA (4 enalapril y 4 ramipril), ninguno de los pacientes que recibe el tratamiento con 30 mg subcutáneos de icatibant requiere procedimientos quirúrgicos

posteriores, comienzan a notar mejoría de los síntomas en una media de cincuenta minutos posteriores a la administración del fármaco y se encuentran libres de ellos a las 4.4 horas de media. Este grupo se compara con otro de 47 casos que habían acudido previamente a urgencias con angioedema inducido por IECA y recibieron tratamiento con corticoides y antihistamínicos parenterales, la duración media de los episodios de angioedema fue de 33 horas frente a las 4.4 en el grupo de tratamiento con icatibant. En el grupo de 47 con tratamiento clásico hubo 3 traqueotomías y 2 intubaciones endotraqueales [150]. Posteriormente, estos mismos autores publican casos de práctica diaria en los que icatibant resuelve rápidamente los síntomas y produce una disminución de la duración del cuadro muy acusada [151].



**Figura 1-16: Molécula de icatibant.**

Autores franceses muestran cómo en un mismo paciente el tratamiento con icatibant logra reducir el angioedema grave en la lengua de un paciente que inicialmente había presentado angioedema en el labio superior, recibiendo tratamiento fuera del hospital con corticoides, antihistamínicos y adrenalina. Tras el tratamiento con icatibant el angioedema se resuelve muy rápido. Los autores concluyen que un retraso en la administración del fármaco puede influir negativamente en el pronóstico vital de un paciente dado y que la disponibilidad extrahospitalaria de un fármaco específico en el caso del angioedema mediado por bradiquinina es necesaria [152].

En España, médicos alergólogos comunican la utilización de icatibant en el servicio de urgencias del Hospital Gregorio Marañón de Madrid con eficacia y rapidez en pacientes con angioedema inducido por el tratamiento con lisinopril [153]. En el Hospital Central de la Defensa de Madrid se han tratado pacientes en el servicio de urgencias con icatibant por angioedemas inducidos por FASRAA fuera de ficha técnica con resultado muy favorable [154].

El antagonista de los receptores NK<sub>1</sub> de la SP, aprepitant, hoy en día comercializado como antiemético, podría resultar útil en el tratamiento del angioedema inducido por los fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona [144].

El plasma fresco se ha descrito como uno de los tratamientos efectivos en dos casos de angioedema inducido por IECA [155].

Más del 81% de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias por presentar angioedema inducido por FASRAA reciben tratamiento con corticoides o antihistamínicos (84.2%), o epinefrina (21.1%) y esto a pesar de que más del 36.8% de los casos requirieron procedimientos quirúrgicos como muestra la comunicación de una serie de casos en un estudio retrospectivo en Texas EEUU. Los autores titulan su trabajo con un contundente “Sobreuso de tratamientos ineficaces en el angioedema inducido por IECA y ARA II” [156].

### 4.3.3 Otras reacciones cutáneas

Los tipos clínicos de RAM cutáneas descritos se resumen en la Tabla 1-10.

TABLA 1-10: RAM CUTÁNEAS

Erupciones maculo-papulosa, exantemas. Eritrodermias	Eritema exudativo multiforme
Erupciones liquenoides	Necrolisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens Johnson
Erupciones urticariales/angioedematosas	Dermatitis de contacto
Erupciones fototóxicas	Lupus eritematoso medicamentoso
Pigmentaciones cutáneas	Púrpuras y vasculitis cutáneas
Erupciones cutáneas ampollosas	Eritema nudoso
Erupciones pustulosas acneiformes	Alopecias, hirsutismo e hipertrichosis
Eritema fijo medicamentoso	Erupciones afectando a las uñas

Los FASRAA se encuentran entre los fármacos más comúnmente prescritos en: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética. La incidencia de reacciones adversas se sitúa entre el 20-30% del total de los tratamientos. Representando las reacciones cutáneas un 12% del total de las RAM notificadas por estos fármacos [51], [157].

Las reacciones adversas cutáneas pueden imitar una amplia gama de dermatosis, siendo las más significativas: prurito, angioedema, urticaria, exantema generalizado, erupciones maculopapulosa, erupciones ampollosas, alopecia, onicolisis, erupciones psoriasiformes, xerostomía y fotosensibilidad. Todas ellas están descritas para cualquier medicamento, añadiendo el prurito sin lesiones como una de las principales reacciones adversas producida por estos FASRAA y la exacerbación de las dermatosis previas como dermatitis de contacto, psoriasis, dermatitis atópica y urticaria crónica [158].

El captopril es el fármaco más frecuentemente implicado en las RAM cutáneas, en algunas series de los primeros años de uso del mismo se notificaba hasta un 30% de pacientes afectados por exantemas maculopapulares; con las disminuciones de dosis recomendadas esta frecuencia se vio disminuida y hoy en día se estima que entre el 2.7 y el 7% de los pacientes en tratamiento con captopril y 1.5% de los pacientes en tratamiento con enalapril sufren una RAM cutánea [159], [160].

### **Prurito**

Es una sensación cutánea primaria que provoca la respuesta motora del rascado. Tiene un importante componente subjetivo, lo que hace que la percepción individual y la respuesta que provoca sean variables para cada paciente. Es el síntoma más frecuente de los procesos dermatológicos, pero también puede ser la manifestación de enfermedades sistémicas potencialmente graves. Si la duración es superior a seis semanas se denomina prurito crónico. El prurito puede ser localizado y generalizado, en este último tipo debe tener significado clínico similar al de la fiebre de origen desconocido y buscar una causa subyacente. A su vez cada uno de estos tipos puede subdividirse en otros dos: el prurito primario o *sine materia*, en el que no se observan lesiones cutáneas primarias como causa del prurito; y el prurito secundario o *cum materia*, en el que se identifican lesiones cutáneas primarias como manifestación de dermatosis bien definidas [156].

Los fármacos pueden producir prurito por diversos mecanismos: reacciones IgE mediadas, colestasis, liberación inespecífica de histamina y otros mediadores neurogénicos como la sustancia P. Característicamente, los pacientes no responden a dosis elevadas de antihistamínicos y es necesaria la retirada del fármaco causal para que desaparezca la sintomatología [161], [162].

En la ficha técnica de los IECA se describe como reacción adversa el prurito, en el caso de captopril se asocia hasta a un 2% de los tratamientos.

### **Erupciones ampollas**

Las reacciones adversas cutáneas que incluyen la formación de ampollas se han descrito con los tratamientos de FASRAA. Clínica e histológicamente simulan dermatosis clásicas (pénfigos: vulgar, vegetante y foliáceo, penfigoide ampolloso, dermatitis IgA lineal) así como liquen plano ampolloso. En algunos casos aislados han podido detectarse auto-anticuerpos circulantes característicos. La causa de la formación de ampollas se ha relacionado con la interferencia directa con la cohesión celular, sin ningún mecanismo inmunológico [163], [164], [165].

El pénfigo medicamentoso puede ser inducido por fármacos sobre todo con los que contienen el grupo sulfidrilo o tiol y desaparece al suprimir el fármaco [166]. Captopril aparece como segundo tras la D-Penicilamina dentro de los fármacos que con más frecuencia desencadenan pénfigo [167], [168]. Enalapril [168], ramipril [169], cilazapril [170] y fosinopril [171] se han descrito con menor frecuencia en esta serie. En ocasiones, un tratamiento farmacológico puede agravar un pénfigo pre-existente, lo que se denomina pénfigo exacerbado por medicamentos [172]. Puede existir una afectación de las mucosas hasta en la mitad de los pacientes [173].

La dermatosis IgA lineal es una enfermedad ampollosa caracterizada por el depósito IgA lineal en la zona de la membrana basal y que se ha relacionado con tratamiento de captopril y benazepril. En patogenia se han descrito mecanismos similares a los del pénfigo medicamentoso [164], [174].

### **Erupciones exantemáticas**

También descritas como erupciones morbiliformes o maculopapulares, son el tipo más frecuente de reacción cutánea medicamentosa, constituyendo entre el 40 y el 90% de los casos según las series. Consisten en una erupción generalizada, compuesta por máculas y pápulas eritematosas, de inicio brusco, inducida por mecanismos inmunológicos en respuesta a la administración de un fármaco. Se trata de una situación clínica frecuente y de escasa gravedad. En caso de no suspender el agente causal la erupción máculopapular puede evolucionar a reacciones más graves como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o dermatitis exfoliativa [157].

Afecta más a mujeres de edad avanzada. El riesgo de desarrollar este tipo de reacción se calcula en 1-3% con cualquier medicamento. Los IECA, fundamentalmente el captopril, se encuentran dentro de los medicamentos que producen con mayor frecuencia este tipo de reacciones cutáneas [157].

En cuanto a su etiopatogenia, se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T [35].

Clínicamente cursa con la aparición de pequeñas máculas y pápulas eritematosas fijas y persistentes, en número creciente con el paso de las horas. Las lesiones palidecen con la vitropresión y no evolucionan hacia ampollas o pústulas. Se suelen iniciar en el tronco, con progresión centrífuga, afectando posteriormente a la raíz de las extremidades y llegando a generalizarse en caso de continuación del tratamiento inductor. Por definición, este tipo de reacción no cursa con manifestaciones sistémicas ni mucosas o desarrollo de lesiones ampollosas. La aparición de fiebre o eosinofilia corresponden a formas más graves de reacciones cutáneas. Histológicamente aparecen cambios inespecíficos como degeneración vacuolar en la capa basal o espongirosis en los estratos inferiores.

Cronológicamente se inician entre los 5 y 14 días del tratamiento con un fármaco, aunque este periodo de latencia puede ser aún superior a las 4 semanas desde el comienzo de la administración del fármaco causante. En una segunda exposición este lapso se acorta y a las 48 horas de la reintroducción del fármaco comienzan a aparecer las lesiones. La retirada del fármaco responsable conduce a la desaparición total de las lesiones en una o dos semanas. El tratamiento consiste en la retirada del fármaco causante, la administración de corticoides orales y tópicos, así como de antihistamínicos [157].

### **Dermatitis de contacto generalizada**

En el año 2001 un grupo de alergólogos españoles describe un caso de dermatitis de contacto generalizada en un paciente que recibía tratamiento con captopril para la hipertensión arterial. El cuadro comienza con prurito y la aparición de lesiones eritemato-descamativas en grandes superficies que se hacen confluyentes progresivamente. Ante la falta de respuesta con tratamiento de corticoides y antihistamínicos se realiza una biopsia cutánea que diagnostica el cuadro. El estudio alergológico es positivo con pruebas epicutáneas positivas con captopril al 1% en vaselina y negativas para el resto de los IECA probados (enalapril, ramipril y lisinopril).

Los autores sugieren que la presencia del grupo sulfhidrilo en el captopril puede ser responsable de esta reacción [175].

En otros casos descritos por dermatólogos españoles se observa una falta de reactividad cruzada con los IECA; parece descrita la especificidad del captopril a la hora de producir estos cuadros [176], [177]. Dermatólogos alemanes comunican un hallazgo similar, un caso producido por captopril sin reactividad cruzada para fosinopril, quinapril y benazepril [178].

Las manifestaciones de la dermatitis de contacto por diversas sustancias se exacerban en los pacientes que reciben tratamiento con IECA enalapril [179].

### **Liquen plano y erupciones liquenoides medicamentosas**

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria que afecta a la piel, uñas, pelo y mucosas. Se caracteriza en la variante cutánea por la aparición de pápulas pruriginosas, poligonales y de color rosado que se presentan de manera aislada o agrupándose en forma de placas diferenciadas de la piel que las rodea. Inicialmente se presentan con color rosado que evoluciona hacia violáceo y finalmente pardo. Las localizaciones más frecuentes son las áreas flexoras y especialmente la cara anterior de las muñecas. Histológicamente muestran un patrón inflamatorio en banda en la dermis con diversas alteraciones epidérmicas. Se manifiesta en mucosas con formas reticulares o atrófico erosivas [180]. La variante reticular es la más frecuente en la mucosa oral, en la que aparece una lesión blanca, lineal en forma estrellada, de retícula ligeramente sobre-elevada y palpable (estrías de Wickham) y que no se desprende. La variante atrófica-erosiva se caracteriza por un adelgazamiento del espesor del epitelio manifestándose por un enrojecimiento generalizado y difuso exponiéndose los vasos sanguíneos subyacentes del corión [181].

Se han descrito erupciones liquenoides, similares clínica e histológicamente al liquen plano, tras la exposición a numerosos fármacos, entre ellos los IECA (captopril, ramipril y enalapril). Algunos autores describen diferencias entre ambos procesos: la primera sería la hiperpigmentación lesional con descamación posterior; la segunda, la falta de estrías de Wickham en la superficie; y la tercera, la aparición de las lesiones en zonas expuestas a la luz del sol. Estas características aparecerían en la mayoría de las erupciones liquenoides. El periodo de latencia entre el comienzo de la administración del fármaco y la aparición de la erupción varía entre 1 y 2 semanas hasta varios meses e incluso años en el caso de las erupciones liquenoides; para los IECA se han descrito periodos de latencia de entre 3 y 6 meses. Respecto a los tiempos de resolución son variables, dependiendo del fármaco causal y otros factores, generalmente los síntomas comienzan a desaparecer a las pocas semanas de la suspensión de la medicación causante, las producidas por sales de oro pueden requerir hasta dos años. Algunas erupciones pueden aparecer intermitentemente a pesar de que el paciente continúe tomando el agente causal [159].

El mecanismo por el que se producen las reacciones liquenoides medicamentosas o el liquen es desconocido. Hay suficientes datos que permiten suponer que los mecanismos inmunológicos son fundamentales en el inicio y perpetuación del proceso. Hoy en día se acepta que en este tipo de reacciones hay

una respuesta inmune mediada por células en la que existe una interacción linfocito-epitelio dirigida contra antígenos de los queratinocitos basales del epitelio, que culmina con la degeneración del estrato basal del epitelio. Se estima que este tipo de reacciones puede desarrollarse como resultado de la activación de clones de linfocitos T citotóxicos, que se dirigen contra un complejo formado por el fármaco y el antígeno HLA de clase II, de manera que los queratinocitos y las células de Langerhans no se reconocen como células propias. Esta hipótesis se comprueba con la inyección de clones de células T auto-reactivas murinas que puede producir una reacción liquenoide en animales receptores [182]. En relación con la patogénesis se han buscado marcadores para distinguir los casos de liquen plano idiopático de los inducidos por medicamentos, sin encontrar hasta el momento ninguno útil para distinguir ambos tipos de erupciones con afectación oral [183].

Clínicamente se distinguen las erupciones liquenoides, que pueden tener descamación variable e incluso desembocar en una dermatitis exfoliativa, ocasionalmente púrpuras liquenoides. Aparecen como una erupción simétrica en tronco y extremidades. Estas erupciones presentan típicamente hiperpigmentación postinflamatoria. También pueden ocasionar alopecia y placas de piel atrófica con anhidrosis por atrofia de las glándulas sudoríparas. Se describen nueve formas especiales de presentación clínica de las lesiones:

- a) Liquen de mucosas.
- b) Erupción liquenoide fotoinducida.
- c) Liquen plano penfigoide.
- d) Liquen plano ampoloso.
- e) Liquen plano pigmentoso.
- f) Erupción liquenoide de la enfermedad injerto contra huésped.
- g) Erupciones liquenoides medicamentosas ulcerativas.
- h) Erupciones liquenoides por contacto.
- i) Erupciones liquenoides en áreas de inyección.

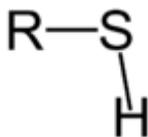
De las formas anteriores las hay que afectan a mucosas, las fotoinducidas (patrón de distribución en zonas expuestas a la luz) y las penfigoides (ampollas en zonas de piel afecta y sana) son características de los IECA [184], [185]. Las erupciones fotoinducidas son características del enalapril [186] y el liquen plano penfigoide se ha descrito con la toma de captopril [173] y ramipril [187].

Histológicamente no es posible distinguir un liquen plano idiopático de una de las formas inducidas por fármacos. Característicamente se encuentran abundantes células plasmáticas y eosinófilos en el infiltrado dérmico. Aparecen los cuerpos de Civatte que son estructuras eosinófilas, redondeadas o lobuladas que contienen núcleos picnóticos o fragmentos nucleares localizados en la capa basal y que corresponderían a los queratinocitos basales necrotizados. En la dermis aparece paraqueratosis focal e hipogranulosis y la presencia de cuerpos coloides en las zonas altas de la epidermis [157].

La inmunofluorescencia es de especial importancia en el diagnóstico de las enfermedades inflamatorias de las mucosas. En la inmunofluorescencia directa se muestran depósitos de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal, depósitos de una

o más inmunoglobulinas IgG e IgM o ambos elementos para considerar el diagnóstico compatible. Los depósitos de fibrinógeno corresponden a un fenómeno exudativo inespecífico relacionado con la degeneración de los células de la capa basal. La presencia de factores del complemento como C3, C5, C3b, C1q y C4 ha generado resultados contradictorios y no concluyentes, lo que indica el carácter inespecífico de los depósitos. El depósito de IgG se coloca cerca de las zonas de degeneración hidrópica y la IgM a nivel de toda la dermis basal. La presencia de inmunoglobulinas se explicaría como una reacción policlonal inespecífica secundaria a la respuesta celular mediada por linfocitos T [188].

El diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante la historia clínica, en la que queden recogidos todos los datos de medicación administrada para tener en cuenta la secuencia temporal, y confirmarse con la descripción de las características histológicas. La retirada del fármaco puede considerarse como la primera prueba *in vivo*. La desaparición de las lesiones implica un grado de imputabilidad al medicamento como causante de la erupción. Las pruebas de provocación con una re-exposición al fármaco implicado pueden ser peligrosas y en la mayoría de las ocasiones no se realizan. En la mayoría de los casos la prueba de provocación se realiza limitándose a la piel a través de las pruebas epicutáneas. Se han descrito pruebas epicutáneas positivas en el caso de fármacos con grupo químico sulfhidrilo (Figura 1-17); desde el punto de vista químico pertenecen al mismo los IECA sulfhidrúlicos carboxílicos fosfóricos: captopril , enalapril, fosinopril, ramipril, zofenopril, espirapril, trandolapril y lisinopril, achacándole un papel destacado en la patogénesis de la reacción [175], [189].



**Figura 1-17: Grupo sulfhidrilo Tiol o mercapto**

Los ARA II valsartan [190] e ibersartan [191] se han visto implicados igualmente en este tipo de erupciones liquenoides.

El tratamiento consiste básicamente en la retirada del agente causal. En caso de los pacientes polimedicados, resulta prudente estudiar los casos descritos y retirar los más frecuentemente implicados en este tipo de reacciones. Los emolientes, antihistamínicos y corticoides pueden resultar útiles en el momento agudo de las lesiones. Los corticoides administrados por vía sistémica pueden ser necesarios en caso de una afectación muy extensa [157].

### **Lupus medicamentoso**

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de etiología desconocida y manifestaciones clínicas diversas y evolución variable [192].

El término lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) hace referencia a una entidad caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas,

histopatológicas e inmunológicas similares a aquellas que aparecen en el lupus eritematoso idiopático, pero que cronológicamente coinciden con la toma de ciertos fármacos y que se resuelven tras la retirada de los mismos [192]. Actualmente no hay unos criterios de diagnóstico estandarizados y el mecanismo etiopatogénico que lo causa permanece incierto. Una asociación temporal de meses o años de tratamiento con el fármaco sospechoso, la presencia de síntomas sugestivos y la resolución de los mismos tras la retirada del tratamiento son las mejores evidencias de este diagnóstico [193].

Se describen tres formas de presentación de LEIF [192]:

- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) inducido por fármacos
- Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS): en este cuadro la principal manifestación clínica será la lesión cutánea sin afectación sistémica [194].
- Lupus Eritematoso Crónico Cutáneo inducido por fármacos (LECC)

La forma cutánea subagudo es la forma más frecuente de presentación y se asocia con el uso de los FASRAA, IECA y ARA II [193].

La incidencia del LEIF se ha estimado entre 15.000 y 30.000 casos nuevos por año en Estados Unidos. Lo que representa entre el 5 y el 10% de todos los casos de lupus eritematoso idiopático [195]. La proporción entre hombres y mujeres es similar. En el LEIF la edad de los afectados es más avanzada, ya que es este grupo de edad el que más frecuentemente recibe los fármacos implicados. Asimismo, se ha observado una prevalencia hasta 6 veces mayor en personas de raza blanca sobre la raza negra.

Más de 90 fármacos se han asociado con la aparición de LEIF. Esta lista de fármacos implicados sigue aumentando. Los IECA aparecen como fármacos de bajo riesgo para el desarrollo de LEIF o LECS para el caso de captopril [196], [197], y de muy bajo riesgo en el caso de enalapril y cilzapril [194].

La sintomatología es parecida a la del LES (normalmente fiebre, afectación musculoesquelética y serositis). Los análisis serológicos muestran positividad de anticuerpos antinucleares (ANA), así como de anticuerpos antihistona, que se observan en casi un 90% de los casos. En las formas de LECS, además de ANA, se observa la presencia de anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (ENA), anticuerpos anti-RO en sangre periférica, que persisten tras la retirada del fármaco implicado. El tiempo de latencia entre la toma del fármaco y el inicio de las lesiones oscila entre 4 y 20 semanas. La ficha técnica del enalapril incluye como RAM la presencia de ANA positivos. Se han descrito casos con anticuerpos antinucleares negativos de LEIF inducidas por lisinopril [198].

Las manifestaciones cutáneas del LECS se caracterizan por la aparición de una erupción cutánea localizada en zonas fotoexpuestas como la cara, el escote y la cara extensora de los brazos, constituida por lesiones descamativas con patrón papuloescamoso o anular, que curan en semanas o meses sin dejar cicatriz [192].

En la serie de casos presentada en este trabajo destacan dos pacientes hermanas diagnosticadas de LECS en el curso de tratamientos con losartan y valsartan. Las lesiones de ambas desaparecen tras la retirada de ambos fármacos.

Se han descrito casos de esclerodermia difusa y fascitis eosinofílica en pacientes en tratamiento con fosinopril. Al contrario que en los casos de LEIF o LECS, la esclerodermia inducida por medicamentos no desaparece tras la retirada del fármaco, debido principalmente al daño en las células endoteliales, que provocaría una expresión antigénica, con respuesta autoinmune, proliferación de fibroblastos y amplificación y perpetuación del proceso [199].

### **Fotodermatitis**

Las erupciones de fotosensibilidad se han descrito en pacientes en tratamiento con FASRAA y pueden afectar a entre el 0.5 y el 1% del total de los pacientes que reciben estos tratamiento. Clínicamente muestran una distribución en áreas fotoexpuestas (cara, escote, dorso de las manos). Cursan con prurito, hiperestesia. El mecanismo fisiopatológico puede ser fototóxico o fotoalérgico. En el caso de la fototoxicidad se produce un daño celular directo ocasionado por una sustancia que daña la piel fotoquímicamente. En las reacciones fotoalérgicas interviene un mecanismo inmunológico desencadenado por la luz [200].

Los IECA que se han descrito como causa de reacciones de fotosensibilidad son: captopril [201], enalapril [186], ramipril [202] y quinapril [203]. En las fichas técnicas del moexipril y el trandolapril se describe ese mismo efecto. Con el uso de captopril se han descrito casos de fotosensibilidad seguidos de la aparición de lesiones de hiperpigmentación residual en dos pacientes de 9 y 12 años, en el caso de la última con fracaso renal; la hiperpigmentación no desapareció después de la retirada del captopril. Los fotoparches con IECA confirmaron el diagnóstico en estos casos [201].

Las fotodermatitis se han descrito en pacientes en tratamiento con ARA II losartan, valsartan con un incidencia menor de 1% según se describe en las fichas técnicas de estos fármacos [204].

### **Alopecia**

Existen numerosos medicamentos que pueden causar alopecia difusa. Se denomina defluvio anagénico a la caída inmediata del cabello como consecuencia de que un determinado medicamento actúa sobre los folículos en anagen, es decir en la fase activa de crecimiento. A este tipo de alopecias se les conoce como alopecias tóxicas. Por el contrario, el efluvio telogénico consiste en la caída del cabello en fase de telogen como consecuencia de una sustancia química o medicamento que acelera el ciclo folicular [157].

Los IECA captopril [205] y enalapril [206] se han descrito como casusa de alopecia por efluvio telogénico.

### **Erupciones medicamentosas afectando a las uñas**

Un gran número de alteraciones ungueales están relacionadas con medicamentos administrados por vía sistémica. Habitualmente varias uñas se afectan simultáneamente y las alteraciones regresan al suspender la medicación. Se pueden apreciar falta de crecimiento, alteraciones en su espesor, daños en la lámina ungueal e incluso destrucción de la misma. Se han descrito varios casos de onicolisis en relación con la toma de captopril [208] y una serie de 4 pacientes publicada por Brueggemyer en 1984 que en los primeros tres meses de la toma de captopril desarrollan onicolisis que mejora tras varios meses de retirada del IECA [208].

### **Eritema exudativo multiforme**

Esta entidad se caracteriza por la aparición de máculas eritematosas de morfología circular que en el plazo de uno o dos días muestran un centro edematoso o vesiculoso, lo que confiere a estas lesiones una morfología típica de diana, con un centro purpúrico y una zona intermedia edematosa y pálida, con un halo periférico eritematoso. Las lesiones se suceden en brotes sucesivos y en un mismo paciente es posible apreciar lesiones en distinto estadio evolutivo. Suele afectar al dorso de las manos, palmas, muñecas, pies, codos y rodillas. Se respeta la cara y la afectación de mucosas es poco intensa o inexistente. Captopril y enalapril se han relacionado con la aparición de eritema exudativo multiforme [157].

### **Púrpuras y vasculitis cutáneas**

Las púrpuras medicamentosas se deben a la extravasación sanguínea en la dermis sin daño en las paredes vasculares, como consecuencia de la acción de un medicamento. Las manifestaciones clínicas consisten en lesiones hemorrágicas múltiples, de pequeño o gran tamaño, planas, de color violáceo, generalmente simétricas, que pueden estar localizadas en una región anatómica o diseminadas por toda la superficie corporal. En la palpación no se objetiva infiltración a diferencia de las vasculitis en las que sí está presente una púrpura palpable [157]. Etiopatogénicamente las púrpuras medicamentosas pueden deberse a:

- Alteraciones de la coagulación
- Disminución del número de plaquetas
- Alteraciones en la función de las plaquetas
- Alteraciones vasculares con fragilidad capilar
- Depresión de la médula ósea
- Vasculitis
- Erupciones purpúricas pigmentadas

Las erupciones purpúricas se han asociado a tratamientos con el IECA lisinopril [209]. El ARA II losartan también se ha publicado como causa de este tipo de lesiones cutáneas, con mecanismo trombopénico implicado [210], el mismo que se ha descrito en los casos previamente publicados con enalapril y captopril [211], [212].

Las vasculitis pueden aparecer en cualquier zona de la superficie corporal, pero son más frecuentes en las extremidades inferiores. Cursan con pápulas eritematosas,

generalmente con un componente purpúrico, color violáceo que se localiza en el tercio distal de las extremidades inferiores. Ocasionalmente pueden afectar a las extremidades superiores y tronco. Pueden evolucionar hacia la formación de vesículas, ampollas, pústulas o úlceras. Habitualmente son pruriginosas y dolorosas. Los episodios se asocian frecuentemente a malestar general, fiebre, artralgias y mialgias. Generalmente son procesos autolimitados y desaparecen en un periodo de pocas semanas, dejando zonas hiperpigmentadas o cicatriciales atróficas residuales. Algunos procesos son recurrentes y aparecen en brotes eruptivos de forma crónica e intermitente a lo largo de meses o años. Las vasculitis medicamentosas cursan esporádicamente con lesiones vasculíticas viscerales, lo que agrava el pronóstico. Es importante diferenciar que no todas las lesiones cutáneas purpúricas son vasculitis ni todas las vasculitis cutáneas cursan con púrpuras palpables [213].

Independientemente de las manifestaciones cutáneas es importante un estudio histológico de las lesiones para confirmar el diagnóstico [157].

Los IECA, principalmente enalapril y captopril, se han asociado a la aparición de vasculitis [213], [214].

Dentro de las vasculitis, tras la administración de IECA y ARA II se ha descrito la púrpura de Henoch-Schönlein (también conocida como púrpura anafilactoide) [215].

Se trata de una vasculitis leucocitoclástica mediada por inmunocomplejos, que se presenta de forma aguda y con afectación sistémica. Clínicamente destaca la aparición de púrpura palpable, dolor abdominal, artritis y la ausencia de trombopenia [216]. Se trata de una reacción adversa rara, pero requiere ingreso hospitalario y en muchas ocasiones la afectación de múltiples órganos puede tener secuelas graves, principalmente por la aparición de trombosis mesentérica y síndrome nefrótico. Entre el 40 y el 50 % de los pacientes afectados desarrollan afectación renal que persiste en el 1-5% de los afectados. Se han descrito periodos de latencia desde la toma del enalapril de 10 días [217] hasta 14 meses después del inicio de tratamiento con lisinopril [218]. En otro caso asociado al consumo de enalapril, el cuadro comienza con dolor articular tras seis meses de tratamiento con este IECA [219].

Se han descrito casos de púrpura anafilactoide inducida por el IECA enalapril, que cede tras la retirada del mismo y se vuelve a reproducir el cuadro tras la administración del ARA II losartan [220]. El captopril también se ha relacionado con la aparición de este tipo de vasculitis [221].

El tratamiento consiste en la retirada inmediata del fármaco que se sospeche causa la reacción y el tratamiento con corticoides sistémicos (prednisona 1mg/kg/24 horas) y esperar respuesta, junto con AINES como analgésico [215].

El mecanismo etiopatogénico es una reacción de hipersensibilidad inmunológicamente mediada. El estudio histológico muestra una vasculitis leucocitoclástica y en la inmunoelectroforesis se observan niveles elevados de IgA [220] y antineutrófilos citoplasmáticos [222].

### **Reacciones cutáneas graves**

Las reacciones producidas por los FASRAA representan una plétora de enfermedades cuyo espectro cubre desde el prurito hasta enfermedades muy graves, potencialmente mortales [223]. Las más graves incluyen la Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG), el Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (TEN): Estas dos últimas se consideran hoy en día variantes de gravedad de la misma entidad clínica [224].

Estas enfermedades se consideran reacciones de hipersensibilidad no inmediata mediadas por linfocitos. La subclasificación en grupos se muestra en la Tabla 1-4. Los primeros indicios de la participación de los linfocitos T en estas reacciones fueron la presentación retardada, varios días después de la administración del fármaco, y la reproducción del cuadro en pacientes con re-exposición al mismo, lo que sugiere la necesidad de sensibilización previa y la existencia de memoria inmunológica. En estudios histológicos se muestra un infiltrado de linfocitos T en la biopsia cutánea y en los estudios *in vitro* se pueden observar respuestas T específicas al fármaco en sangre periférica de los pacientes. La evidencia más importante en este sentido es el desarrollo de clones de linfocitos T específicos de medicamentos [35].

La presentación clínica de SJS/TEN es una reacción mucocutánea extensa, grave y potencialmente mortal en la que se produce una necrosis y desprendimiento generalizado de la epidermis similar a un gran quemado, con afectación multisistémica. Las manifestaciones clínicas comienzan a los 6-15 días de la instauración del tratamiento farmacológico, con una fase prodrómica caracterizada por fiebre malestar general, apareciendo posteriormente una erupción cutánea distribuida por el tronco y la parte proximal de las extremidades, diseminándose en pocas horas por toda la superficie corporal. En el SJS se observan máculas eritemato-purpúricas de 1-2 centímetros (*spots*) y lesiones en diana con un centro oscuro violáceo y un halo periférico eritematoso-edematoso más claro. En la TEN aparecen numerosas ampollas que se rompen con facilidad, produciéndose un despegamiento espontáneo de la epidermis o por presión lateral (signo de Nikolski) y quedando grandes áreas desnudas. En ambos cuadros siempre hay afectación de las mucosas (labios, boca, genitales, ocular). Además, se acompaña de alteraciones en otros órganos como el pulmón (más frecuente), el sistema digestivo o el riñón, así como numerosas alteraciones electrolíticas (acidosis metabólica, reducción del bicarbonato sérico) que conllevan a un aumento significativo de la mortalidad de hasta el 30% en los casos de TEN. La retirada del medicamento causante y la administración de ciclosporina son el tratamiento de elección. Los IECA, principalmente el captopril, se han descrito como causantes de SJS/TEN [225], [226], [227]. En el grupo ARA II, el losartan también se ha descrito como agente causal de SJS [228]. Dentro del grupo IDR, la ficha técnica del aliskireno lo indica como posible causa de SJS y TEN.

La PEAG se caracteriza por la erupción de innumerables pústulas de pequeño tamaño, superficiales, que comienzan a aparecer a las pocas horas o días de la administración de un fármaco. El cuadro suele comenzar en la cara, seguido de los grandes pliegues, para diseminarse posteriormente por el tronco y las extremidades. Se acompaña de fiebre, afectación del estado general y leucocitosis. Las formas

locales carecen de manifestaciones sistémicas. Es rara la afectación de mucosas u órganos internos [229]. Tras la retirada del fármaco causante se resuelve en pocos días, las complicaciones son poco frecuentes y la mortalidad inferior al 2%. La retirada del medicamento causante y los corticoides por vía sistémica son el tratamiento de elección. Se han descrito casos de pustulosis palmoplantar por la toma de IECA con reactividad cruzada entre fármacos del mismo grupo captopril y perindopril [230], [231].

El DRESS es otra toxicodermia grave asociada a una gran morbimortalidad. El periodo de latencia suele ser de 2 semanas a 2 meses y la evolución también más prolongada de hasta seis semanas. Comienza con un exantema generalizado de morfología variable, edema facial sin afectación de la mucosa, asociándose a las alteraciones hematológicas características como la eosinofilia y los linfocitos atípicos. Se pueden apreciar adenopatías y la afectación de uno o más órganos, fundamentalmente el hígado. La mortalidad se sitúa entorno al 2%. La retirada del medicamento causante y los corticoides por vía sistémica son el tratamiento de elección. Captopril y ramipril se ha descrito como causantes de este tipo de toxicodermia grave [232], [233].

Una serie de seis casos de reacciones adversas cutáneas graves se publicó en 1986. Furness et al encuentran alteraciones cutáneas semejantes al estadio inicial de una micosis fungoide en pacientes que recibían tratamiento con captopril y enalapril, las lesiones con células T atípicas en la dermis y epidermis, que desaparecían tras la retirada del fármaco. Aparecen descritas como Linfoma Cutáneo de Células T (CTCL) [160].

## **4.4 Reacciones adversas en el aparato respiratorio**

### **4.4.1 Tos**

Aunque la tos crónica, definida como, aquella que persiste más de 8 semanas, es uno de los síntomas más frecuentes que afecta a los pacientes ambulatorios y de una consulta de alergología, permanece poco comprendida y se ha descrito como la Cenicienta de los síntomas respiratorios [234], [235]. Cerca del 40% de la población experimentará tos crónica en algún momento de su vida, siendo más común en mujeres [236]. En 1981 Irwin RS revisa las causas de la tos crónica y, solo una parte de los pacientes con tos crónica presenta causas definidas y esas son tabaquismo y el tratamiento con IECA [237].

La tos relacionada con el consumo de IECA sigue siendo un enigma clínico. Se presenta entre un 0 y un 39% de los pacientes tratados, con una media del 10% [238], [239], [240] y es más frecuente en mujeres; sería, pues, un efecto adverso común citado en las fichas técnicas como una reacción adversa frecuente. Algunos pacientes sufren durante años de este molesto síntoma y sus consecuencias hasta consultar su origen y ser tratados de una forma eficaz retirando el fármaco.

Puede presentarse desde pocos días del inicio del tratamiento hasta meses e incluso años después, desapareciendo tras la suspensión del mismo en un intervalo de tiempo más corto que otras RAM, entre cuatro días y una semana. Vuelve a

presentarse con la reintroducción del IECA, bien sea el mismo u otro fármaco del mismo grupo.

Se ha demostrado un reflejo de la tos con la inhalación de capsaicina mayor en los pacientes que desarrollan tos por IECA [241]. Se especulado con un efecto dosis dependiente y con una disminución de los porcentajes de pacientes afectados con los nuevos fármacos de generaciones posteriores; en algunos estudios incluso se proponía la continuación del tratamiento con la espontánea resolución de la misma [234].

Los IECA junto con  $\beta$ -bloqueantes e inhaladores son la causa más frecuente de tos de origen iatrogénico, con una tasa 75% de los casos [242].

La tos relacionada con el consumo de IECA se ha descrito desde el primer año de comercialización de los mismos [243]. Se trata de una RAM de grupo farmacológico con una curiosa característica: la amplísima variación en la frecuencia de presentación en las diferentes fuentes, revisiones y meta-análisis consultados. Estas diferencias podrían ser debidas a los diferentes métodos empleados para la investigación. En los estudios de farmacovigilancia y en población general comunican una frecuencia de esta RAM del 0-3% de los pacientes tratados. La farmacovigilancia postcomercialización del enalapril por monitorización de la prescripción indicó la presencia de 360 casos de tos en un total de 12543 pacientes (2.9%) [244], y en el caso del captopril de un 0.8% en un total de 30515 tratados [245]. En los estudios controlados randomizados, las frecuencias se encuentran entre el 13 y el 35%, las discrepancias entre ambos se basan en las diferencias de una comunicación espontánea de este síntoma o preguntar al paciente sistemáticamente sobre su presencia.

Algunos autores describen una tendencia a la disminución en los últimos años, de este síntoma en los pacientes sometidos a tratamiento con los nuevos IECA debido fundamentalmente al conocimiento por los prescriptores de la RAM, que tiene como consecuencia la retirada inmediata. Por otra parte, los nuevos IECA muestran una frecuencia menor de tos a causa de aspectos farmacológicos potencialmente diferentes relacionados con la disminución en la producción de quininas y prostaglandinas en los IECA lipofílicos con menor potencia de inhibición de la ECA. Examinadas las fichas técnicas se encuentran solo cifras concretas para trandolapril (3.9%), quinapril (3.2%) y cilazapril (<2%). En el caso del delapril se ha comunicado en un 4% de todos los tratados [246]. Otras publicaciones, realizando encuestas a los pacientes en tratamiento, no encuentran diferencias significativas entre las prevalencias de tos en pacientes que recibían tratamiento con captopril (11.5%), cilazapril (13.3%), quinalapril (8.3%) o enalapril (24.7%) [247].

Es más frecuente en pacientes de edad avanzada, no fumadores y de origen asiático. Se trata de una tos seca, no productiva, paroxística, molesta, entrecortada, persistente, que empeora en la posición de decúbito, que no cede con el tratamiento habitual con antitusígenos y que en algunas ocasiones puede ser incapacitante. Los pacientes refieren que la tos se acompaña de la sensación de cuerpo extraño faríngeo, obstrucción nasal, disnea y ocasionalmente de disgeusia. La tos puede causar dificultades para conciliar el sueño e interrupciones en el mismo. Durante los accesos

de tos muchos pacientes refieren vómito, rinitis, afonía, incontinencia urinaria y excepcionalmente debilidad o pérdida de consciencia [248].

Se ha propuesto una escala de valoración de severidad de la tos que contempla tres categorías: **leve**, bien tolerada que causa unas mínimas alteraciones en la actividad diaria; **moderada** que causa las suficientes molestias como para interferir con la actividad diaria; **grave**, incapacitante. En la mayoría (80%) de los pacientes la tos se describe como leve-moderada [249]. De acuerdo con esta clasificación, la gravedad de la mayoría de las reacciones adversas sería moderada-grave por la persistencia e incapacidad para el desarrollo de la actividad habitual.

Excepcionalmente se han descrito casos de infiltrados intersticiales pulmonares como RAM asociada a la toma de IECA, como veremos más adelante [250]. Los pacientes asmáticos muestran una disminución en los niveles de ECA en las células epiteliales, glándulas de la submucosa y material de secreción de la mucosa respiratoria. Esto favorecería un incremento del infiltrado eosinofílico de la mucosa de la vía aérea, el tratamiento con corticoesteroides inhalados restaura los niveles de ECA. La ECA estaría encargada de regular de los efectos proinflamatorios producidos por los péptidos bioactivos liberados por distintos estímulos y el reflejo de la tos causado por las quininas, la inhibición de la enzima producida por los IECA tiene como consecuencia la altísima frecuencia de tos como RAM de grupo [10].

Algunos pacientes sufren durante años de este molesto síntoma que causa un importante deterioro en su calidad de vida hasta consultar su origen y ser tratados de una forma eficaz retirando el fármaco. La tos en ocasiones lleva a estos pacientes a utilizar múltiples medicamentos, emplear pruebas de diagnóstico innecesarias, visitas a numerosos especialistas y puede estar relacionado la aparición depresión y fatiga. En ocasiones se han detectado errores de diagnóstico tratándoles como pacientes con patología respiratoria, digestiva u otorrinolaringológica sin serlo [249].

Se trata de una RAM de grupo [251], no dosis dependiente; se ha observado pacientes con tos que toman dosis mínimas de diversos principios activos y que aparece tras la reintroducción del mismo grupo farmacológico hasta en el 98.3% de los casos [252]. Se especulado con un efecto dosis dependiente, extremo este último no confirmado por otros trabajos [253]. Hasta en algunos estudios se proponía la continuación del tratamiento con la parcial resolución de la misma [254].

### **Fisiopatología**

La ECA actúa principalmente a nivel pulmonar, transformando la angiotensina I en angiotensina II. El acúmulo a nivel pulmonar de este mediador bioquímico, la angiotensina I, puede provocar broncoconstricción y producir tos.

Otra causa que puede producir tos es la falta de degradación de la bradiquinina en la vía aérea; la inhalación de cromoglicato sódico previene la tos, dado que es un antagonista de las taquikininas.

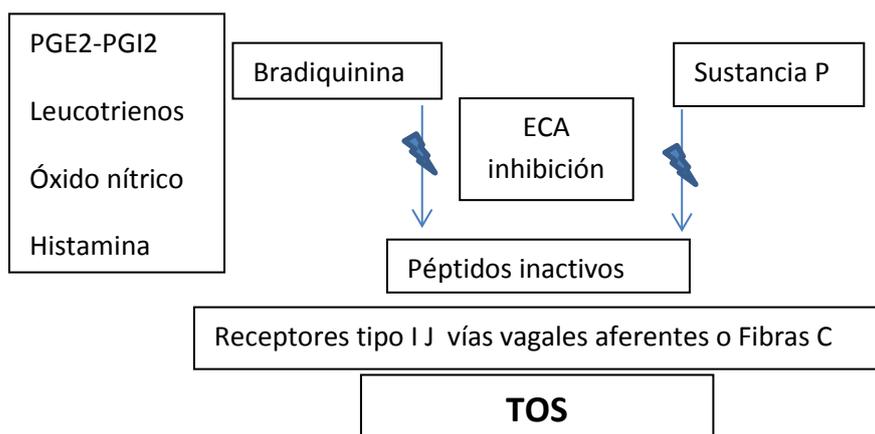
Los IECA inhiben la degradación de la SP, neurotransmisor originado a nivel local, que se ha mostrado en estudios con animales de experimentación como un

importante estimulante del reflejo de la tos a través de las fibras sensitivas de la vía aérea [255].

Finalmente, una predisposición genética en los polimorfismos de los genes que sintetizan la ECA se ha propuesto como origen de las reacciones adversas de los IECA [256].

La patofisiología de la tos no está definida. Se cree que puede estar relacionada con la cascada de efectos producidos por el bloqueo de la ECA, como se muestra en la Figura 1-18.

La ECA o kininasa II o bradiquinina dehidrogenasa es una de las enzimas responsable de la degradación de la bradiquinina. El acúmulo de quininas que se produce como consecuencia de la falta de degradación de la bradiquinina, lo que implica un aumento de PGE2, PGI2 y leucotrienos procedentes del metabolismo del ácido araquidónico y al aumento en la producción de óxido nítrico e histamina. La bradiquinina actuando a través del receptor B-2 puede actuar como broncoconstrictor a nivel local en la vía aérea [257], la inhalación de cromoglicato sódico previene este efecto dado que es un antagonista de las quininas [258].



**Figura 1-18: Patofisiología de la tos producida por IECA [249].**

Bradiquinina y SP actúan sobre los receptores tipo I J de las terminaciones nerviosas y a través de las fibras amielínicas o fibras C vagales aferentes que transportan el estímulo irritativo tusígeno hacia el centro medular de la tos. Se ha demostrado que el reflejo de la tos con la inhalación capsaicina, estimulante de las fibras C, es mayor en los pacientes que desarrollan tos por IECA [241]. Este aumento de sensibilidad en el reflejo de la tos podría potenciar otras causas de tos crónica, siendo particularmente importante en los pacientes asmáticos [234], [259], [260]. En pacientes con trasplante cardiaco y pulmonar se ha observado tos como reacción adversa causada por IECA, en ellos hay una denervación de la vía colinérgica de las terminaciones nerviosas con motivo del trasplante, la hipótesis de un mecanismo local en estos pacientes sería la única que podría explicar la aparición de tos [261].

Otro mecanismo propuesto de broncoconstricción es una acción directa sobre el músculo liso y la presencia de edema dependiente de la bradiquinina, que a su vez es capaz de liberar histamina desde los mastocitos pulmonares [262]. La bradiquinina

induce la producción de óxido nítrico que a su vez puede producir tos a través de su efecto proinflamatorio. Las PG que actúan a nivel local como agentes inflamatorios, PGE<sub>2</sub>, estimulan las fibras amielínicas aferentes C para producir tos; los inhibidores de la prostaglandin sintetasa, como la indometacina, pueden aliviar la tos producida por IECA en estos pacientes [263].

Autores como Sondhi [70] sitúan en la fisiopatología de la tos al angioedema de las vías respiratorias superiores, haciendo hincapié en su aparición junto con disnea, estridor, disfagia, afonía y babeo [111]. Siendo estos síntomas la manifestación según la localización en diferentes niveles [70], [236].

Finalmente, una predisposición genética en los polimorfismos de los genes de los pacientes que experimentan tos con los IECA. En los genes que codifican la síntesis de la ECA o en los genes de los receptores de la bradiquinina se ha propuesto como origen de los efectos adversos de los IECA mediante un aumento del reflejo de la tos [264]. Recientemente se ha descrito en este tipo de pacientes una disminución en la actividad de la amino-peptidasa P, enzima que juega un importante papel en la degradación de la bradiquinina, y cuya disminución de actividad podría explicar las variaciones genéticas entre pacientes [92].

### **Tratamiento**

La retirada del fármaco es el único tratamiento que se ha mostrado efectivo y se propone en el algoritmo de tratamiento de la tos crónica (Figura 1-19). Aproximadamente a la mitad de los pacientes que presentan tos asociada al consumo de IECA se les indica la retirada definitiva del fármaco [106]. Raramente una disminución de la dosis del mismo produce el mismo efecto. El resto de pacientes recibe tratamiento con antitusígenos o antihistamínicos que son parcialmente efectivos y continúan presentando tos leve debido al uso crónico de IECA [234].

En las guías de tratamiento de hipertensión se propone como terapia alternativa el uso de ARA II, que presentan esta RAM con una frecuencia hasta tres veces menor [21], [23]. En un reciente meta-análisis se han descrito frecuencias de tos como reacción adversa en hipertensos tratados con ARA II en monoterapia de 3.2% frente a un 9.9% con los IECAS [21]. En el estudio ONTARGET hubo más pacientes que interrumpieron el tratamiento con ramipril (4.2%) que con telmisartan (1,1%) a causa de la aparición de tos [39]. Estudios anteriores comparan la frecuencia entre la tos producida por eprosartan y por enalapril [267]. Con frecuencias variables, la tos figura como RAM en las fichas técnicas de los ARA II. En los ensayos clínicos se describen valores de entre el 1% y el 10%, suficientes para clasificarlos como reacciones adversas frecuentes [268].

La asociación entre dos antihipertensivos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona, ARA II e IECAS, o la administración concomitante de diuréticos no reduce el riesgo de aparición de esta RAM [269].

En pruebas clínicas controladas con placebo, se encontró tos en el 1.1% de los pacientes tratados con aliskireno, frente a un 0.6% en los pacientes de placebo. En pruebas de comparador activo con IECA, como el ramipril y el lisinopril, la proporción

de tos para el tratamiento con aliskireno fue aproximadamente entre un tercio y la mitad de la proporción de tos en el tratamiento con IECA [17].

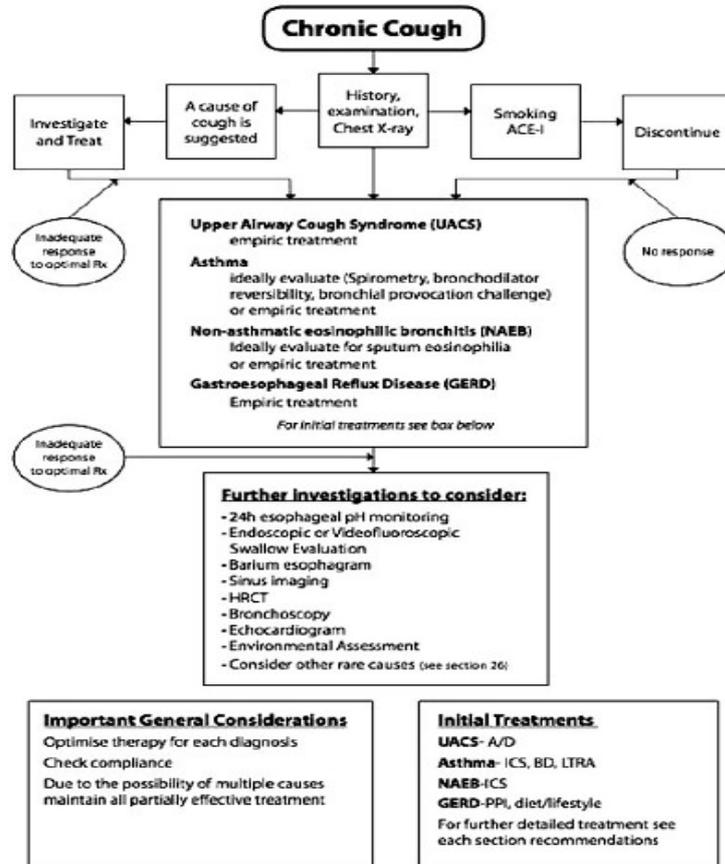


Figura 1-19: Algoritmo de tratamiento de la tos crónica [265].

#### 4.4.2 Asma, disnea e hiperreactividad bronquial

La aparición de asma se ha descrito como RAM inducida por losartan en estudios realizados en Japón [270], y a los fármacos del grupo IECA como el captopril [271], [272]. Se han comunicado casos de sibilancias y disnea, que aparecen junto con angioedema asociados al consumo de otros ARA II como el telmisartan [273].

El empeoramiento del asma, junto con la disnea y la hiperreactividad bronquial son la tres RAM más preocupantes comunicadas por un estudio del servicio sueco de farmacovigilancia y comunicado a la OMS. El estudio de 1215 RAM producidas por IECA implica al aparato respiratorio en el 39% de las mismas (424 RAM), el 89% son de tos y el 11% restante son disnea (19 RAM), empeoramiento de asma (11), hiperreactividad bronquial (6), neumonitis (1) y pleuritis (1). Son reacciones raras pero deben tenerse en cuenta por su gravedad [274].

La disnea figura dentro de las RAM producidas por los FASRAA figura descrita en las fichas técnicas de los IECA y ARA II enalapril y losartan con una incidencia inferior al 1% de todos los pacientes tratados.

Desde 1996 hay descritos en la literatura casos de broncoespasmo inducido por la manipulación de losartan en farmacéuticos hospitalarios de Nueva York. Tres de cuatro presentan tos, irritación nasal, opresión torácica y molestias faríngeas durante la preparación de cápsulas de losartan con cantidades fraccionadas de la dosis total para la realización de un estudio controlado, los síntomas aparecen inmediatamente después del comienzo del proceso de trituración de las cápsulas y desaparecen varias horas después. Los farmacéuticos ya habían realizado este trabajo previamente. Los tres tenían historia previa de asma leve, estando asintomáticos en el momento de presentar el broncoespasmo químicamente inducido por losartan. Se realiza en los tres un estudio alergológico que incluye la realización de pruebas cutáneas e intradérmicas con losartan que resultan negativas. La exposición controlada con cámara y espirometrías anteriores y posteriores a la prueba se objetiva la clínica previa y un descenso en las pruebas de función pulmonar [275].

En otras publicaciones se ha asociado la presencia de disnea junto con la presencia de angioedema sugiriendo un origen común en ambos tipos de RAM [273].

En los pacientes con patología respiratoria previa el tratamiento con los FASRAA se pueden producir tos y un aumento de la hipereactividad bronquial, lo que puede causar un empeoramiento en los pacientes con la función respiratoria deteriorada. Los pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica son los principales afectados por el uso de estos fármacos [260], [276].

Los IECA figuran entre los fármacos capaces de desencadenar asma alterando la reactividad bronquial. Se han propuesto mecanismos IgE mediados (reacción tipo I de la clasificación de Gells y Coombs), y también de tipo farmacológico para producir esta RAM. Este mecanismo farmacológico se considera que está implicado en el asma inducido por IECA. Otros fármacos como los AINES, B-bloqueantes se describen como dentro de este grupo de fármacos cuyas RAM consiste en la aparición de asma [277].

También los ARA II losartan y candesartan se han relacionado con el aumento de la hipereactividad bronquial en pacientes con asma [278].

Los pacientes con asma ocasionalmente pueden mostrar un empeoramiento de los síntomas en el curso de un tratamiento con FASRAA, se han descrito casos de desarrollo tardío de la enfermedad en pacientes en tratamiento con IECA captopril [279].

Otros casos se han descrito en relación con el captopril en pacientes atópicos, en los que el desarrollo de la clínica asmática coincide con el tratamiento con captopril. El estudio de provocación vía oral confirma la relación del fármaco con la caída en la función pulmonar [271].

Muchos autores sugieren que los IECA deben utilizarse con precaución en los paciente con asma o con una hiperreactividad bronquial conocidas [280].

#### 4.4.3 Infección de vías respiratorias

Los FASRAA se han asociado a la infección de vías respiratorias hasta en un 1% de los pacientes en tratamiento con enalapril y en un 2.5% de los pacientes en tratamiento con el ARA II valsartan. En el caso del losartan se ha comunicado una incidencia de bronquitis en los ensayos clínicos inferior al 1% y superior al 10% de todos los tratamientos en práctica clínica habitual donde los participantes padecían diabetes tipo II, insuficiencia renal y otras patologías. Estos datos se incluyen en las fichas técnicas de los fármacos.

#### 4.4.4 Neumonía eosinofílica

Excepcionalmente se han descrito casos de infiltrados intersticiales pulmonares como RAM asociada a la terapéutica con IECA [250]. Los pacientes asmáticos muestran una disminución en los niveles de ECA en las células epiteliales, glándulas de la submucosa y material de secreción de la mucosa respiratoria. Esto favorecería un incremento del infiltrado eosinofílico de la mucosa de la vía aérea, el tratamiento con corticoesteroides inhalados restaura los niveles de ECA. La ECA estaría encargada de regular de los efectos proinflamatorios producidos por los péptidos bioactivos liberados por distintos estímulos y el reflejo de la tos causado por las quininas, la inhibición de la enzima producida por los IECA tiene como consecuencia la altísima frecuencia de tos como efecto adverso de grupo [10].

Entre un 0.5 y un 1 % de los pacientes en tratamiento con enalapril han desarrollado un cuadro de neumonía eosinofílica según se recoge en la ficha técnica del producto.

Se han comunicado casos con captopril [281], [282], enalapril [283], perindopril [284], [285] y fosinopril [283].

Los pacientes presentaban un cuadro respiratorio subagudo con insuficiencia respiratoria, tos, disnea, fiebre y pérdida de peso. En el estudio con imágenes se podía apreciar zonas de consolidación alveolar, derrame pleural y opacidades lineales. En sangre periférica destaca eosinofilia y en líquido bronco-alveolar infiltrado linfocitario; en algunos pacientes se ha descrito adenopatías mediastínicas. Los cuadros desaparecen tras la retirada del fármaco implicado y la administración de tratamiento con corticoides, en semanas con desaparición de las imágenes radiológicas patológicas [283]. El cuadro clínico se ha descrito con unas características similares en niños y adultos, en la edad pediátrica se presenta asociado a rinitis y descenso del nivel de actividad con desaparición de la RAM en tres días tras la retirada del fármaco implicado, captopril [286].

El mecanismo por el que se produce esta RAM es desconocido. Algún autor especula con un mecanismo inmunológico mediado por inmunocomplejos al descartarse la evidencia de otros factores, como infección responsable, y tener una prueba de re-exposición positiva con captopril [282]. En un estudio posterior se

describe el síndrome Neumonía Infiltrado Eosinofilia (PIE por sus siglas en inglés) como un síndrome inmunológicamente mediado tras encontrar positivos un test de transformación linfocitaria y una prueba epicutánea con captopril en un paciente que sufre este síndrome durante el tratamiento con captopril. En el estudio de provocación la paciente refiere tos muy intensa, disnea y náuseas a las dos horas de la administración de captopril [281].

#### **4.4.5 Tromboembolismo pulmonar e Infarto pulmonar**

Se ha descrito en el 0.5% al 1% de todos los tratamientos con enalapril en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca. Estos datos figuran recogidos en la ficha técnica del producto.

#### **4.4.6 Síndrome anti-sintetasa**

En 1997 se describió el caso de una paciente de 68 años que presentaba un síndrome antisintetasa, tras dos meses de tratamiento con valsartan. La paciente notó tos seca, altralgias y eritema máculo-papular en las superficies de extensión de los miembros con lesiones en los dedos y en el lecho ungüéal características de dilatación capilar en el síndrome antisintetasa. El patrón serológico mostró anticuerpos anti aminoacil RNA sintetasa negativa con un patrón Hep<sup>2</sup> positivo 1/160. El lavado broncoalveolar mostró un 40% de neutrófilos y un 60% de macrófagos. En el estudio radiológico se objetivó un patrón reticular que se correspondía con fibrosis alveolar. El cuadro desapareció tras la retirada del valsartan y tratamiento con ciclofosfamida y corticoides [287].

#### **4.4.7 Epixtasis**

Figura como RAM de los FASRAA con una incidencia inferior al 1% de todos los pacientes tratados, según se recoge en las fichas técnicas.

#### **4.4.8 Rinitis**

El término rinitis define a una inflamación del revestimiento interno de la nariz y engloba un grupo heterogéneo de trastornos nasales que se caracterizan por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, prurito, rinorrea, drenaje retranasal y obstrucción nasal. En muchas referencias se encuentra rinitis y obstrucción nasal como términos intercambiables [288].

La rinitis se ha considerado como una enfermedad leve y, en muchos casos, como un proceso banal; pero en los últimos años ha quedado patente que constituye una causa infravalorada de morbilidad, que puede conllevar costes muy importantes, impide la actividad diaria y el rendimiento laboral o intelectual y una vida de relación normal. Las complicaciones de las rinitis persistentes como: sinusitis, anosmia,

cefalea, otitis media, apnea del sueño, son frecuentes, incrementando la morbilidad de los pacientes que las sufren [289].

### **Epidemiología**

La rinitis constituye un importante problema global de salud que afecta a entre el 10% y el 25 % de la población, con diferencias muy significativas entre los diferentes grupos de edad, alcanzando en población pediátrica, en algunos países, cerca del 40%. En España, la prevalencia en población general es del 21.5%. La obstrucción nasal se encuentra dentro de los diez primeros motivos de consulta a los médicos de atención primaria, siendo la rinitis vírica aguda la más importante. La rinitis alérgica está considerada como la enfermedad alérgica más frecuente. En el estudio epidemiológico Alergológica 2005 fueron diagnosticados de rinitis alérgica el 55% de los pacientes que acudían por primera vez a una consulta de Alergología [290].

Se piensa que alrededor de un 25% de los pacientes que presentan síntomas de rinitis padecen una rinitis no alérgica o esta constituye un factor contribuyente en alrededor de un 60% de todas la rinitis. Es más frecuente en mujeres y la gravedad de la misma es similar a las rinitis alérgicas. Muy pocos estudios se han publicado sobre este tipo de rinitis que se encuentra pobremente definido [291].

### **Clasificación**

La rinitis puede dividirse en dos grandes categorías: las de causa alérgica y las no alérgicas. En las rinitis alérgicas encontramos una inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE y causada por la exposición a gran variedad de alérgenos. En más de la mitad de las rinitis no se puede demostrar la hipersensibilidad a un alérgeno y se deben considerar otras causas. Algunos pacientes con rinitis alérgica pueden padecer rinopatía no alérgica, coexistiendo ambas en un mismo paciente, lo que los expertos denominan rinitis mixta. Los tipos y porcentajes de presentación de rinitis, según la Academia Americana de Alergia Asma e Inmunología AAAAI son los siguientes [292]:

- Rinitis alérgica pura: 43%
- Rinitis mixta: 34%
- Rinitis no alérgica: 23%

Se han publicado otras clasificaciones en un intento de clarificar el origen del gran grupo heterogéneo de rinitis no alérgicas. La primera clasificación realizada por el grupo ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) en 2001 divide la rinitis en tres grandes grupos, en la que fundamentalmente se desligan las rinitis infecciosas [293].

TABLA 1-11: CLASIFICACIÓN DE LA RINITIS

<u>Rinitis alérgica</u> Intermitente o estacional Persistente o perenne	<u>Rinitis infecciosa</u> Aguda Crónica: específica o no específica	<u>Otras formas de rinitis</u> Idiopática/intrínseca NARES (rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico) Ocupacional Inducida por fármacos Hormonal Irritantes Gustatoria Emocional Atrófica
---	---	---

La última clasificación de la rinitis propuesta por el documento ARIA se basa en el origen de la misma, estableciendo grupos más homogéneos basados en la causa fundamental que origina la rinitis y se recoge en la Tabla 1-12 [294].

TABLA 1-12: CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA RINITIS

<b>Rinitis Infecciosa</b> Vírica Bacteriana Otros agentes infecciosos
<b>Rinitis Alérgica</b> Intermitente Persistente
<b>Rinitis inducida por fármacos</b>
<b>Rinitis Ocupacional</b> Alérgica No alérgica
<b>Rinitis hormonal</b>
<b>Otras causas</b> Rinitis eosinofílica no alérgica NARES Sustancias irritantes Alimentos Origen emocional Atrófica Reflujo gastro-esofágico
<b>Rinitis Idiopática</b>

La obstrucción nasal en ausencia de infecciones o síntomas alérgicos se debe principalmente al uso de fármacos [295].

### **Características clínicas y diagnóstico**

Los pacientes con rinitis alérgica presentan con frecuencia obstrucción nasal, prurito, rinorrea y estornudos. La edad de comienzo en el 70% de los casos es inferior a los 20 años. Destaca en ellos una exacerbación de los síntomas en presencia del alérgeno causante de la misma y variaciones estacionales, en otras ocasiones es perenne con exacerbaciones. Habitualmente tiene antecedentes familiares de patología alergológica y presentan enfermedades atópicas asociadas. La mucosa nasal aparece de color rosa pálido, pudiendo llegar a ser púrpura, generalmente se aprecia un aumento de la vascularización y edema [289].

El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica compatible, la exploración física y una serie de pruebas complementarias in vivo e in vitro: pruebas cutáneas, IgE total, IgE específica, provocación nasal y citología nasal [296].

Los pacientes con rinitis no alérgica presentan obstrucción nasal y goteo postnasal. En raras ocasiones presentan prurito, estornudos o rinorrea acuosa. La edad de comienzo en el 70% de los casos es superior a los 20 años. Se han descrito factores desencadenantes inespecíficos, como la temperatura o los irritantes. Carecen de antecedentes familiares de patología alergológica, sin enfermedades atópicas concomitantes. Con respecto al curso evolutivo, se trata de una patología persistente. En la exploración con rinoscopio la mucosa nasal se observa eritematosa [288].

El diagnóstico de la rinitis no alérgica se realiza por exclusión. No hay hallazgos físicos característicos y, por lo tanto, el diagnóstico se basa, principalmente, en los síntomas del paciente. En ausencia de pruebas complementarias *in vivo* e *in vitro* positivas. Es posible que la citología nasal muestre eosinófilos en un tipo específico de rinitis no alérgica, pero no en el resto [297].

### **Fisiopatología de la rinitis no alérgica**

El término rinitis no alérgica puede aplicarse a un grupo heterogéneo de afecciones, caracterizado por la aparición de síntomas nasales agudos o crónicos, en ausencia de un proceso mediado por anticuerpos IgE, con anomalías estructurales o enfermedades sistémicas. La nariz sirve como un eficaz humidificador, calentador y filtro de aire inhalado que protege las vías inferiores. Se han propuesto varios mecanismos subyacentes como factores etiológicos de la rinitis no alérgica, entre ellos el desequilibrio entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático nasales. En un intento de dividirlos encontramos: rinitis no alérgicas de causa inflamatoria, rinitis no alérgicas de causa estructural y rinitis no alérgicas de causa no inflamatoria. Dentro de este último grupo encontramos a las rinitis iatrogénicas, medicamentosas o inducidas por fármacos; se trata de un cuadro clínico con afectación nasal, en el que predomina la obstrucción intensa, ocasionalmente la hipertrofia mucosa, provocado por el uso de fármacos. En cuanto a la nomenclatura de la rinitis iatrogénica hay discrepancia entre las distintas fuentes consultadas. Algunos autores consideran la rinitis medicamentosa como la originada por cualquier tipo de fármaco ya sea empleado por vía tópica o sistémica [291], [292], [298].

La rinitis medicamentosa, considerada en conjunto, representa el 0.4-1% de las rinitis. Se trata de RAM de las que existen referencias ocasionales y en muchas ocasiones no incluidas en ficha técnica de los fármacos que las inducen [298].

Se han realizado muy pocos estudios prospectivos sobre las rinitis inducidas por fármacos y la mayor parte de la información procede de la observación clínica. En 2012, en el Hospital Central de la Defensa se realizó un estudio descriptivo sobre la etiología de este tipo de rinitis. Se estudiaron 50 casos diagnosticados de rinitis inducida por fármacos, en 47 casos (95%) los FASRAA eran responsables de la sintomatología; 2 casos (4%) se debían al uso de descongestionantes tópicos; 1 caso (2%) se debía al uso de anticonceptivos hormonales [299]. Cabe destacar que dentro del grupo de estos pacientes con rinitis inducida por FASRAA se han descrito casos de rinitis persistentes graves, con complicaciones como la anosmia, en pacientes con tratamiento de IECA y ARaII [300], [301].

A su vez, desde el punto de vista de otros autores, es posible considerar la rinitis iatrogénica como una entidad divisible en tres grupos [288]:

- La **rinitis medicamentosa** es una enfermedad originada por el uso abusivo de descongestionantes nasales. El término rinitis medicamentosa también denominada rinitis química o de rebote se utiliza para describir la congestión nasal que resulta como reacción adversa que se desarrolla tras el uso de fármacos los descongestivos tópicos o vasoconstrictores. Los más frecuentemente implicados son aminas simpaticomiméticas (efedrina,

fenilefrina, fenilpropanolamina, anfetaminas y pseudoefedrina) y los imidazoles (oximetazolina, clonidina, nafazolina y xilometazolina), que son agonistas alfa-adrenérgicos con gran capacidad descongestionante. El empleo continuado de estos medicamentos produce un fenómeno de vasodilatación de rebote asociado a la tolerancia, necesitando cada vez dosis mayores y más frecuentes para conseguir su acción descongestionante. Ocasionalmente los excipientes de medicaciones tópicas como el cloruro de benzalconio pueden producir reacciones de hipersensibilidad a nivel local, con un componente inflamatorio desencadenado por la presencia de IgE [295].

- **Rinitis por abuso de drogas inhaladas** como tabaco, cocaína u otras drogas. En ellas se produce atrofia y congestión de la mucosa e incluso costras, anosmia y perforación septal.
- **Rinitis inducida por fármacos empleados por vía sistémica.** Numerosos fármacos producen congestión nasal: los antihipertensivos, anticonceptivos orales, antipsicóticos, antagonistas de los receptores B-adrenérgicos y AINE, son los fármacos más comúnmente implicados en estas rinitis. Existen diferencias entre el mecanismo fisiopatológico que causa la rinitis, dependiendo del perfil farmacológico del medicamento implicado. Unos presentan efectos colinérgicos, otros adrenérgicos, irritantes o de retención hídrica. Atendiendo al mecanismo patogénico podemos distinguir tres tipos de rinitis inducidas por fármacos: tipo inflamatorio local, tipo neurogénico e tipo idiopático. Los fármacos más frecuentemente implicados se recogen en la Tabla 1-13.

TABLA 1-13: FÁRMACOS RELACIONADOS CON LA RINITIS INDUCIDA

Rinitis producidas por interacciones inflamatorias	AAS y resto de AINE	Ibuprofeno, flurbiprofen, indometacina, diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, meclofenamato, sulindac, etodolac
Rinitis producidas por interacciones neurógenicas	Simpaticolíticos	Clonidina, guanidina, metildopa
	Vasodilatador inhibidor de 5-fosfodiesterasa	Sildenafil, tadalafil, vardenafil
Rinitis producidas por interacciones idiopáticas	Antihipertensivos	Fármacos activos sistema renina angiotensina IECA, ARA II, IDR Amiloride, bloqueantes de canales del calcio
	Hormonas	Anticonceptivos orales, estrógenos
	Psicotrópicos	Clorpromacina, risperidona, amitriptilina, thioridacina
	Misceláneo	Gabapentina

El **tipo inflamatorio** es característico de AAS y resto de AINE. Su administración produce la inhibición en la actividad de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, desapareciendo sus efectos moduladores sobre los mastocitos. La inhibición de COX-1 cambia el metabolismo al ácido araquidónico hacia la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LO) se producen los leucotrienos LTC<sub>4</sub> D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>, siendo estos responsables de la inflamación.

El **tipo neurogénico** se produce por el empleo de fármacos antagonistas alfa y beta adrenérgicos, clonidina, guanetidina y metildopa son los ejemplos más característicos. Estos fármacos inducen el bloqueo de la estimulación simpática y, por consiguiente la vasoconstricción. Las fibras nerviosas simpáticas, parasimpáticas y sensoriales inervan la vía respiratoria y están conectadas con los vasos sanguíneos, la mucosa y las glándulas secretoras. La alteración del tono simpático o parasimpático de la mucosa nasal produce congestión, rinorrea. La disminución del tono simpático afectando a los vasos es la causa de la congestión nasal que se produce tras la administración de simpaticolíticos. Las neuronas adrenérgicas contienen norepinefrina y neuropéptido-Y, cuyos receptores están presentes en la mucosa nasal y son capaces de aumentar la vasoconstricción, disminuir la secreción mucosa y aumentar la permeabilidad nasal; al disminuir el tono simpático se produce el embotamiento de los efectos de norepinefrina y neuropéptido-Y. Algunos fármacos como la reserpina agotan las reservas de catecolaminas produciendo así vasodilatación. Guanetidina impide la liberación de noradrenalina. Hidralacina actúa en el músculo liso de las arteriolas dilatándolas. Los efectos colinérgicos se han relacionado con la utilización de parasimpaticomiméticos (metacolina, carbacol, metanecol, pilocarpina), que forman parte de algunos colirios que, al absorberse a través del conducto lacrimonasal estimulan las fibras nerviosas colinérgicas, liberándose acetil colina y produciendo aumento de la secreción nasal y vasodilatación transitoria [288].

En el **tipo idiopático** encontramos los antihipertensivos activos en el sistema renina angiotensina además de otra serie de antihipertensivos, hormonas, psicótropos cuyo mecanismo de interacción no es del todo conocido [302]. La inervación de la nariz está compuesta por ramas del maxilar superior y maxilar inferior del trigémino. La inervación sensorial está a cargo del nervio olfatorio. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático dan inervación neurovegetativa, a través del simpático cervical y del nervio vidiano. El sistema parasimpático regula la secreción nasal, que emplea como mediador a la acetil colina actuando en los receptores muscarínicos. El simpático, cuyo principal neurotransmisor es la noradrenalina, regula el flujo aéreo y el aporte de sangre a los vasos sanguíneos, actuando sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos; se especula que los receptores  $\beta$  1 y 2 se encuentren dispersos en los vasos y glándulas de la mucosa nasal. La inervación sensorial está compuesta por fibras mielínicas y amielínicas, fibras C. Las fibras sensoriales C de ganglión del quinto par contienen taquicininas, SP y neuroquinina A. La inhalación de SP en pacientes con rinitis induce obstrucción nasal e incremento de la permeabilidad vascular. Por último, la mucosa nasal es rica en receptores de histamina y bradiquinina; ambos son capaces de potenciar la liberación de sustancia P. Los síntomas de la rinitis son el reflejo de un ambiente neurohumoral local. Los efectos farmacológicos de los fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona como la inhibición de la ECA que a su vez es la encargada de degradar la sustancia P y bradiquinina podrían explicar la aparición de rinitis en los pacientes que los toman [291].

### **Tratamiento**

El tratamiento de las rinitis iatrogénicas debe ir encaminado a la retirada de los fármacos implicados, como medicamentos vasoconstrictores tópicos, medicamentos sistémicos (pudiendo ser la causa, en ocasiones, el tratamiento esencial y crónico en

algunos pacientes), pensando también en pacientes que inhalan drogas. Puede ser necesario prescribir un tratamiento sustitutivo con corticoides tópicos a dosis elevadas durante 1 a 6 semanas, debiendo recurrir, en algunos casos graves, incluso a los corticoides orales. Los antihistamínicos orales o tópicos pueden aliviar los síntomas. El tiempo de resolución de los síntomas es variable de unos pacientes a otros, pudiendo prolongarse varias semanas entre seis y doce semanas. Los trabajos en los que se publican grandes serie de pacientes afectados por rinitis medicamentosas [299], [303], no precisan un tratamiento sintomático, por otra parte poco efectivo, y la retirada del fármaco sospechoso es suficiente para la desaparición de los síntomas [156].

#### 4.4.9 Conjuntivitis

El término conjuntivitis define a una inflamación del revestimiento interno del ojo. La sintomatología derivada de su afectación es fundamentalmente prurito, edema y eritema parpebral y conjuntival, y lagrimeo.

La conjuntiva es la primera barrera que, junto con los párpados, las pestañas y la córnea, enfrenta el ojo a las agresiones del medio ambiente. Desde el punto de vista inmunológico, la conjuntiva es el tejido más activo del ojo. Se trata de una membrana mucosa transparente y muy vascularizada que tapiza la superficie interna de los párpados y la esclerótica anterior. En el limbo se continúa con el epitelio corneal y en los párpados con la piel. La conjuntiva tiene dos funciones fundamentales, mantener un adecuado ambiente para la córnea y participar en los mecanismos de defensa ocular [304].

Histológicamente, dentro de la conjuntiva se distinguen dos capas: el sustrato epitelial, compuesto por un epitelio escamoso no queratinizado, con varias capas celulares, y la lámina propia, compuesta por tejido conectivo vascular laxo. Las capas profundas de la lámina propia son más fibrosas y contienen la trama vascular y neuronal de la conjuntiva [304].

#### **Clasificación**

Existe controversia en cuanto a la clasificación de las conjuntivitis. Una de las más aceptadas es la de Carreras, que las clasifica en infecciosas y no infecciosas; dentro de las no infecciosas encontramos [305]:

- Conjuntivitis alérgica estacional
- Conjuntivitis alérgica perenne
- Queratoconjuntivitis vernal
- Queratoconjuntivitis atópica
- Queratoconjuntivitis flictenular
- Dermatoconjuntivitis de contacto
- Queratoconjuntivitis asociada a rosácea
- Penfigoide ocular cicatricial
- Pénfigo vulgar
- Eritema multiforme

Bloch-Michel las divide en [306]:

- Conjuntivitis agudas estacionales
- Conjuntivitis perennes ( medicamentosa o toxicogénica)
- Queratoconjuntivitis primaveral
- Conjuntivitis alérgicas graves de la dermatitis atópica.
- Conjuntivitis gigantopapilar.

### **Fisiopatología de la conjuntivitis medicamentosa**

El ojo posee una serie de mecanismos de defensa inespecíficos, como el parpadeo, las pestañas, el reborde óseo de la órbita, las variaciones de pH lagrimal, el recambio epitelial constante, la baja temperatura debido a la evaporación de las lágrimas y las sustancias que contienen las lágrimas. También posee una serie de mecanismos de defensa específicos que están formados por elementos del sistema inmunológico. Los linfocitos T y B, macrófagos y neutrófilos. En condiciones normales no se observan mastocitos en el epitelio conjuntival. En la lámina propia hay linfocitos T y B, macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células plasmáticas, células de Langerhans y células NK. El tejido linfático conjuntival no se encuentra organizado en nódulos, forma parte del sistema difuso asociado a las mucosas, el mismo que se distribuye por la mucosa intestinal o el árbol bronquial. Dicho sistema se caracteriza por estar formado por acúmulos de linfocitos y células accesorias situados por debajo de los epitelios, estar dotado de mecanismos de transporte de antígenos a través del epitelio hasta los acúmulos de linfocitos y poseer células B, que son capaces de producir IgA específica frente a los antígenos.

En la conjuntivitis medicamentosa hay un proceso inflamatorio bilateral. Esta inflamación puede estar producido por un mecanismo mediado por IgE hipersensibilidad inmediata o hipersensibilidad retardada mediada por células. Los agentes etiológicos más habituales son polvo, pólenes epitelios y hongos en la conjuntivitis alérgica. En el caso de la conjuntivitis medicamentosa los fármacos aplicados por vía tópica o sistémica son capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad de ambos tipos. Los más frecuentemente implicados son los fármacos tópicos o conservantes de los mismos; atropina, neomicina, aciclovir o lanolina y cloruro de benzalconio. Los medicamentos administrados por vía sistémica son capaces de desencadenar cuadros de afectación ocular conjuntival, es el caso del penfigoide de las mucosas, el cuadro se denomina pseudopenfigoide ocular cursa con inflamación en la conjuntiva para evolucionar hacia una cicatrización conjuntival. Se ha descrito casos asociados al consumo de D-penicilamina o practolol [307], [308]. Los fármacos IECA captopril, enalapril, cilzapril, fosinopril y ramipril se relacionan con frecuencia con la aparición de pénfigo medicamentoso que puede producir una importante afectación ocular [163], [164], [169], [170], [171]. En la etiopatogenia de este tipo de dermatosis inducida por fármacos se ha implicado al grupo tiol [189]. La estructura química de captopril y D-penicilamina tiene muchas similitudes y cabe destacar que el 50% de los casos de pénfigo inducido por captopril desaparecen tras la retirada del fármaco [167].

Los cuadros de eritema exudativo multiforme inducidos por fármacos pueden afectar a las mucosas, con predilección por la mucosa oral y en orden decreciente de frecuencia las mucosas conjuntivales, genitales, anales, laríngeas y faríngeas. Muchos de los casos descritos como eritema exudativo de gran afectación corresponden en

realidad a pacientes con SJS. La afectación ocular puede dejar una afectación muy importante en estos pacientes con sinequias conjuntivales y opacidades corneales [157].

La córnea se encuentra innervada por las fibras sensoriales del nervio trigémino, estas fibras contienen neuropéptidos entre ellos la SP y los péptidos relacionados con calcitonina. La SP interviene en combinación con otra serie de factores en la migración y proliferación de las células del epitelio corneal. La presencia de SP en las lágrimas es un hallazgo relativamente reciente, su papel está pendiente de ser aclarado parece que las concentraciones de la misma cambian en los trastornos de la superficie ocular [309].

La concentración en las lágrimas sujetos sanos es de  $306 \pm 96.5$  pg/ml, con un rango de 148-555 pg/ml. No sufre variaciones con la edad ni con el sexo. Los pacientes con conjuntivitis alérgica o con queratoconjuntivitis vernal muestran unos niveles elevados de SP con diferencias significativas con respecto a los sujetos sanos sin patología ocular [310].

La concentración de SP en las lágrimas está relacionada con la cantidad de neuropéptidos de los tejidos oculares. Cuando se administra SP en el ojo se produce miosis e inflamación intraocular y conjuntival con hiperemia [311].

Las concentraciones habituales de la SP en el ojo humano no producen estos efectos debido a la degradación de la misma por enzimas (encefalinasas, tripsina y ECA). Los metabolitos de la SP pueden favorecer la inflamación SP<sub>1-9</sub> que contienen la porción N-terminal de SP, o favorecer la migración de células corneales SP<sub>8-11</sub> que contienen C-terminal [312].

Los pacientes sometidos a tratamiento con IECA pueden sufrir los efectos de la falta de degradación de la SP y padecer así un efecto adverso como la conjuntivitis químicamente inducida [313].

Desde los primeros años de comercialización de los IECA, en la década de los ochenta, los estudios de postcomercialización y farmacovigilancia muestran una constante: la presencia de RAM oculares que se concretan en la aparición de conjuntivitis durante el tratamiento con estos fármacos [314].

### **Clínica de la conjuntivitis medicamentosa**

Se caracteriza por la aparición de síntomas como visión borrosa, dolor ocular, ardor y ocasionalmente fotofobia. Con signos como edema parpebral, ojo rojo, punteado difuso corneal y conjuntival más evidente con la tinción de fluoresceína y edema corneal [315].

### **Tratamiento**

El tratamiento de elección es la retirada del agente causal.

Un tratamiento sintomático con antihistamínicos o lubricantes oculares puede ayudar a aliviar los síntomas.

#### **4.5 Reacciones adversas en el aparato digestivo**

El tracto gastrointestinal es un lugar común de manifestación de reacciones adversas debido a que gran cantidad de medicamentos se administran por esta vía. Los FASRAA, que se administran por vía oral en su mayoría, presentan múltiples reacciones adversas que afectan al aparato digestivo, constituyendo entre el 20% y el 40% de las reacciones notificadas en los hospitales. Las más frecuentemente descritas son: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Otras, menos frecuentes, pero de gran importancia por su gravedad, se detallan a continuación. El conocimiento de la patología gastrointestinal producida por fármacos activos en el sistema renina angiotensina aldosterona es fundamental para un correcto diagnóstico diferencial y para la aplicación de conductas terapéuticas racionales [316].

##### **Náuseas y vómitos**

**Náuseas:** Gana de vomitar (DRAE). Malestar físico que se manifiesta con deseos de vomitar (WordReference).

**Vómitos:** expulsión del contenido gástrico a través del esófago y boca causado por un mecanismo complejo de motilidad intestinal retrógrado con contracciones duodenales, con empuje descendente del diafragma y relajación del esfínter esofágico inferior (DRAE).

Se trata de síntomas frecuentemente producidos como RAM de numerosos fármacos.

Las náuseas presentan una incidencia de entre el 1.3% y el 1.4% de los pacientes que realizan tratamiento con IECA, como se describe en la ficha técnica del producto más representativo, el enalapril. Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una incidencia de náuseas del 1.3% frente al 0.6% de los que toman placebo. La interrupción del tratamiento con enalapril se produce en 0.1% por este motivo. Los hipertensos presentan una incidencia del 1.4%, inferior a la que muestran los pacientes tratados con placebo (1.7%).

La incidencia de vómitos es similar a la de náuseas: el 1.3% de los pacientes que reciben tratamiento con enalapril tiene vómitos frente al 0.9% de los pacientes que reciben placebo, según los estudios descritos en la ficha técnica del producto.

En los ARA II la incidencia de náuseas se produce hasta en un 3% de los tratamientos, siendo el olmesartan el fármaco que presenta una incidencia mayor de esta RAM dentro de este grupo, según los datos aportados por la ficha técnica de los productos. Las combinaciones de ARA II y diuréticos descienden esta incidencia alcanzando valores del 2% en la combinación de olmesartan con hidroclotiacida. La incidencia de vómitos en pacientes que reciben tratamiento con ARA II es muy escasa; se refleja en la ficha técnica de losartan como inferior al 1%.

En la ficha técnica de los IDR no se describen las náuseas como RAM. Están descritos síntomas de indigestión y reflujo gastroesofágico de intensidad leve que desaparecen con la retirada del fármaco aliskireno, que en muy raras ocasiones son la

causa de la retirada del mismo. Estas reacciones se encuentran recogidas para dosis máximas (600mg cada 24 horas). No se describen vómitos como RAM del tratamiento con IDR.

### **Diarrea**

Se presenta con una incidencia del 2.1% en los pacientes que están sometidos a tratamiento con enalapril, IECA más representativo del grupo. En la ficha técnica del producto se describe cómo los pacientes con insuficiencia cardíaca sometidos a este tratamiento y comparados con otro grupo de placebo muestran este síntoma en el 2.1% de los casos frente al 1.2% de los tratados con placebo.

En los pacientes tratados con ARA II como losartan e ibersartan la incidencia de diarrea se eleva hasta un 15%. Con valsartan la incidencia recogida en la ficha técnica es de tan solo un 2%.

El aliskireno provoca diarrea en un 9.8% de los pacientes que lo toman [317], [318].

Flatulencia, constipación, obstrucción intestinal, dispepsia, boca seca, dolor abdominal y dental, indigestión, gastritis y falta de apetito se han recogido en las fichas técnicas de IECA, ARA II e IDR con una incidencia inferior al 1% de los tratamientos.

### **Pancreatitis**

Se trata de una RAM rara, con una incidencia menor del 0.1% de los pacientes tratados con IECA.

Se han comunicado más de 100 casos de pancreatitis inducidas por el uso de IECA a la Food Drug Administration (FDA), la mitad de ellos producidos por enalapril, 30 por captopril y 20 por lisinopril [319], [320]. Se han comunicado dos casos de pancreatitis aguda necrotizante mortales por el uso de lisinopril [321] y ramipril [322]. Los ARA II se han comunicado como causa de pancreatitis en pocas ocasiones tan solo losartan e ibersartan se han asociado a episodios de pancreatitis aguda [323], [324].

Se trata de una RAM grave que requiere hospitalización, aunque la retirada del fármaco resuelve la reacción. En la literatura se recoge un caso en el que la RAM pancreatitis se produce hasta en tres ocasiones en una misma paciente por la falta de asociación entre el cuadro y el fármaco ramipril en este caso [325].

Se aprecian habitualmente síntomas asociados a esta RAM como: fiebre, dolor abdominal, coluria, dispepsia, pérdida de apetito y náuseas.

Están descritos cuadros que aparecen desde los primeros días de inicio del tratamiento hasta los seis años después del inicio del mismo. La duración de la pancreatitis oscila entre cuatro y siete días. Los niveles séricos de amilasa vuelven a la normalidad antes que los niveles de lipasa. En algunos estudios se ha demostrado una elevación en los niveles de amilasa y lipasa en pacientes que no desarrollaban los síntomas clínicos de una pancreatitis [326].

El tratamiento requiere la retirada del fármaco causante de la RAM, la reposición de fluidos, analgesia y tratamiento antibiótico en la mayoría de los casos. No se han descrito factores que predispongan a padecer este tipo de RAM, la mayoría de los afectados tiene más de 50 años.

El mecanismo fisiopatológico es desconocido. Algunos autores sugieren que el angioedema producido por los FASRAA en el páncreas puede desencadenar esta RAM. Otros postulan una inducción de autoanticuerpos dirigidos contra un órgano, en este caso el páncreas, y otros por la acumulación de factores como los fármacos y otros tóxicos (alcohol) [327]. El enalapril incrementa la secreción hormonal pancreática en estudios con animales de experimentación [328].

### **Patología hepática**

Los FASRAA se identificaron como causantes de patología hepática, hepatotoxicidad, ictericia colestática y fallo hepático agudo.

Los IECA captopril, enalapril, fosinopril y lisinopril han causado este tipo de RAM y así figura en las fichas técnicas de los productos. Como RAM rara de muy baja incidencia, los IECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa hacia una necrosis hepática fulminante. El aumento de los niveles de transaminasa o la ictericia deberían ser motivos de suspensión inmediata del tratamiento con IECA. El captopril fue el primer fármaco de la serie implicado con una serie de veintinueve casos [329]. El enalapril [330], el ramipril [331], [332], el fosinopril [333], [334] y el lisinopril han mostrado su hepatotoxicidad, habiéndose registrado casos fatales con enalapril [335]. En 2013 un total de 65 casos de hepatotoxicidad se habían comunicado a la FDA en relación con ramipril [332].

Los ARA II también se han comunicado como causa de necrosis hepática. El valsartan es el responsable de un caso publicado [336]. En una serie publicada en 1998 se había comunicado un total de 13 casos producidos por ARA II losartan y valsartan, de los que dos resultaron mortales, lo que obligó a la FDA a introducir cambios en la ficha técnica del producto [337].

La mayoría de los casos de hepatotoxicidad consisten en una elevación leve de las transaminasas, lactato dehidrogenasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina sérica que regresan a valores habituales tras la retirada del fármaco implicado en el proceso [338]. La elevación entre dos y cinco veces de los valores de transaminasas y, sobre todo, el aumento de la bilirrubina se deben considerar peligrosos y motivo de suspensión del tratamiento según las revisiones de casos publicadas [339]. Los ARA II se han postulado como responsables de la elevación de las transaminasas en población adulta y pediátrica [340], tal y como aparece en la ficha técnica del producto.

Los síntomas que acompañan a este proceso pueden ser inespecíficos y ser considerados en un principio como RAM leves digestivas. Destacan: dolor abdominal, cefalea, dispepsia, falta de apetito, náuseas y vómitos. El prurito intenso y las heces acólicas y la coluria en orina indican la gravedad del proceso. Se han descrito casos de aparición de la hepatotoxicidad a los cinco días de inicio del tratamiento y tres años después del mismo.

Se ha documentado la reactividad cruzada para la aparición de la RAM en un mismo paciente tratado con captopril y enalapril sucesivamente [341].

No se han descrito factores predisponentes ni patológicos, ni ambientales, ni relacionados con la dosis. La edad de mayor incidencia es la séptima década de la vida.

El mecanismo de aparición es desconocido. La presencia de fiebre, eosinofilia, lesiones cutáneas y el corto intervalo en el que se desarrollan los síntomas hacen presuponer en algunos casos de que se trata de un mecanismo inmunológico [342]. Otros autores han sugerido que el tratamiento con IECA altera el metabolismo hepático de los eicosanoides antagonizando la acción de las quininasas [343]. En el caso de los ARA II, el losartan se ha relacionado con la necrosis hepática con cambios fibróticos e infiltrado linfocitario hepática [344].

### **Enteritis tipo enfermedad celiaca (“Sprue like enteropathy”)**

En Agosto de 2012, un grupo de investigadores dirigidos por Rubio Tapia describe en la Clínica Mayo de Rochester una patología digestiva semejante a la celiaquía denominada “Sprue like enteropathy”, producida por el uso de olmesartan [7].

Los 22 pacientes (13 mujeres y 9 hombres), con una media de edad de 69.5 años, presentaban los siguientes síntomas: diarrea crónica, pérdida de peso, dolor abdominal y astenia.

La clínica de esta RAM se debe calificar como la de una enteropatía severa en la que se cumplen alguno de los tres requisitos que proponen los autores:

1. Hospitalización por deshidratación, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o fallo renal agudo.
2. Nutrición enteral.
3. Pérdida de peso de más de 10 kilos.

La serología de enfermedad celiaca resultaba negativa y no respondían a la dieta de eliminación del gluten ni al tratamiento con corticoides orales o parenterales. En el estudio de laboratorio destaca anemia normocítica normocrómica en el 64% de los casos, en dos casos se demuestra anisocitosis, 10 pacientes muestran hipoalbuminemia y 9 alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.

En el estudio histológico se apreciaba un atrofia de las vellosidades intestinales, depósito de colágeno subepitelial e infiltrado linfocitario mucosa intestinal y en cinco casos en la mucosa gástrica [345].

Se ha comunicado un caso de paciente en tratamiento con olmesartan que, estando asintomático, se sometió a un biopsia intestinal para estudio de una anemia normocítica normocrómica, con déficit de vitamina B12; el resultado de la biopsia es compatible con “Sprue like enteropathy”. El autor especula con la posibilidad de estar ante un estadio inicial de la RAM, en este caso el daño histológico precede a los síntomas [346].

El mecanismo por el que se produce esta RAM no se conoce. Se ha propuesto un mecanismo inmunológico mediado por células por el curso de la enfermedad [347]. Otros autores analizan esta RAM como una respuesta autoinmune desencadenada por olmesartan; la presencia de HLA\_DQ2 positivo en un 68% de los pacientes diagnosticados de esta RAM frente al 25-30% de la población general sustenta esta tesis [348]. La angiotensina II induce la expresión de genes de factor de crecimiento de transformación beta TGF- $\beta$ . La alteración en los niveles de TGF- $\beta$  se ha asociado con el daño en múltiples órganos y la expresión de estos genes se está regulada por angiotensina II [349]. En el tracto gastrointestinal TGF- $\beta$  juega un papel destacado en las células intestinales de la mucosa para mantener el balance entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios [350].

Tras la retirada de olmesartan los pacientes permanecen asintomáticos y en 18 las lesiones histológicas desaparecen [7]. En 10 casos un nuevo tratamiento con olmesartan vuelve a producir los síntomas. Hasta el momento, en los Estados Unidos se han comunicado 23 casos, la Clínica Mayo comunica 22 de ellos. La FDA publica el 3 de julio de 2013 cambios en la ficha técnica del olmesartan para incluir esta RAM en la misma.

Hasta julio de 2014, en España se han comunicado 13 casos de enteropatía "Sprue like" producida por olmesartan, uno de ellos en el Hospital Central de la Defensa, que está incluido en la serie de casos que se presenta en este trabajo. Una paciente de 68 años hipertensa en tratamiento con olmesartan desde hace más de quince años que acudió a la consulta de alergología para descartar alergia alimentaria remitida desde Digestivo. Desde hacía dos años presentaba diarrea crónica con dolor abdominal y pérdida de peso. Había precisado asistencia urgente en más de diez ocasiones, en dos de ellas con ingreso hospitalario por cuadro de diarrea con deshidratación e insuficiencia renal aguda de origen prerrenal secundaria. El estudio histológico fue compatible con una enteritis microscópica y tras la retirada de olmesartan la paciente permanece asintomática hasta la actualidad.

Casos de pacientes en tratamiento con otros ARA II (telmisartan, valsartan e ibersartan), similares al de esta paciente con diarrea, dolores abdominales, astenia y pérdida de peso, están incluidos en la serie de casos de este trabajo. El estudio histológico ha resultado positivo con diagnóstico de colitis microscópica. Hipótesis esta con la que especulan otros autores además de la autora de esta tesis [346], [347].

## **Hipo**

El hipo o singulto es una contracción involuntaria y espasmódica de los músculos inspiratorios, seguida de un cierre abrupto de la glotis, lo que produce un sonido característico. La frecuencia oscila entre 4 a 60 contracciones por minuto. El hipo generalmente es autolimitado o benigno, su duración oscila entre los pocos minutos a escasas horas. La duración inferior a 48 horas lo define como hipo agudo o incidental. Entre 48 horas y un mes se denomina hipo persistente. Más allá de un mes recibe el nombre de hipo intratable. El hipo agudo se produce en ambos sexos con igual frecuencia, el persistente o intratable es más frecuente en varones y supone un 82% de los casos. La causa etiológica se encuentra en el 87% del hipo diagnosticado en varones frente al 9% de los diagnosticados en mujeres [351].

Las causas orgánicas del hipo agudo se deben fundamentalmente a distensión gástrica, ingesta rápida, aerofagia, consumo de tabaco y alcohol así como bebidas carbonatadas o estrés emocional. El hipo persistente o intratable puede ser debido a diversas patologías [352]:

- De cabeza y cuello: faringitis, glaucoma, alteración de cuerdas vocales, bocio.
- De tórax: tumores, neumonía, asma arritmias, infarto agudo de miocardio, pericarditis, hernia de hiato o esofagitis.
- Del abdomen: atonía gástrica, organomegalias, absceso subfrénico, aneurisma de aorta, pancreatitis, peritonitis, masas rectales.
- Del sistema nervioso: esclerosis múltiple.
- Endocrinológica: alteraciones hidroelectrolíticas.

Los medicamentos pueden ser responsables del hipo, de manera aislada o acompañando a una causa orgánica. Los medicamentos más frecuentemente implicados son los corticoesteroides, benzodiazepinas y quimioterápicos, y otros como los AINE, opiáceos, antibacterianos, fármacos cardiovasculares y fármacos del sistema nervioso central. Los fármacos son una causa poco frecuente de hipo y para demostrar la causalidad se deben eliminar otras causas alternativas, pero en determinados tratamientos como los quimioterápicos la incidencia publicada oscila entre el 30% y el 0.39% (la mayoría de estos tratamiento combinan antineoplásicos, AINE, corticoesteroides etc., lo que hace difícil a identificación del agente causal) [353].

El singulto por fármacos se trata de una reacción adversa dosis dependiente, con periodos de latencia más cortos en la administración parenteral que en vía oral, que en muchas ocasiones desaparece disminuyendo la dosis y la resolución completa se produce con la retirada del fármaco. En la base nacional de farmacovigilancia que recoge las sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA hay 143 casos de hipo; esta es, pues, una reacción adversa que se notifica con una frecuencia muy baja, suele ser un proceso benigno aunque muy molesto, los varones adultos y ancianos son los más frecuentemente afectados. Los medicamentos implicados por grupos farmacológicos se han destacado anteriormente; dentro del grupo de los fármacos cardiovasculares destacamos antihipertensivos activos sobre el sistema renina angiotensina IECA (captopril, enalapril, lisinopril) y ARA II (losartan) están implicados en siete casos en total de 143 de la base FEDRA hasta julio de 2013 [354].

En la serie de 300 casos que contiene este estudio se encuentran tres pacientes que presentan hipo como reacción adversa asociada al consumo de enalapril. En los tres casos los pacientes presentaban asociadas otras reacciones adversas descritas en ficha técnica del fármaco, el hipo no se describe en la misma.

En cuanto a la fisiopatología, la sobre-estimulación en cualquiera de los tres puntos de su arco reflejo puede ser el origen del hipo. La porción aferente incluye los nervios vago, frénico y cadena simpática. La porción eferente está compuesta por el nervio frénico, la inervación motora del diafragma, y los nervios accesorios que conectan con la glotis y con los músculos inspiratorios intercostales. Existe un centro neuronal situado en el sistema nervioso central en el que un conjunto de neuronas

interconectadas emiten los impulsos necesarios para la generación del fenómeno, que no está completamente definido, estarían involucrados el centro respiratorio bulbar, el sistema reticular activador, lóbulos temporales y el hipotálamo [351].

Los pacientes que presentan reacciones adversas por los FASRAA tosen o tienen sensación de cuerpo extraño faríngeo que podría influir en el arco reflejo del hipo en su porción aferente o eferente desencadenando episodios de singulto.

Por último, el hipo persistente se ha descrito como una manifestación inusual de hiponatremia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y en tratamiento con FASRAA [355].

Especialmente peligroso resulta el uso concomitante de diuréticos tiacídicos [356], aunque se han descrito casos de hiponatremia con el uso de IECA sin diuréticos. Producen natriuresis por la reducción en la producción de aldosterona al bloquear el sistema, la mayoría de las veces la hiponatremia es leve y asintomática. En pacientes con insuficiencia cardíaca, postoperatorios, en mujeres durante la menstruación o pacientes con SIDA el riesgo de hiponatremia sintomática se hace más elevado [357].

Casos de hiponatremia moderada y grave se han comunicado con la administración de lisinopril [358], enalapril [359], ramipril [360], captopril [361], solos o en combinación de diuréticos. (Sodio < 105 milimoles/L). La natriuresis es secundaria al bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, se reduce la aldosterona y se produce una eliminación sódica por la orina

La retirada del fármaco supone la desaparición de la reacción adversa, siendo importantísimo descubrir la relación causal/temporal entre el medicamento y la reacción. En muchas ocasiones, si el paciente se encuentra polimedicado o toma un único medicamento desde hace tiempo, no lo relaciona y se producen demoras en el diagnóstico con la consecuente afectación en la calidad de vida del paciente [362].

### **Hipoglucemia**

Los FASRAA no producen habitualmente cambios en la glucemia o tolerancia a la glucosa de los pacientes que están sometidos a tratamiento [363], ni en pacientes sanos [364] ni en pacientes con diabetes tipo II [365]. Sin embargo, se han comunicado casos de hipoglucemia en pacientes en tratamiento con captopril, enalapril y amlapril [366], [367], [368], [369], [370]. En los casos descritos por estos autores, la hipoglucemia se produjo en un periodo comprendido entre las 7 horas y los 5 meses de la dosis inicial del IECA empleado. En la mayor parte de los casos el cuadro revierte tras la disminución de la dosis o retirada del tratamiento causante [367], [368], [370]. En el estudio publicado por Herings el 14% de los casos de hipoglucemia de un hospital holandés correspondían a pacientes en tratamiento con IECA [371].

Hasta un 14% de los pacientes en tratamiento con el ARA II losartan presentan hipoglucemia, los síntomas debidos a la misma se ven atenuados debido a la baja liberación de catecolaminas en estos pacientes, debida al bloqueo del sistema renina

angiotensina aldosterona, como se ha descrito en el caso de los pacientes en tratamiento con IECA [372].

El mecanismo fisiopatológico que explique este tipo de RAM no se ha descrito. Se especula que los IECA potencian un aumento de sensibilidad a la insulina al tiempo que una disminución en los niveles de catecolaminas [373], [374].

### **Disgeusia**

Las alteraciones en los sentidos del gusto y del olfato pueden presentarse como efecto adverso de la mayoría de los grupos farmacológicos y parecen ser más comunes de lo que se comunica. Las alteraciones afectan a la función sensorial a nivel molecular, causando dos tipos de cambios: pérdida de agudeza (hipogeusia e hipoosmia), o distorsión de la función (disgeusia y disosmia). La pérdida de agudeza ocurre por la inactivación de los receptores o inhibición de los mismos. La distorsión se produce por una persistencia anormal en la actividad del receptor (falta de inactivación) [375].

El término disgeusia hace referencia a las alteraciones del gusto en las que se experimentan sensaciones equívocas u odiosas ante estímulos procedentes de alimentos o sustancias comunes. Disgeusia, junto con ageusia (ausencia total del sentido del gusto), se han descrito como RAM de los IECA y ARA II, en un principio con captopril para posteriormente comunicarse en el resto de los fármacos de ambos grupos [376]. En muchas ocasiones, la aparición de esta reacción adversa lleva al paciente a incumplimiento terapéutico [377]. La ageusia se ha comunicado como RAM en más ocasiones que la disgeusia; los pacientes describen una sensación repugnante, metálica o disminución de los sabores, en muchas ocasiones la disgeusia progresa hasta convertirse en ageusia. En muchos pacientes esta falta total de gusto se acompaña de una pérdida total del sentido del olfato o anosmia [378]. Otras publicaciones han relacionado el consumo de candesartan con disgeusia y alteraciones en la mucosa oral (estomatitis) [379]. Estas reacciones pueden llevar a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, siendo causa en muchas ocasiones de pérdida de peso, anorexia o malnutrición [380], [381].

El estudio SOLVD (Estudio de disfunción ventricular izquierda) que se realizó en 6797 pacientes en tratamiento con enalapril durante 40 meses encontró esta reacción adversa en el 0.9% de todos los pacientes, siendo más alta entre los mayores de 65 años, con una frecuencia de 1.4% frente a un 0.4% para los menores de 56 años [382]. En un estudio alemán con pacientes sometidos al tratamiento con valsartan se encuentra una frecuencia del 1.4% para esta reacción adversa [383]. Las alteraciones en el sentido del gusto se han descrito en un 4% de los pacientes en tratamiento con captopril. En estudios clínicos con quinalapril se han encontrado los dos tipos alteraciones del gusto: disgeusia en 0.3% de los pacientes tratados e hipogeusia en 0.3% [381].

No está aclarado el mecanismo por el cual los fármacos originan hipogeusia. Para los IECA, se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico de esta reacción adversa el que los fármacos actúan como quelantes de los iones metálicos como el zinc; se trataría de la formación de complejos con zinc, elemento importante en los

mecanismos bioquímicos involucrados en el sentido del gusto, que inhiben específicamente en la función de la proteína gustina (zinc-metaloproteasa) del receptor gustatorio [384]. La depleción experimental de zinc produce marcada hipogeusia, lo que se ha comprobado en diversos estudios [375].

Como tratamiento de esta reacción adversa se recomienda la sustitución del tratamiento antihipertensivo con IECAS o ARA II. Ocasionalmente, los efectos de estos fármacos persisten a pesar de la retirada y se requiere un tratamiento específico para aliviar sus efectos. La terapia con zinc se ha usado en forma favorable tanto en déficit gustatorios como olfativos [375].

#### **4.6 Reacciones adversas hematológicas**

Aunque muy escasos, los efectos adversos producidos por los FASRAA, en particular los producidos por IECA, pueden tener graves consecuencias [381].

##### **Neutropenia**

Dentro de las reacciones adversas que afectan al sistema hematopoyético encontramos la neutropenia, que tiende a manifestarse en los tres primeros meses del inicio del tratamiento. Los primeros casos fueron descritos con la toma de captopril, en pacientes tratados con inmunosupresores por patologías concomitantes [385]. Posteriormente se describe neutropenia en pacientes de origen mediterráneo o raza negra, sin patología que explique esta reacción salvo el consumo de bebidas alcohólicas [386].

El primer estudio sistemático sobre los efectos de captopril se publica en 1983 y en él Cooper analiza un total de 6000 pacientes de los cuales presentan neutropenia 83. De ellos, 39 están tratados con medicamentos citotóxicos y los 44 restantes presentaban fallo renal (36) y esclerosis sistémica (7); solo un paciente con función renal normal y sin enfermedad vascular presentó neutropenia, lo que representa un 0.02% de los tratados. En el grupo de los pacientes con elevación de la creatinina por encima de los 2 mg/dl la incidencia de neutropenia es del 0.4%, y esta se eleva hasta el 7.2% en los pacientes con enfermedades del colágeno. Los valores de los neutrófilos vuelven a la normalidad tras la retirada del captopril [387]. Los casos de neutropenia y leucopenia se concentran en pacientes con problemas renales y enfermedades del colágeno.

##### **Trombopenia**

Se han tratado en las RAM cutáneas con la descripción de púrpuras y la púrpura de Henoch-Schönlein. Algunos autores han descrito trombocitopenia en pacientes en tratamiento con IECA (captopril y enalapril) [388], [389].

##### **Anemia**

La disminución en la concentración de hemoglobina y hematocrito son RAM de los IECA y ARA II que, generalmente, no tienen significado clínico importante, aunque

se han comunicado casos en los que la terapia con IECA puede retardar la recuperación de la anemia tras cirugía cardíaca [390]. Se han publicado casos de anemia aplásica en pacientes en tratamiento con captopril [391] y anemia aplásica mortal en tratados con lisinopril [392].

Los IECA y ARAII se han empleado terapéuticamente para reducir el hematocrito. La policitemia o eritrocitosis secundaria es un incremento absoluto de la masa de los eritrocitos que puede suceder como consecuencia de la hipoxia tisular (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o una producción excesiva de eritropoyetina (tumores renales o trasplante renal). Se trata para prevenir las consecuencias de la hiperviscosidad de la sangre y, reducir el riesgo de fenómenos tromboembólicos. Generalmente se procede a realizar sangrías y usar IECA para inhibir la eritropoyesis. La eritrocitosis tras trasplante se puede resolver espontáneamente pero para minimizar el riesgo de fenómenos tromboembólicos y otras complicaciones derivadas de la viscosidad de la sangre se debe reducir el hematocrito hasta un 45%. El tratamiento con sangrías favorece la ferropenia por lo que desde los años noventa se utilizan los IECA [393], [394] y ARA II, losartan [395] recomendados en las guías de tratamiento como primera línea en un intento de disminuir la masa de eritrocitos en estos pacientes: Los autores del artículo refieren emplear losartan en seis pacientes tras la sustitución del tratamiento con IECA por RAM, otros pacientes que responden al uso de los IECA no responden al uso de ARA II. En un estudio comparativo entre enalapril y losartan en la indicación de eritrocitosis en trasplantados renales se muestra como el grupo pacientes que recibían tratamiento con enalapril tiene una disminución más rápida y más acusada en la concentración de hemoglobina que el grupo de pacientes que realizaba tratamiento con losartan [396].

Los pacientes con policitemia secundaria a hipoxia por enfermedad pulmonar pueden recibir tratamiento con IECA o ARA II en caso de no tolerar las sangrías según las guías de tratamiento de la eritrocitosis del British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis [397].

Se han recogido publicaciones sobre los efectos beneficiosos del enalapril en el tratamiento de la policitemia debida a los efectos de la altitud [398].

#### **4.7 Reacciones adversas del sistema circulatorio**

##### **Fallo cardíaco**

Se produce en un 0.5 a 1 % del total de los pacientes en tratamiento con enalapril según la descripción de la ficha técnica del producto.

##### **Hipertensión**

En pacientes en tratamiento con enalapril se ha observado un efecto de hipertensión paradójica especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca y con tratamiento vasodilatador asociado [399].

### **Hipotensión**

En las primeras dosis de un tratamiento con IECA en pacientes con una depleción de volumen o aquellos que reciben tratamiento con diuréticos o con insuficiencia cardiaca, se han descrito hasta un 20% de episodios de hipotensión con cifras de presión sistólica inferiores a 100 mm de Hg [400], [401], [402], [403].

Los pacientes deben ser monitorizados las primeras 24 horas de inicio de un tratamiento, con especial precaución en los que anteriormente se citaban con más riesgo de padecer hipotensión. Perindopril es el IECA con el que más RAM se han comunicado por hipotensión y sus complicaciones [404], [405], [406], [407].

La hipotensión sintomática, cuya incidencia está entre el 0.9 y el 6.7%, ocasionalmente se manifiesta con oliguria, azotemia, fallo renal e incluso muerte en los pacientes en tratamiento con FASRAA. Los pacientes con mayor riesgo son los que padecen una insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, o reciben tratamiento con altas dosis de diuréticos, realizan tratamiento con diálisis o padecen depleción de volumen de cualquier etiología. Se recomienda un seguimiento muy estrecho las dos primeras semanas de tratamiento con un incremento paulatino de las dosis de antihipertensivo. Los pacientes con estenosis aórtica o cardiopatía hipertrófica tienen un riesgo elevado de padecer hipotensión sintomática con los FASRAA IECA [408]. Los pacientes que han sufrido una intervención quirúrgica o en los que se realiza una inducción anestésica, el bloqueo en la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación de renina producida por estos fármacos puede producir una hipotensión mantenida. La expansión de volumen se ha propuesto como terapia en estos casos, según la ficha técnica del producto. Durante los dos primeros días de tratamiento con enalapril la hipotensión es la RAM más comunicada con una incidencia superior al 2%, en los pacientes con disfunción ventricular esta cifra asciende hasta 6.7% [409].

### **Infarto de miocardio**

Se ha descrito una incidencia entre el 0.5 y el 1% del total de los pacientes tratados con enalapril. Algunos autores describen casos de infarto como una manifestación sintomática de la hipotensión producida por estos fármacos en los pacientes de especial riesgo previamente mencionados y tal cual aparece en la ficha técnica del producto.

### **Hipotensión ortostática**

Con una incidencia del 1.2% de todos los pacientes tratados con enalapril. Menos del 0.1% de los pacientes suspenden el tratamiento por esta RAM.

### **Síncope**

Incidencia total entre 0.5 y 2.2 % del total de pacientes en tratamiento con IECA enalapril. Los pacientes con mayor riesgo son los que padecen una insuficiencia cardiaca congestiva y reciben tratamiento con enalapril. Hasta un 1.9% de estos pacientes con insuficiencia cardiaca tiene que abandonar el tratamiento por síncope.

Los pacientes con oclusión de las carótidas presentan un mayor riesgo de padecer síncope y daño cerebral por hipoperfusión consecuente al tratamiento con enalapril [410].

### **Hipotensión refractaria inducida por ARA II**

Los efectos hipotensores de los ARA II ibersartan, losartan, valsartan y telmisartan se han descrito como especialmente peligrosos durante la inducción anestésica. El uso crónico de estos fármacos en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento quirúrgico puede ocasionar episodios de hipotensión profunda y mantenida que no responde al tratamiento habitual con adrenalina, efedrina o expansores de volumen. En 1999 Brabant comunica el caso de un paciente de 75 años que presenta episodios de hipotensión en el transcurso de dos intervenciones quirúrgicas sucesivas, en la primera realizaba tratamiento con enalapril y durante la segunda tratamiento con losartan. En ambas intervenciones presenta hipotensión profunda pero en la segunda requiere tratamiento con terlipresina (agonista de vasopresina) para revertir la hipotensión refractaria que se produjo durante la intervención [411]. En estudios comparativos con  $\beta$ -bloqueantes, IECA, o bloqueantes de los canales del calcio, los ARA II demuestran un efecto hipotensor refractario al tratamiento y de larga duración [412].

RAM similares se han comunicado con ibersartan [413] y otros ARA II como el valsartan [414] o el telmisartan [415]. Previamente con los IECA se habían comunicado episodios de hipotensión en la inducción anestésica de menor intensidad [416], [417].

En la serie de casos que se presenta en este estudio hay dos pacientes en tratamiento con ibersartan y losartan que sufrieron sendos episodios de anafilaxia refractaria al tratamiento tras episodios de anafilaxia intraoperatoria causada por la administración de antibioterapia. Ambos episodios muy graves que requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos de ambas pacientes [418].

### **Prolongación del intervalo QT y Torsadas de Pointes**

El aliskireno es el único fármaco perteneciente al grupo IDR que se ha relacionado con la prolongación del intervalo QT y la aparición de torsadas de Pointes que desaparecen tras cuarenta y ocho horas de la retirada del fármaco [419].

## **4.8 Reacciones que afectan al Sistema músculo-esquelético**

### **Altralgias y Mialgias**

Se han descrito RAM inducidas por IECA enalapril y ramipril como causantes de dolor articular en pacientes en tratamiento hipotensor con estos fármacos. En un mismo paciente la RAM se sucede tras seis meses de tratamiento nota dolor muscular y articular unilateral izquierdo en hombro, codo y rodilla que desaparecen a las

cuarenta y ocho horas de retirada de enalapril. Se propone ramipril como tratamiento hipotensor y reaparecen los dolores articulares. La prueba de re-exposición con enalapril es positiva meses después [420].

### **Calambres musculares**

Esta RAM se ha comunicado con el uso de enalapril entre 0.5-1% del total de todos los tratamientos [421].

## **4.9 Reacciones adversas en el sistema urinario**

### **Fracaso renal agudo**

Los pacientes en tratamiento con el IECA enalapril presentan una incidencia de esta RAM de entre el 0.5 y el 1% de todos los tratamientos. Se recomienda un seguimiento de la función renal en los pacientes que se someten a tratamiento con estos fármacos, principalmente son de riesgo los que presentan estenosis de la arteria renal, pacientes con un solo riñón funcionante monorrenos, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, tras infarto de miocardio o depleción de volumen. El tratamiento es la retirada del IECA según ficha técnica del producto. Hasta en un 38 % de los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral se ha observado fallo renal agudo tras el inicio de un tratamiento con IECA [422].

En los pacientes con insuficiencia cardíaca la incidencia se sitúa en el 10% y se han comunicado casos con desenlace fatal [423].

En pacientes hipertensos con una función renal normal se han observado elevaciones transitorias de creatinina o azotemia en tratamiento con enalapril y quinalapril [381], [424]. Incluso pacientes con insuficiencia renal leve pueden tolerar durante largos periodos de tiempo el tratamiento con IECA [425].

Habitualmente, los cambios en la función renal que producen los IECA son reversibles, sin secuelas [426].

Los ARA II se han comunicado igualmente como causa de fallo renal agudo en pacientes con patología renal previa como estenosis arterial [427]. En un paciente con trasplante renal al que se retiró enalapril por fallo renal agudo, la administración de losartan desencadenó la misma RAM [428].

El IDR aliskireno se ha comunicado como causa de fallo renal agudo en pacientes con patología renal previa [429].

Ocasionalmente se han descrito episodios de nefritis tubulointersticial que revierten dejando cambios mínimos en la función renal [430]. En otros se ha comunicado fibrosis renal irreversible tras tratamiento hipotensor con IECA [422], u oliguria o azotemia que requieren tratamiento con diálisis [430], [431], [432]; o trombosis de la arteria renal [433].

Se han descrito casos de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca grave congestiva en los que la función renal depende del sistema renina angiotensina aldosterona. En 7 de los 10 casos fatales el uso de diuréticos ahorradores de potasio se ha considerado un factor decisivo para este desenlace [422], [434].

El fallo renal se asocia a síntomas como: dolor abdominal, hematuria, oliguria, polidipsia, anorexia, edema, hipertensión, taquipnea, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Estos síntomas pueden aparecer en 24 horas tras la toma del fármaco y revertir en ocho semanas con diálisis [431]; hasta 72 horas después del inicio del tratamiento y revertir en diez días [435].

Se han descrito casos donde la aparición del fallo renal se produce tras dos años de uso del IECA [426]. La re-exposición al fármaco implicado, captopril, resulta positiva en un caso publicado en 1989 de [432]. En el caso de enalapril en un transplantado renal se comunica una elevación en la cifras de creatinina desde 1.6 mg/dl hasta 5.0 mg/dl en la primera semana de inicio del tratamiento con enalapril que desaparece tras la retirada del fármaco en pocos días; posteriormente, de forma accidental, se re-expone a enalapril con un aumento de la creatinina hasta valores de 4.9 mg/dl [436].

En los pacientes sometidos a tratamiento con IECA se recomienda un seguimiento clínico y analítico de los valores de creatinina, niveles de potasio los primeros días semanas especialmente en los pacientes de riesgo. Como medidas profilácticas se recomienda evitar la deshidratación, los diuréticos ahorradores de potasio y los AINES. Se recomienda comenzar con dosis pequeñas hasta evaluar la respuesta en las cifras de tensión arterial. Se recomienda suspender el tratamiento con IECA cuando las cifras de creatinina sérica superan los 3 mg/dl o se doblen las cifras previas en menos de 48 horas.

El tratamiento, además de la retirada del fármaco, consiste en reposición de fluidos y hemodiálisis.

Los factores de riesgo más destacados no están relacionados con la dosis ni con la duración del tratamiento. Son los siguientes:

1. El funcionamiento del riñón previo al tratamiento es lo más importante, siendo la estenosis de la arteria renal bilateral o unilateral en el caso de un solo riñón funcional y los trasplantados renales [437], [438].
2. Edad del paciente la edad avanzada representa un mayor riesgo, con una media de edad de los afectados de casos fatales de 71 años [422], [434].
3. Los hombres de edad avanzada se ven más afectados por esta RAM. En un estudio con una serie 64 pacientes hospitalizados por fallo renal tras tratamiento con enalapril 39 eran hombres y 29 mujeres [423].
4. Los pacientes que padecía enfermedad coronaria isquémica, con arterioesclerosis generalizada e insuficiencia cardiaca congestiva tienen un riesgo más elevado de padecer esta RAM.
5. Los pacientes en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, hiponatremia (depleción sódica) o tratamiento con AINES inhibidores de

las prostaglandinas y los que padecían hipovolemia por depleción en el caso de cuadros gastrointestinales con náuseas o vómitos tiene mayor riesgo de presentar un cuadro de fallo renal agudo inducido por IECA [439].

El mecanismo implicado en esta RAM es farmacológico. En los pacientes en los que su función renal depende del sistema renina angiotensina aldosterona, que son los que se encuentran en situación de insuficiencia cardiaca congestiva, el bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina produce oliguria azotemia progresiva y fallo renal que puede llevar a la muerte. El tratamiento con IECA reduce la presión de perfusión renal causando disminución en la presión capilar glomerular y la ultrafiltración glomerular, lo que produce un descenso en la formación de orina y un aumento de la creatinina sérica en las siguientes 24-72 horas [422], [440].

La serie con mayor número de casos es la publicada en 1998 por Wynckel [423]. Se trata de 64 pacientes, el 22% de ellos padecía patología renal previa, con una edad media de 71.2 años, las indicaciones en 45 casos hipertensión y en 19 insuficiencia cardiaca. Habían recibido tratamiento con los siguientes IECA: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, cilazapril, quinapril y trandolapril. Se comprueba cómo el 91% de los pacientes hipertensos sufría deshidratación por el uso de diuréticos o pérdida de fluidos gastrointestinal y el 81% de los pacientes con insuficiencia cardiaca padecía deshidratación por las mismas causas. El peor pronóstico se ve en los pacientes con patología renal previa, en 7 casos se requiere tratamiento con hemodiálisis. Se han comunicado casos de nefritis intersticial durante el tratamiento con captopril que revierte tras tratamiento con prednisona [432], [441].

Se han descrito dos casos de fallo renal en neonatos tras tratamiento con IECA enalapril en los últimos días de embarazo de la madre [442], [443].

### **Insuficiencia renal**

Se han comunicado casos de aumento de los niveles de creatina hasta en un 20% de los pacientes en tratamiento con IECA, fundamentalmente en pacientes con estenosis de la arteria renal uni o bilateral que recibían tratamiento con enalapril. En un 11% de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y con tratamiento con diuréticos, y en el 0.2% de los pacientes con hipertensión.

En la mayor parte de los casos los valores descendían hasta las cifras previas tras la retirada del IECA. En el comienzo de un tratamiento con IECA se debe monitorizar la función renal, según ficha técnica del producto.

En pacientes con función renal normal se ha observado un aumento en los niveles de creatina de hasta un 2% del total de los tratamientos (utilizando la cifra de creatina previa al comienzo del tratamiento marcando incremento superior al 20% de los valores iniciales en la cifras de creatinina sérica).

Se ha observado en una incidencia del aumento del nivel de urea de entre el 0.2 y el 11% del total de los tratamientos. Los ARA II se han relacionado con este aumento de los niveles de creatinina y urea [444].

El IDR aliskireno se ha comunicado como causa de insuficiencia renal en pacientes diabéticos tipo II cuando se administraba junto con otros FASRAA IECA o ARAII. El doble bloqueo de sistema renina angiotensina no se debe emplear en los pacientes con patología renal ni en diabéticos [445].

### **Anuria transitoria**

Durante el tratamiento con el ARA II losartan se ha descrito el caso de anuria transitoria en un paciente con patología renal que fue tratado con losartan y presenta un episodio de anuria de 8 horas de duración, por error se vuelve a administrar losartan 50 mg con el mismo efecto: anuria de diez horas de duración [446]. Un episodio similar se produce en un paciente con un solo riñón funcionando, dos episodios de anuria y edema de pulmón tras el uso de losartan [447].

### **Nicturia**

Se ha comunicado con una incidencia inferior al 1% de todos los tratamientos con ARA II losartan según ficha técnica del producto.

### **Poliuria**

Se ha comunicado con una incidencia inferior al 1% de todos los tratamientos con ARA II losartan según ficha técnica del producto.

### **Infecciones de tracto urinario**

Se han comunicado con el uso de ARA II losartan con una incidencia variable de entre el 1 y 16%. Siendo mayor en los pacientes diabéticos con nefropatía según ficha técnica del producto.

### **Nefrolitiasis**

Se ha comunicado en el 0.2% de los pacientes que reciben tratamiento con IDR aliskireno, frente al 0% de los pacientes tratados con placebo, según ficha técnica del producto.

### **Reacciones anafilactoides en diálisis**

Se han comunicado reacciones anafilactoides en las que no está descrito un mecanismo inmunológico en el caso de pacientes sometidos a técnicas de aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato, estas RAM son potencialmente mortales y se deben prevenir con la suspensión previa del tratamiento con IECA en estos pacientes. Según descripción de la ficha técnica del producto [448].

Los pacientes en tratamiento de hemodiálisis con membranas de alto flujo, tipo AN69® y en tratamiento con IECA se han comunicado reacciones anafilactoides, en estos casos se debe considerar el uso de otras membranas de diálisis o diferente tratamiento antihipertensivo [449].

Se ha sugerido que la bradiquinia sea el mediador de este tipo de reacciones anafilácticas desencadenadas por IECA [450], [451].

#### **4.10 Reacciones adversas psiquiátricas y neurológicas**

Los FASRAA pueden producir efectos en el sistema nervioso central, dada la participación de este sistema en el estado emocional de los seres humanos [452].

El bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona se ha postulado como tratamiento de los desórdenes de personalidad antisocial que incluyen individuos que con gran frecuencia consumen sustancias de abuso o presentan comportamientos criminales, agresividad y déficit de atención. Aproximadamente el 50% de estos trastornos son hereditarios con los genes de las catecolaminas. Actualmente existen evidencias de un aumento de la renina en comportamientos agresivos de modelos de animales y humanos. El sistema renina angiotensina aldosterona activa el sistema nervioso simpático lo cual puede causar agresividad. La renina se encuentra activada en sujetos con una carga genética que propicia una disminución de la biodisponibilidad de dopamina que se asocia con los desórdenes de personalidad antisocial. En 2013, Hobgood publica sobre los efectos terapéuticos de los IECA en los pacientes que presentan una conducta antisocial mediante el bloqueo de sistema renina angiotensina aldosterona [453]. Otros autores ha relacionado el uso de IECA con una mejoría en la función cognitiva [454], [455].

Recientemente se han publicado estudios sobre los efectos de ARA II en la enfermedad de Alzheimer y en demencias. Los ARA II regulan la producción de la proteína neurotóxica amiloide beta ( $A\beta$ ) que se cree que juega un papel destacado en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Los diferentes ARA II lo hacen de distinta forma, así telmisartan incrementa significativamente la producción de  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ , y disminuye el cociente  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ . El olmesartan aumenta los niveles de  $A\beta_{42}$ . Mientras que losartan, valsartan y condesartan no aumentan la producción de estas proteínas. Estos hallazgos revelan los diferentes efectos de los ARA II en la producción de  $A\beta$  y nos ponen sobre la pista de la relación de los antihipertensivos y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer [456].

#### **Depresión**

En los estudios de farmacovigilancia se ha encontrado una relación entre el tratamiento con enalapril y la aparición de depresión en un 0.5 a 1% de los tratados, según se muestra en ficha técnica del medicamento. Con el ARA II losartan se encuentra una incidencia similar, cercana al 1%, siendo del 0.3% para el caso del telmisartan. El enalapril aparece en la literatura como causa de depresión en un paciente de 52 años entre las 2 y 5 semanas del inicio del tratamiento, el cuadro se manifiesta con insomnio e intento de suicidio. [457]. Este paciente había padecido episodios previos de depresión tras la toma de b-bloqueantes atenolol y propanolol. El quinalapril aparece como responsable de un cuadro de depresión que desaparece dos semanas después de la retirada del mismo, el paciente carecía de alteraciones psiquiátricas previas y actualmente tolera diltiazem [458].

En 2003 se publica un caso de depresión mayor en un paciente de 41 años que ingresa en un hospital por un intento de suicidio a las cuatro semanas del inicio de un tratamiento con valsartan. El paciente no tenía antecedentes previos de patología

psiquiátrica, tras diez días de suspensión de este tratamiento desaparece el cuadro sin otro tratamiento específico. Los cuadros psíquicos de esta naturaleza pueden producir una sustancial mortalidad fundamentalmente si no se relacionan con fármacos y pasan desapercibidos [459].

### **Trastornos psicóticos**

Los IECA producen un efecto tóxico sobre el sistema nervioso cuando interfieren con las carboxipeptidasas y encefalinasa cerebrales lo que bloquea la degradación de los opiáceos con efectos clínicos y subclínicos no bien reconocidos. Quinalapril por sus características lipofílicas se ha relacionado con este tipo de efecto tóxico [460]. El enalapril [461] y el captopril [462] se han relacionado con este tipo de efectos.

Se han descrito casos de reactividad cruzada para la RAM entre enalapril y captopril Haffner describe el caso de un paciente de 73 años que tras el inicio de tratamiento con enalapril comienza a presentar agitación con alucinaciones visuales que desaparecen tras la retirada de enalapril, un mes después tras el inicio de nuevo tratamiento con captopril reaparece la RAM con agitación y alucinaciones visuales [463].

Cuadros de psicosis aguda con agitación, ataques de pánico e insomnio se han descrito tras la administración de tratamiento con enalapril. Ahmad describe un caso de un varón de 41 años con síntomas psicóticos agudos que desaparecen tras la retirada del enalapril. Posteriormente el paciente es sometido a tratamiento con enalapril reproduciéndose la misma clínica [206].

Los ARA II, en particular el losartan, se han relacionado igualmente con la aparición de casos de psicosis aguda; el aumento de la angiotensina II circulante con la imposibilidad de esta para unirse a sus receptores se ha sospechado como causa de la aparición de estas RAM en los pacientes que siguen tratamiento con ARA II. Los cuadros desaparecen tras la retirada del fármaco [461], y lo mismo sucede con el valsartan [459].

### **Alucinaciones visuales**

Las alucinaciones visuales son una RAM producida por los IECA, su incidencia es pequeña menor de 0,1% de todos los tratamientos. Se han descrito casos con captopril [464], cilazapril [460], enalapril [465] y quinapril [463].

El inicio del cuadro puede ser temprano, unas dos horas tras la ingesta del IECA, hasta cuatro semanas desde el inicio del tratamiento. Se presenta con síntomas asociados como agitación, ansiedad, confusión, depresión extrema, desorientación, insomnio y pesadillas. Los síntomas pueden perdurar durante dos o más semanas si no se retira el tratamiento. Tras la retirada del fármaco, los cuadros desaparecen en horas o pocos días. Los síntomas reaparecen tras la reintroducción del mismo fármaco u otro del mismo grupo. El tratamiento de la RAM debe ser la retirada del fármaco causante más las medidas que se estimen oportunas para tratar el trastorno psiquiátrico agudo. La naloxona, antagonista opiáceo, se ha empleado para revertir la sintomatología.

En cuanto a la predisposición a desarrollar este tipo de RAM, analizando las características de los pacientes afectados no hay un predominio de género, las edades de los afectados oscilaban entre los 64 y 93 años, sin relación con un determinado grupo étnico. No se han descrito factores patológicos o ambientales contribuyentes. El mecanismo fisiopatológico es un efecto farmacológico tóxico: la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina interfiere con otras enzimas cerebrales carbopeptidasas y encefalinasas que producen manifestaciones clínicas directas o subclínicas. La activación de los opiáceos centrales secundaria a la inhibición enzimática puede estar implicada en el desarrollo de esta RAM. La combinación de estos mecanismos contribuye a sostener o amplificar los niveles de opiáceos endógenos que inicialmente podían haber estado elevados fisiológicamente como respuesta a condiciones subyacentes como el dolor. La respuesta revirtiendo la RAM con naloxona prueba esta tesis [462].

### **Reacciones adversas neurológicas**

Los IECA y ARA II se han relacionado con la aparición de astenia (1-1.6%), ataxia (1%), cefalea (1.8-5.2%), neuropatía periférica parestesias, disestesias (0.5-1%), vértigo (1.6%) y confusión (4.7-7.9%). Estos síntomas neurológicos aparecen recogidos en las fichas técnicas de los fármacos siendo atribuidos a la hipotensión que genera el tratamiento [466].

Los IDR no se han relacionado hasta el momento con la aparición de reacciones adversas psiquiátricas, tan solo cefaleas en el 2.4 al 6.0% de los pacientes que recibían tratamiento con aliskireno. Tan solo se han comunicado los casos de dos pacientes que padecieron convulsiones tónico-clónicas al inicio de un tratamiento con aliskireno, desapareciendo tras su retirada [318].

## **4.11 Reacciones adversas en Alergología**

Una parte importante de los pacientes que acuden a las consultas de Alergología lo hacen por una sospecha de alergia a los medicamentos, lo que representa el 14.7% del total como muestra recogida en los tratados epidemiológicos [102]. El alergólogo debe estar alerta ante la aparición de reacciones adversas inducidas por fármacos. Diariamente recibimos en nuestras consultas pacientes que presentan: angioedema, urticaria, prurito, disnea, conjuntivitis, tos, sensación de cuerpo extraño faríngeo, rinitis o anafilaxia causados por fármacos que se diagnostican como reacciones de hipersensibilidad por fármacos (DHR) que se encuentran dentro de las RAM y son semejantes clínicamente a una patología alérgica [35].

Muchos de los pacientes que sufren RAM causadas por los FASRAA acuden a las consultas de Alergología remitidos desde urgencias u otras especialidades para encontrar una patología alérgica que explique los signos y síntomas que padecen. En ocasiones los pacientes son etiquetados de “falsos alérgicos”, pues presentan

episodios que en principio se relacionan con un alérgeno que posteriormente no se confirma [85].

Clásicamente, las RAM consistentes en tos y angioedema se suelen relacionar con los FASRAA, aunque no siempre es así. Aun así se siguen viendo casos en la consulta, en urgencias, en pacientes ambulatorios e ingresados. Frecuentemente estos pacientes presentan episodios de angioedema intermitentes o accesos de tos de semanas, de meses o años de evolución mientras reciben tratamientos crónicos con FASRAA [154], [467], [468], [469], [470], [471].

Otros síntomas, como la obstrucción nasal, anosmia, prurito ocular, fotofobia, hipo, diarrea, dolor abdominal, o erupciones cutáneas se identifican en muy pocas ocasiones como inducidos por FASRAA [299], [303], [472].

La investigación que da origen a este trabajo surge en el mes de mayo de 2009, cuando acudió a la consulta de alergología del Hospital Central de la Defensa, remitida desde el servicio de otorrinolaringología, una paciente que presentaba una rinitis persistente grave con anosmia. Se trataba de una paciente hipertensa en tratamiento con el ARA II valsartan. En la misma semana, y nuevamente remitido desde el servicio de otorrinolaringología, se estudió a un paciente que tomaba el mismo fármaco y presentaba síntomas similares. En ambos casos, la retirada del tratamiento antihipertensivo condujo a la desaparición de los síntomas. Una serie de cinco casos se presentó en sesión clínica interhospitalaria de alergología y concurso de casos clínicos de residentes en 2011, con el título de "Rinitis emergente producida por ARA II e IECA" [300].

El número de casos de pacientes afectados por varias RAM que característicamente se presentaban juntas y estaban producidos por FASRAA, siguió aumentando y en noviembre de 2012 se publican los resultados iniciales de esta investigación [473]. Se trataba de pacientes que, al recibir tratamiento con FASRAA, presentaban un conjunto de signos y síntomas que caracterizaba un cuadro patológico, síndrome\* que desaparecía tras la retirada del tratamiento. \*Los signos y síntomas que concurren en tiempo y forma, se presentaban juntos o de forma aleatoria, combinados y con etiología común o variada. Este tipo de presentación clínica era la forma más frecuente de manifestación de las RAM producidas por FASRAA en la larga serie de pacientes que empezamos a analizar. Desde entonces, cada semana se presentan nuevos casos [474].

En este trabajo estudiamos la presentación de un total de veinte combinaciones de RAM como forma de presentación del síndrome producido por FASRAA:

1. Tos y angioedema
2. Tos y prurito
3. Tos y rinitis
4. Tos y conjuntivitis
5. Tos y disnea
6. Tos y cuerpo extraño faríngeo
7. Rinitis y cuerpo extraño faríngeo
8. Rinitis y conjuntivitis
9. Angioedema y rinitis

10. Angioedema y cuerpo extraño faríngeo
11. Angioedema y púrpura
12. Angioedema y conjuntivitis.
13. Prurito y angioedema facial
14. Prurito y urticaria
15. Prurito y disfonía
16. Prurito y disgeusia
17. Tos, cuerpo extraño faríngeo, prurito y angioedema
18. Dolor abdominal, diarrea y angioedema
19. Prurito, angioedema, rinitis y conjuntivitis
20. Tos, cuerpo extraño y angioedema

Los diferentes signos o síntomas aparecen en un mismo paciente en el momento del diagnóstico. Para enunciarlos colocamos en primer lugar el de mayor predominio o el más molesto según anamnesis.

#### **4.11.1 Atopia como factor de riesgo desencadenante de RAM producidas por FASRAA**

En los pacientes susceptibles los FASRAA inducen un espectro de RAM con diferentes cursos, manifestaciones orgánicas y gravedad que involucran diferentes mecanismos fisiopatológicos. La atopia aparece entre los factores de riesgo que hace a los pacientes susceptibles de padecer RAM inducidas por FASRAA [78] y [475].

La atopia se describe como una propensión de ciertos sujetos a producir anticuerpos del isotipo IgE frente a sustancias presentes en el ambiente y a sufrir reacciones de hipersensibilidad inmunitaria inmediata. Es un término acuñado por Coca en 1923 para designar lo que él consideraba un grupo de enfermedades “raras o extrañas” que eran la fiebre del heno, el asma y el eccema. Se pensaba que estas enfermedades no compartían características con la anafilaxia, ya definida por Richet y Portier en 1902, ni con la alergia definida por Von Pirquet, de ahí que sugiriera un término nuevo: atopia, del griego fuera de lugar. Posteriormente, él mismo recomendó el uso de alergia, al darse cuenta de su error, y no el de atopia. Aun así, el término se afianzó con fuerza y todavía hoy se emplea con asiduidad. Sería recomendable emplear el término alergia para caracterizar las enfermedades mediadas por IgE y dar a atopia solo el sentido de “predisposición a padecer alergia”, término útil en el ámbito clínico para clasificar a ese grupo de pacientes que a lo largo de su vida tienden a sensibilizarse a muchos alimentos o aeroalérgenos con los que se encuentran [476].

Los pacientes atópicos, además de predispuestos a padecer alergia, parecen predispuestos a desarrollar RAM por los FASRAA.

#### **4.11.2 El paciente alérgico tratado con FASRAA**

Los pacientes alérgicos que están sometidos a tratamiento con FASRAA muestran un incremento en la gravedad de las patologías alergológicas que padecen.

En las fichas técnicas de los IECA se advierte del uso en pacientes que están sometidos a tratamiento con inmunoterapia, principalmente con venenos de insectos himenópteros.

En octubre de 1991 se publica la primera serie de reacciones anafilácticas graves durante el tratamiento con inmunoterapia de la sensibilización al veneno de insectos himenópteros. Los pacientes realizaban tratamiento con IECA enalapril y los autores advierten sobre la utilización de los IECA con cautela en los pacientes alérgicos y evitar su uso en pacientes sometidos a inmunoterapia con venenos [477].

Posteriormente, estudios alemanes describen casos de pacientes tratados con IECA que presentaban episodios recurrentes de anafilaxia tras las picaduras de insectos y durante el uso de tratamiento hiposensibilizante con inmunoterapia. Característicamente, los niveles séricos de renina, angiotensinógeno, angiotensina I y angiotensina II eran significativamente inferiores a los de otros pacientes sin tratamiento con IECA [478], [479], [480], [481], [482].

En 2003, nuevas comunicaciones sobre el riesgo de reacciones anafilácticas severas en pacientes que recibían tratamiento simultáneo con inmunoterapia e IECA, ante el riesgo que perciben los autores prescriben la retirada del IECA al menos 24 horas previas al tratamiento con inmunoterapia [483].

En los trabajos publicados con grandes series de pacientes en tratamiento de inmunización con venenos se muestra como uno de los predictores de reacciones anafilácticas graves es precisamente el tratamiento con IECA [484].

Otros autores han negado estos hallazgos y publican series de pacientes sometidos a inmunoterapia y FASRAA [485], en los que puntualmente no hay reacciones.

Publicaciones posteriores dando una explicación genética a este fenómeno están disponibles en la literatura [16]. Destacan los estudios ingleses, en los que se estudian las bases genéticas de las reacciones anafilácticas, relacionando la susceptibilidad genética de los pacientes a padecer reacciones más graves con los genes de la ECA, los alelos que codifican D delección e I inserción. Los pacientes con episodios de anafilaxia grave tienen niveles séricos de ECA más bajos y genotipo II o ID [486].

En las primeras guías sobre el manejo de anafilaxia se advertía sobre el aumento de riesgo de padecer reacciones anafilácticas a los pacientes en tratamiento con IECA y aumentar la gravedad y ser refractarias al tratamiento de las mismas en caso de sufrirlas [487].

Un año más tarde, el Comité de Himenópteros de la Academia Americana de Alergia hacía la misma advertencia para los pacientes en tratamiento con IECA, recomendando no emplearlos y, en caso de no poder sustituir el tratamiento con inmunoterapia, administrarlo con mucha cautela y advirtiendo del riesgo [488]. Inexplicablemente, en 2003 el Comité de Inmunoterapia de la misma Academia Americana no menciona el uso de los IECA como factores de riesgo y se limita

mencionar el riesgo del paciente cardiovascular en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes [489].

En las guías actuales de manejo de anafilaxia el uso de IECA figura como un cofactor que puede condicionar la reacción anafiláctica [490], [491], [492], [493].

Desde 1997, en los primeros años de comercialización de los ARA II se han recogido publicaciones con los mismos efectos en las reacciones de anafilaxia. En ellos se describe a los ARA II como un peligro potencial para los pacientes en riesgo de presentar anafilaxia [494], [495], [496].

En la misma línea, anestesistas franceses publican series de casos de pacientes en tratamiento crónico con ARA II que presentan episodios de hipotensión refractaria al tratamiento tras la inducción anestésica; en estos pacientes el tratamiento más eficaz es la terlipresina, un agonista del sistema de vasopresina. En uno de los estudios comparan la capacidad de producir hipotensión refractaria en la inducción anestésica de los IECA y los ARA II. Los últimos cuadriplican el número de casos, aunque el número total de casos de estas series no es grande los autores advierten del riesgo que supone el bloqueo de sistema renina angiotensina en los pacientes que tratan [411] y [412].

Las reacciones anafilácticas desencadenan una liberación de catecolaminas y activan el sistema renina angiotensina aldosterona. El bloqueo de este sistema en pacientes que reciben tratamiento con FASRAA hace que esta respuesta no sea efectiva, por consiguiente la anafilaxia se desencadena, progresa y es más grave y difícil de controlar. Es de destacar que los FASRAA son tanto los IECA como los ARA II e IDR y su uso está muy extendido, hasta el punto de ser actualmente el cuarto grupo terapéutico más vendido y Estados Unidos [68].

Los pacientes diagnosticados de angioedema hereditario, adquirido o idiopático no deben utilizar los FASRAA según se indica en las fichas técnicas de los fármacos de todos los grupos [497].

Desde especialidades médicas como Anestesia, Otorrinolaringología, Dermatología, Medicina de Urgencias, Interna e Intensiva se aborda el angioedema como causa de reacciones muy graves e incluso mortales [53], [70], [77], [84], [498]. La forma de presentación errática del angioedema en algunos pacientes en los que la RAM desaparece aunque el paciente continúe tomando el fármaco ocasiona que hasta en el 50% de los casos no son reconocidos [62] y [84].

En importantes revisiones sobre angioedema lo encontramos siempre asociado al grupo de los IECA [47], [499].

Los consensos internacionales sobre tratamiento de urticaria y angioedema [500] y angioedema hereditario [50]; los consensos nacionales sobre el angioedema mediado por bradiquinina dedican espacios al angioedema inducido por IECA exclusivamente [501]. Las publicaciones más recientes sobre angioedema inducido por fármacos se centran en el producido por IECA y proponen como alternativa el uso de otros los otros FASRAA, utilizándolos con precaución [45], [502].

Estudios publicados desde la comercialización de los ARA II advierten sobre el riesgo de angioedema con su uso, en pacientes con angioedema por IECA se han descrito una amplia variedad de comunicaciones con rangos que difieren desde 10 al 50% de los pacientes que presentan angioedema por uno y otro [503], [504]. En el meta-análisis publicado en 2008 por alergólogos norteamericanos se establece este riesgo entre el 2 y 17% a tenor de los resultados encontrados en la literatura [505]. Por otro lado Los ARA II son capaces de producir patología por si solos sin haber empleado FASRAA que alerte sobre la RAM. Con los IDR se ha comunicado un riesgo similar de producir angioedema a de grupo IECA a pesar de ser un fármaco menos usado [68].

Otros tipos de RAM, ya descritos en esta introducción, producidas por FASRAA capaces de simular patología alérgica como disnea y broncoespasmo que se describen en las fichas técnicas y en las fuentes consultadas de IECA [271], [272] y ARA II [275].

En 2013 la Dra. Brown y sus colaboradores describen en un interesante trabajo como durante la estación polínica en los días en los que se contabilizaban muy altos niveles la incidencia de angioedema inducido por el uso de IECA se incrementaba en los pacientes sensibilizados al polen. En su trabajo se sugiere que la exposición ambiental pudiera actuar como desencadenante de la RAM angioedema en pacientes con tratamientos previos muy prolongados, en él se anima a los alergólogos a estar expectantes ante esta posibilidad [506]. La inflamación alérgica aumenta la producción de péptidos vasoactivos como bradiquinina y la sustancia P ocasionando en los pacientes sometidos a tratamiento FASRAA con bloqueo en la degradación de los mismos a ser más susceptibles en determinadas épocas del año.

#### **4.11.3 Mecanismos etiopatogénicos sugeridos**

Las RAM inducidas por FASRAA probablemente tengan mecanismos pluripatogénicos en su origen. En líneas generales, apuntan a cuatro mecanismos básicos con las combinaciones subsiguientes: farmacológico, genético, influido por desencadenantes [507] e inmunológico.

#### **4.11.4 Marcadores de la inflamación en las RAM inducidas por FASRAA**

Los FASRAA interfieren la respuesta inflamatoria de la piel por elevar significativamente la histamina y la SP. Poseen una actividad proinflamatoria descrita desde los primeros años de su uso [158], [508], [509].

En los trabajos publicados se han descrito marcadores de la inflamación elevados en pacientes que sufren RAM inducidas por FASRAA. Se han descrito aumentos en la Proteína C reactiva [131] y marcadores de actividad mastocitaria con elevación en los niveles séricos de triptasa [510].

En este trabajo se presenta un marcador sérico de inflamación la proteína catiónica del eosinófilo y se describen su valores séricos en pacientes con RAM producidas por FASRAA



---

## 2. Planteamiento



## Planteamiento

En todos los campos de la Medicina, en especial en la Alergología, existe un gran interés por el conocimiento de la patología derivada del uso de fármacos. Siendo las reacciones adversas a medicamentos causadas por el uso de los fármacos activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona una patología grave y potencialmente mortal, el conocimiento de las mismas puede ser útil y repercutir directamente en la morbimortalidad y calidad de vida de los pacientes que sufren estas reacciones, suponiendo también un ahorro económico (gastos directos e indirectos) al Sistema Nacional de Salud.

Nos planteamos realizar un estudio descriptivo en el ámbito de la Alergología sobre las múltiples reacciones adversas relacionadas con estos fármacos. Los estudios alergológicos, fármaco-epidemiológicos y de farmacovigilancia pueden en ocasiones revelar ideas para plantear otros estudios que permitan mejorar el conocimiento de los mecanismos implicados. La lectura y reflexión de las numerosísimas publicaciones, junto con la experiencia clínica en el manejo de los pacientes que se estudian en esta tesis, han servido para elaborar una hipótesis que facilite la descripción, el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que presentan RAM con estos fármacos y acuden al servicio de Alergología.

### **Hipótesis de trabajo**

El conjunto de reacciones adversas a medicamentos, signos y síntomas que pueden producir los fármacos activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona constituyen un síndrome escasamente estudiado. El estudio de los casos clínicos tratados en el Servicio de Alergología del Hospital Central de la Defensa permite caracterizar este síndrome.

### **Justificación**

Este estudio se justifica por:

- El aumento de los pacientes en tratamiento con FASRAA, potencialmente susceptibles de presentar el síndrome. Dado el envejecimiento de la población, las enfermedades cardiovasculares son cada vez más prevalentes.
- La relevancia y el impacto sanitario de las RAM producidas por los FASRAA.

- La escasez de estudios que hayan investigado en la práctica clínica habitual cuáles son las RAM inducidas por los FASRAA y que producen un síndrome en los pacientes que los utilizan en nuestro medio.
- La experiencia previa con los métodos de estudio en alergología y farmacovigilancia.
- La realización de un estudio en un hospital de tercer nivel y durante un periodo de tiempo amplio que permite disponer de una importante base poblacional.

### **Objetivos**

Los objetivos del estudio se exponen a continuación.

#### **Objetivo primario:**

1. Describir las reacciones adversas, constituyentes de un síndrome producido por los FASRAA que se derivan al ámbito asistencial de un servicio de Alergología. Presentando definición, características, clasificación, diagnóstico, manejo y tratamiento.

#### **Objetivos secundarios:**

1. Valoración de la potencial mejora en el manejo de los pacientes que presentan una RAM por FASRAA creando un protocolo de estudio alergológico para este grupo de fármacos.
2. Mejorar el conocimiento sobre las diversas características clínicas de los pacientes que sufren las RAM: patologías previas, circunstancias que concurren, tratamiento y tipo de asistencia sanitaria que reciben.
3. Disponer de datos sobre los FASRAA que permitan establecer las asociaciones y consecuencias de las RAM inducidas por la terapéutica con estos fármacos.

---

### 3. Pacientes y método



---

## Pacientes y método

### 3.1 Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Previamente al inicio del diseño y planificación del estudio se ha hecho una revisión sistemática de los aspectos de interés relacionados con el mismo. A continuación destacamos los siguientes puntos:

- Para describir la fisiología del sistema renina angiotensina aldosterona utilizamos la fuente de información terciaria: Tratado de Fisiología Médica [511].
- Para obtener información sobre los FASRAA se ha empleado la fuente secundaria Micromedex solutions® y las fichas técnicas de los fármacos incluidos en cada uno de los tres grupos que componen los FASRAA.
- Para obtener información sobre el uso de los FASRAA en la práctica clínica se han empleado: la Guía de Prescripción Terapéutica (GPT) del Ministerio de Sanidad, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [22].
- Asimismo se revisó la bibliografía referenciada en las fuentes secundarias y terciarias utilizadas y en las fuentes primarias estudios relacionados con las reacciones adversas producidas por FASRAA.

Las bases de datos bibliográficas consultadas fueron EMBASE, MEDLINE/PUBMED Y SIETES utilizándose una estrategia de búsqueda sensible con las siguientes palabras clave:

“angiotensin-converting enzyme inhibitors”, “angioedema”, “angioneurotic edema”, “cough”, “side effects”, “adverse drug reactions”, “angiotensin II antagonist receptors”, “drug induced reactions”, “bothropoides jararaca venom”, “cutaneous drug eruptions”, “drug related skin eruptions”, “angioedema/chemically induced”, “angiotensin-converting enzyme inhibitors/therapeutic use”, “RAS blockade ARB/ACE”, “renal artery obstruction/chemically induced thrombosis/chemically induced”, “apheresis atypical drug reactions”, “dialysis anaphylactoid reactions”, “dysgeusia”, “bradykinin mediated angioedema”, “rhinitis/chemical induced”, “direct renin inhibitor”, “renin-angiotensin-aldosterone system”, “acute renal failure”, “postmarketing surveillance”, “substance P”, “conjunctivitis/rhinitis medicamentosa”, “drug sensitivity”, “conjunctiva”, “hiccup drug related”, “geriatric patients”, “adverse effects”, “drug hypersensitivity syndrome”, “drug therapy”, “pharmacotherapy”, “elderly patients”, “aged”, “pancreatitis”, “genetic/ethnic risk factors/drug hypersensitivity”, “anaphylaxis”, “venom immunotherapy safety”, “life-threatening adverse reactions”, “nonallergic

rhinitis”, “bronchospasm drug induced”, “respiratory dysfunction”, “insertion/deletion polymorphism angiotensin converting enzyme gen”, “adverse reactions in hospitalized patients”, “cardiovascular drugs/side effects/safety”, “predictors angioedema”, “secondary angioedema”, “DRESS syndrome”, “Drug hypersensitivity syndrome”, “drug related side effects and adverse reactions”, “world health organization”, “pharmacoepidemiology/statistics&numerical data”.

### **3.2 Diseño**

Estudio observacional descriptivo, serie de casos longitudinal realizado mediante valoración prospectiva de los datos recogidos en la anamnesis e historia clínica realizada en la consulta de Alergología durante el periodo de marzo de 2009 a septiembre de 2015 en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” de Madrid.

### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.3.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes en tratamiento con FASRAA que presentaron sospecha de reacciones adversas inducidas por los mismos y que fueron atendidos en el Servicio de Alergología del Hospital Central de la Defensa.

La procedencia de los pacientes fue ser de cinco fuentes diferentes:

- Derivado a consulta de especialidad por su médico de atención primaria.
- Derivados desde servicio de Urgencias.
- Derivados mediante interconsulta de otras especialidades (por ejemplo: Medicina interna, Otorrinolaringología, Oftalmología, Dermatología, Digestivo, Neumología, Cardiología) tratándose de pacientes ambulatorios.
- Derivados mediante interconsulta de ingresos hospitalarios.
- Procedentes de la propia consulta de alergología en seguimiento por otras patología alérgicas diferentes a la sospecha de reacción adversa medicamentosa.

Definición operativa de caso:

*Todo paciente que presente sospecha de cualquier tipo de RAM asociada al consumo de FASRAA documentado mediante historia clínica o informe médico, en los que se completó un seguimiento y se realizaron pruebas complementarias diagnósticas.*

#### **3.3.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que:

- No se pudo constatar que recibieran tratamiento previo o actual con FASRAA en el momento de padecer la sospecha de RAM objeto de estudio.
- No se pudo recoger datos mínimos obligatorios sobre la sospecha de RAM (secuencia temporal).
- No se realizó un mínimo seguimiento de al menos tres visitas espaciadas al menos dos meses y/o pruebas complementarias.
- No se suspendió el fármaco tras la recomendación de ello.
- Muestraron alteraciones en los niveles séricos del complemento sugerentes de angioedema adquirido o hereditario.

### **3.4 Criterios de evaluación de la RAM**

Se consideró inicialmente como caso expuesto al paciente con sospecha de RAM que se diagnosticó mientras estaba o había estado recibiendo tratamiento con alguno de los FASRAA.

La relación de causalidad se estableció según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), aplicándose a cada una de las sospechas de RAM.

Se recogieron y evaluaron distintas variables, contenidas en el cuaderno de recogida de datos (CRD) elaborado “ad hoc” para este estudio, tales como: demográficas, de filiación, clínicas y de asistencia sanitaria. Ver anexo 4.

Para recoger información sobre los fármacos implicados en la RAM se estudiaron los volantes de remisión de los pacientes, así como las tablas de medicación habitual de pacientes crónicos, o las prescripciones que los pacientes aporten. En todos los casos se investigó el periodo completo, desde la primera dosis de exposición del paciente al fármaco sospechoso, el momento de aparición de las sospechas de RAM, la duración y la repercusión clínica de la misma mediante entrevista clínica. En la consulta de Alergología se estudiaron también los informes médicos aportados por los pacientes.

Por último, en visitas sucesivas se valoró el efecto de la suspensión del fármaco, si se reintrodujo, y si aparecieron nuevas sospechas de RAM.

#### **3.4.1 Estudio alergológico**

Se elaboró en todos los pacientes una historia clínica detallada con los signos clínicos de la sospecha de RAM teniendo en cuenta: la existencia de reacciones anteriores, la utilización previa del medicamento o medicamentos sospechosos (nombre de los mismos) y existencia de enfermedad concomitante, tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el comienzo de la sospecha de RAM, descripción exhaustiva de los síntomas y signos, duración de la sospecha de RAM, manejo del episodio y posible atención sanitaria urgente o ingreso, tolerancia posterior de medicamentos (Ver anexo 4). [512]

Se tuvieron en cuenta los datos de la exploración clínica donde se describen los hallazgos patológicos en el momento de la sospecha de RAM.

#### **3.4.1.1 Pruebas *in vivo***

##### **Pruebas de diagnóstico de hipersensibilidad a medicamentos**

###### **Prueba de exposición oral controlada con medicamentos**

El objetivo al realizar esta prueba diagnóstica, consistió en reproducir las condiciones de la sospecha de RAM en dosis del medicamento administrado junto con el FASRAA y periodo de latencia. Fue necesario recurrir esta prueba de confirmación diagnóstica cuando la historia clínica así lo indicaba para atribuir a un medicamento u otro la sospecha de RAM estudiada.

###### **Procedimiento**

Se comenzó por dosis pequeñas entre 1/6 y 1/8 de la dosis terapéutica. Se esperó una hora antes de administrar la siguiente dosis si la respuesta a la anterior fue negativa, y en el caso de los posibles intolerantes a AINES este periodo de tiempo se prolongó tres horas. En el caso de los antibióticos, contrastes iodados e inmunoterapia este periodo de tiempo se redujo a una hora.

##### **Pruebas cutáneas**

###### **A. Cutirreacción**

Se realizan siguiendo la técnica del prick-test, según procedimiento descrito por Morow-Brown [513]. El objetivo es reproducir localmente en la piel una reacción alérgica.

###### **Procedimiento**

Antes de realizar las pruebas cutáneas, se desinfecta la piel de la cara antero ventral de ambos brazos con alcohol etílico utilizando una torunda de algodón hidrófilo, dejándolo secar a continuación.

Esta prueba se realiza colocando una pequeña gota de cada extracto de prueba y de la solución control (Fosfato de histamina al 1/100 para el control positivo y suero fisiológico al 0.9% para el control negativo) en la cara volar del antebrazo. Las gotas se separan 2 centímetros entre sí, marcando con rotulador los puntos que se puncionan. Con una lanceta de punta de 1 milímetro y unos topes a los lados para que no penetre en la piel, se presiona de forma mantenida en un ángulo de 90 grados a la superficie cutánea a través de la gota de la solución. No debe haber sangre y se debe aplicar siempre la misma presión.

Material requerido: algodón hidrófilo, alcohol etílico de 96°, rotulador para marcar la piel, lancetas de puntura específica fabricadas por Leti®, batería de antígenos diagnósticos y controles para test cutáneo Alk-Abelló® y papel secante.

Antígenos para el test cutáneo: en todos los pacientes se realiza un batería estándar con pólenes, ácaros del polvo, cucaracha, Anisakis simplex, epitelios (perro y gato) y hongos.

Los antígenos específicos de los test cutáneos empleados en el estudio de las sospechas de RAM causadas por FASRAA incluyen la preparación en la farmacia hospitalaria de soluciones de los fármacos sospechosos de causar la RAM. La solución se prepara con los comprimidos en las dosis recomendadas disueltos en un volumen 5ml una solución estéril albúmino-salina con fenol. La solución se filtra y esteriliza utilizando un filtro de 0.22  $\mu$ m Millipore @. La solución madre se puede diluir en diferentes concentraciones descritas por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) [514], [515] y en la literatura [275].

- Captopril 5 mg/ml
- Enalapril 1 mg/ml.
- Lisinopril 1 mg/ml
- Ramipril 0.25 mg/ml
- Losartan 5 mg/ml
- Valsartan 8 mg/ml
- Ibersartan 15 mg/ml
- Telmisartan 4 mg/ml

Los pacientes no reciben tratamiento antihistamínico u otra medicación que interfiriera con la realización de esta prueba un mínimo de diez días anteriores a la realización de la misma. Se valoran por medición planimétrica, considerándose positivas cuando la pápula era igual o mayor a la producida por el control positivo; realizando la lectura a los 20-30 minutos de la colocación y punción de antígeno y siempre que el control negativo con suero fisiológico sea negativo. Se advierte al paciente que debía consultar en caso de reacciones tardías.

## **B. Intradermorreacción**

Se realiza la prueba de intradermorreacción aplicando el fármaco sospechoso directamente en la dermis, formando una pápula intradérmica.

### **Procedimiento**

Antes de realizar las pruebas intradérmicas, se desinfecta la piel de la cara antero ventral de ambos brazos con alcohol etílico utilizando una torunda de algodón hidrófilo, dejándolo secar a continuación.

Esta prueba se realiza inyectando una cantidad de 0.02 cc con una jeringuilla de modo intradérmico de cada extracto de prueba y de la solución control (Fosfato de histamina al 1/10000 para el control positivo y suero fisiológico al 0.9% para el control negativo). Los diferentes antígenos y controles se separan 3 centímetros al menos.

Material requerido: algodón hidrófilo, alcohol etílico de 96°, rotulador para marcar la piel, jeringuillas Plastipak®, antígenos diagnósticos y controles.

Los antígenos específicos para el estudio de las sospechas de RAM con FASRAA de los test cutáneos descritos en la cutirreacción, empleados en diluciones que se iniciaron a una concentración que corresponde a la dilución 1/10000 de la utilizada en el inicio, aumentando la misma a 1/1000, 1/100 y 1/10.

La lectura se realiza según el procedimiento descrito para el test de cutirreacción o prick-test, con las mismas precauciones al inicio y posteriores a la realización de la prueba con el fármaco o fármacos sospechosos de causar la RAM.

### **Pruebas epicutáneas**

Consisten en una exposición experimental de la piel a un alérgeno, hecha en condiciones especiales y limitada local y temporalmente. Si el paciente está sensibilizado al alérgeno se producirá una reacción localizada tardía mediada por células de hipersensibilidad de tipo IV [516].

#### **Procedimiento**

Antes de realizar la prueba se desinfecta la región para vertebral del dorso con alcohol etílico utilizando una torunda de algodón hidrófilo, dejándolo secar a continuación.

Se preparan los antígenos en el aplicador o se utilizan los sistemas comerciales. La prueba se realiza bajo oclusión (*patch-test* o pruebas de parche), depositando el antígeno a testar sobre una pastilla de material inerte que actúa de soporte; generalmente en la zona paravertebral del dorso. Tras la aplicación de los parches deben realizarse unas marcas en la piel al lado de cada sustancia a probar a modo de puntos de referencia que permitan posteriormente identificar el contactante que produjo o no la reacción. Por último los parches se fijan a la piel con esparadrappo no poroso e hipoalergénico que proporcione una buena oclusión.

Los parches deben permanecer pegados durante las siguientes 48 horas.

Material requerido: algodón hidrófilo, alcohol etílico de 96°, rotulador para marcar la piel, batería de antígenos diagnósticos True-Test Stallergenes® o dispositivo Cura-Test Lottmann & Rauscher GmbH® Rengsdorf y esparadrappo OmnifixElastic Paul Hartmann AG® Herdenheim.

Antígenos para el test epicutáneo: en todos los pacientes se realiza un batería estándar de 24 sustancias según las recomendaciones del Grupo Internacional de dermatitis de contacto (ICDRG) y para las sospechas de RAM desencadenadas por los FASRAA de estandarización no disponible se realizó en la farmacia hospitalaria una preparación con el medicamento sospechoso vehiculizado en agua, vaselina según las propiedades físico químicas del fármaco y descritas por la Sociedad Española de Alergología en Inmunología Clínica [514], [515], [517], [518], [519] son las siguientes:

- Captopril 1% y 10% vaselina
- Enalapril 10% en vaselina
- Lisinopril 10% en vaselina
- Ramipril 10% en vaselina
- Losartan 10% en vaselina
- Ibersartan 10% en vaselina

- Valsartan 10% en vaselina
- Telmisartan 10% en vaselina

Se asegurará que los pacientes no están bajo los efectos de medicaciones que puedan alterar la inmunidad celular como corticoides, incluso tópicos u otros fármacos inmunosupresores. La lectura se realizará a las 48 y 96 horas de colocación de los parches, advirtiéndole a los pacientes que debía consultar en caso de reacciones tardías. Los resultados se valoran según la escala ICDRG en la que se valora la presencia de áreas de eritema con edema que cubre al menos la mitad del área sometida a la prueba se gradúa como + e indica que la prueba es positiva. La presencia adicional de pápulas o micro vesículas se valora como ++, las vesículas y bullas indican una reacción fuerte se valoran como +++ ICDRG [520].

### **3.4.1.2 Pruebas *in vitro***

#### **Determinación de IgE total y específica**

Se determinó mediante la técnica de CAP System® de ThermoFisher. Esta técnica es un método *in vitro* basado en la tecnología inmunoCAP mediante fluoroenzimoinmunoensayo para la determinación en fase sólida de la IgE total y específica frente Anisakis simplex presente en el suero de los pacientes [521].

El fundamento de esta prueba se basa en la presencia de un anticuerpo anti-IgE, unido de forma covalente a una fase sólida o inmunoCAP. Dicho anticuerpo, durante un periodo de incubación necesario, actúa como captador de la IgE presente en las muestras de suero, fijándola a dicha base sólida. Después de lavar se añaden anticuerpos anti-IgE humana marcados con un enzima. Tras la incubación se lava de nuevo y posteriormente el complejo se incuba con un sustrato. Después de para la reacción se mide la emisión de luz por la fluorescencia de un detector FluoroCount 96. La intensidad de la luz es directamente proporcional a la concentración de IgE total o específica presente en cada una de las muestras.

#### **Equipo CAP System**

Ubicado en el laboratorio del Servicio de Inmunología del Hospital Central de la Defensa, que consta del equipo y el programa informático necesario. El equipo incluye un aparato de posición de muestras (Position Guide 96), un dispensador de CAP (InmunoCAP dispenser), placas de ensayo, un aparato automático lavador (Assay Washer 96) y un contador de fluorescencia (Fluoro Count 96). También incluye un programa informático que permite preparar, manejar y procesar los ensayos, recoger y evaluar los datos obtenidos y finalmente emitir los informes correspondientes.

#### **Reactivos:**

- Anti-IgE marcada con Beta-galactosidasa (anticuerpo monoclonal obtenido de conejo): anticuerpo monoclonal IgG anti-IgE humana obtenido de conejo y unido a la enzima galactosidasa.
- Solución de revelado (4-metilumbeliferil-beta-D-galactósido)
- Solución de parada

- Anti-IgE inmunoCAP (antisuero obtenido de oveja)
- IgE humana obtenida de pacientes con mieloma IgE. Concentraciones: 0.35; 0.7;3.5;17.5;50; y 100 kU/l.
- InmunoCAP IgE total e IgE específicas obtenidas de los test cutáneos positivos.

### Procedimiento

Para realizar la prueba se procede a la venoclisis de un vaso venoso periférico, extrayéndose 5cc en un tubo sin anticoagulante. Se centrifuga durante 10 minutos a 3000 rpm. La fracción sérica obtenida fue almacenada a -20°C, separándose varias alícuotas, para la posterior determinación de IgE total y específicas.

En el laboratorio de Inmunología se procede a montar la técnica.

Volumen en cada pocillo:

- |                           |        |
|---------------------------|--------|
| • Muestra                 | 50 µl  |
| • Complejo enzima-antiIgE | 50 µl  |
| • Solución de desarrollo  | 50 µl  |
| • Solución de parada      | 400 µl |

Tiempo de incubación:

- 1ª Incubación 30±5 min
- 2ª Incubación 50±10 min
- 3ª Incubación 10±1 min

Temperatura de incubación 18-32°C.

Procedimiento de la prueba: los ensayos se realizaron por duplicado de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

Características del ensayo

- Coeficiente de variación: <10%
- Límite teórico de detección: 0.35 kU/l.
- Rango de referencia:<0.7 kU/l.
- Límite de detección práctico máximo: 100kU/l.

Los resultados se expresan en kU/l (kilounidades por litro) y se consideran positivos los superiores a 0.35 kU/l.

### **Determinación de Proteína Catiónica del Eosinófilo (ECP)**

Se determina también mediante la técnica de CAP System® de ThermoFisher, descrita anteriormente.

El fundamento de esta prueba se basa en la anti-ECP, unida covalentemente al inmunoCAP, reacciona con la ECP existente en la muestra sérica del paciente. Después de lavar, se añaden anticuerpos anti-ECP marcados con un enzima para formar un complejo. Tras la incubación, la enzima anti-ECP no unida es eliminada

mediante lavado y el complejo unido se incubaba con un agente de revelado. Después de parar la reacción se mide la fluorescencia en el FluoroCount 96, siendo esta directamente proporcional a la concentración de ECP en la muestra de suero.

**Reactivos:**

- Anti-ECP marcada con Beta-galactosidasa (anticuerpo monoclonal obtenido de ratones): anticuerpo monoclonal IgG anti-ECP humana y unido a la enzima galactosidasa.
- Solución de revelado (4-metilumbeliferil-beta-D-galactósido)
- Solución de parada
- Anti-ECP inmunoCAP (antisuero obtenido de ratones)
- Patrones de ECP humana. Concentraciones: 2, 5,15,100 y 200  $\mu$  g/l.
- Diluyente de ECP.

**Procedimiento**

En cada pocillo se introducen las muestras de suero, de enzima anti-ECP, de solución de desarrollo y solución de parada según el procedimiento anteriormente descrito con tiempos similares y duplicidad de los ensayos.

Características del ensayo

- Coeficiente de variación: <10%
- Límite teórico de detección: <0.5  $\mu$ g/l.
- Valores normales: hasta 15  $\mu$ g/l.
- Límite de detección práctico máximo: 200  $\mu$ g/l (sin dilución).
- Límite práctico mínimo: 2  $\mu$  g/l.

Actualmente, en el campo de la Alergología carecemos de un protocolo de estudio estándar para las reacciones adversas causadas por FASRAA. Se procede según los criterios admitidos internacionalmente, a la valoración de las reacciones con fármacos que resultan ser similares a la alergia, según la historia clínica y los algoritmos de farmacovigilancia [35].

**3.4.2 Estudio farmacológico**

La relación de causalidad se estableció según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, utilizado por el SEFV, aplicándose a cada una de las sospechas de RAM y valorando: la secuencia temporal, el grado de conocimiento previo, el efecto retirada, la re-exposición y la posible existencia de otras causas alternativas. Con la aplicación del algoritmo se obtuvo una puntuación que permitió clasificar la relación fármaco RAM como: improbable, condicional, posible, probable y definida [522].

### 3.5 Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

Los datos obtenidos se registraron en un CRD con la información sobre variables epidemiológicas, clínicas y asistenciales para su análisis posterior. El CRD se adjunta en el anexo 4.

A continuación se exponen los principales apartados:

- Filiación con número asignado y datos demográficos: edad, sexo, raza.
- Asistenciales: procedencia (servicio que realiza la evaluación clínica previa y remite al paciente), datos de la actividad asistencial realizada si acude a urgencias, si ingresa en planta o unidad de cuidados intensivos.
- Clínicas: características y tipo de RAM, número de RAM que padece cada paciente, duración de la RAM, antecedentes patológicos y patología alérgica previa o concomitante.
- Tratamiento farmacológico que el paciente recibe en el momento que padece la sospecha de RAM, duración, tiempo de latencia como el transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento de aparición de la sospecha de RAM, efecto retirada o re-exposición al mismo.
- Pruebas complementarias del estudio alérgico.
- Puntuación obtenida en el algoritmo de causalidad.

### 3.6 Población

#### 3.6.1 Descripción de la población de referencia

El Hospital Central de la Defensa es un hospital universitario de tercer nivel adscrito a la Universidad de Alcalá de Henares. El Hospital se encuentra incorporado a la red Hospitalaria del Servicio Madrileño de Salud.

La población asignada, según el resumen de datos de los cuatro Centros de Salud (CS) que por convenio pertenecen al Hospital Central de la Defensa, se indica en la Tabla 3-1.

TABLA 3-1: POBLACIÓN ASIGNADA AL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA POR CENTROS DE SALUD

	CS Los Cármenes	CS Los Yébenes	CS Puerta Bonita	CS Fátima	Total
Población	18.514	34.499	17.352	49.498	124.863
0-2 años	378	624	481	1.288	2.771
3-6 años	1.013	1.463	559	1.772	4.807
7-13 años	1.257	1.773	957	2.554	6.541
14-64 años	12.650	26.662	11.682	33.625	84.619
>65 años	3.216	8.977	3.673	10.259	26.125

A las cifras anteriores se añaden el colectivo perteneciente al Instituto Social de las Fuerzas Armadas, con un total de 15.000 personas.

Totales de población asignada al Centro Hospitalario: **139.863 personas.**

### **3.6.2 Descripción de la muestra estudiada**

La población objeto de estudio son los pacientes con sospecha de RAM a FASRAA que son atendidos en el servicio de Alergología del Hospital Central de la Defensa. El periodo de estudio es el comprendido desde marzo de 2009 a septiembre de 2015, recogándose un total de 300 pacientes. Por tanto, el tipo de muestreo utilizado ha sido “no probabilístico consecutivo”.

## **3.7 Análisis estadístico**

### **3.7.1 Diseño estadístico**

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se emplearon la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de las mismas determinado con el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S). Por ejemplo la variable edad se distribuyó de forma normal, no así la duración de las sospechas de RAM.

Para las variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales (ejemplo: sexo o servicio de procedencia de las derivaciones).

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y una variable dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se empleó la t de Student para muestras independientes (ejemplo edad respecto al sexo). Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias (ejemplo edad y atopía), y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulneró el supuesto de la normalidad (K-S) se empleó el test U de Mann Whitney, para muestras independientes. La medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medianas (ejemplo diferencia del tiempo de latencia en función del sexo).

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y una variable dependiente cuantitativa se estimó con el test F de Snedecor (ANOVA) (ejemplo edad en función de los distintos tipos de RAM) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano, de la variable cuantitativa (ejemplo duración del tratamiento en los distintos tipos de fármacos).

Para estudiar la asociación entre dos o más variables categóricas se realizó el test de Chi-cuadrado, mediante el análisis de las tablas de contingencia (ejemplo relación entre el sexo y la atopía).

Entre dos variables cuantitativas estudiamos el índice de correlación (ejemplo duración del tratamiento y edad).

Por último calculamos la odds ratio de los distintos tipos de sospechas de RAM en función del sexo con el IC del 95% de esta asociación.

La representación gráfica de las variables categóricas se realizó con diagramas de barras y sectores. Las variables cuantitativas se representaron con diagramas de líneas, gráficos de área y caja (BoxPlot).

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleó un valor de  $p < 0,05$  y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 20.

### **3.7.2 Variables en estudio**

#### **Variables que describen las características demográficas de la población en estudio:**

EDAD Variable cuantitativa continua expresada en años.

SEXO Variable cualitativa dicotómica

ETNIA Variable cualitativa politómica

#### **Variables que describen las características clínicas de la población en estudio**

RAM 1ª (SUCESIVAS) Variable cualitativa politómica

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON EL FÁRMACO IMPLICADO  
Variable cuantitativa continua expresada en meses

TIEMPO LATENCIA Variable cuantitativa continua expresada en meses

DURACIÓN DE LA RAM Variable cuantitativa continua expresada en meses

RETIRADA DEL FÁRMACO SOSPECHOSO Variable cualitativa dicotómica

TIEMPO LIBRE DE SÍNTOMAS TRAS LA RETIRADA DE FÁRMACO SOSPECHOSO Variable cuantitativa continua expresada en meses

ATOPIA Variable cualitativa dicotómica

ENFERMEDADES ASOCIADAS Variable cualitativa politómica

CIRCUNSTANCIAS CONCOMITANTES CON RAM Variable cualitativa politómica

#### **Pruebas complementarias**

ESTUDIO DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS Variable cualitativa dicotómica

PRUEBAS CUTÁNEAS EN CUTIRREACCIÓN BATERÍA ESTÁNDAR  
Variable cualitativa dicotómica

PRUEBAS CUTÁNEAS EN CUTIRREACCIÓN FÁRMACO SOSPECHOSO Variable cualitativa dicotómica

PRUEBAS CUTÁNEAS EN INTRADERMORREACCIÓN FÁRMACO SOSPECHOSO Variable cualitativa dicotómica

PRUEBAS EPICUTÁNEAS BATERÍA ESTÁNDAR Variable cualitativa dicotómica

PRUEBAS EPICUTÁNEAS FÁRMACO SOSPECHOSO Variable cualitativa dicotómica

NIVELES SÉRICOS DE IgE TOTAL Variable cuantitativa continua expresada en KU/l

NIVELES SÉRICOS DE IgE ESPECIFICA FRENTE ANISAKIS SIMPLEX Variable cuantitativa continua expresada en KU/l

NIVELES SÉRICOS DE ECP Variable cuantitativa continua expresada en µg/l

ALGORITMO DE KARCH LASAGNA Variable cualitativa politómica

**Variables que describen las características asistenciales de utilización de los servicios sanitarios de la población en estudio**

ASISTENCIA A URGENCIAS Variable cuantitativa continua.

INGRESO HOSPITALARIO Variable cuantitativa continua

INGRESO EN UVI Variable cuantitativa continua

TRATAMIENTO RECIBIDO EN LA RAM Variable cualitativa politómica

### **3.8 Aspectos éticos**

#### **3.8.1 Aspectos éticos generales**

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos y principios de la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos [523].

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguraron el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos [524] y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, deben someterse a la revisión por un comité independiente acreditado. Este estudio se envió para su valoración al Comité Ético de Investigación Clínica de la Inspección General de Sanidad, aceptando el mismo que dicho estudio fuera realizado en el Hospital Central de la Defensa por el doctorando como investigador principal. Al tratarse de un estudio observacional postautorización con medicamentos de uso humano se consultó a la AEMPS para la clasificación del

mismo según Orden SAS 3470/2009 BOE nº310-25/12/2009. En la respuesta de la AEMPS se indicó que no era necesario pedir este tipo de clasificación para el estudio por desarrollarse este en un Centro Militar.

### **3.8.2 Confidencialidad de los datos**

En lo referente a los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de "Protección de Datos de Carácter Personal" y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

La información referente a la identidad de los pacientes se consideró como confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser divulgada ni desvelada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable. La base de datos que genere el estudio no contiene identificación alguna del paciente más que un código numérico por el que no es posible desvelar su identidad.

### **3.8.3 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico**

Se hace constar de forma expresa que el estudio no conllevó prescripción farmacéutica propia, ni que la participación del paciente en el estudio ha sugerido o inducido modificación alguna en los tratamientos por causa del estudio. La modificación de los tratamientos se decidió según criterio profesional de la práctica clínica habitual y únicamente los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión detallados en el protocolo.

### **3.8.4 Evaluación riesgo beneficio para los sujetos de investigación**

Durante el estudio se mantuvieron las condiciones de la práctica clínica habitual, sin intervención alguna sobre el paciente. El paciente no soportó un riesgo adicional por participar en el estudio ya que su inclusión no supuso práctica diagnóstica, evaluadora o terapéutica adicional a la que de por sí estimó oportuna su médico para el manejo de la patología en estudio. Por lo tanto la participación en el presente estudio no implicó riesgo sobreañadido alguno para el paciente.

## **3.9 Gestión y notificación de las RAM**

Las sospechas de RAM que padecieron los pacientes del estudio fueron notificadas al Servicio de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

---

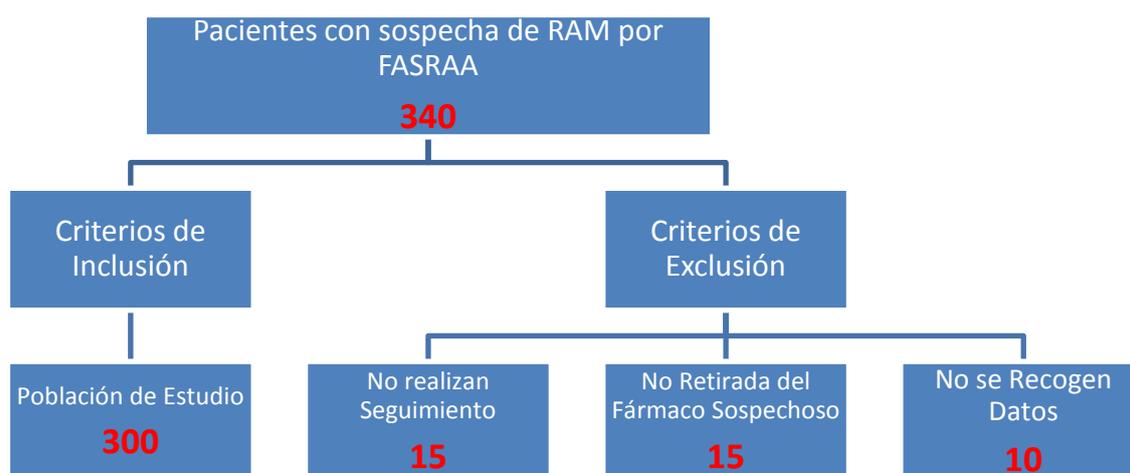
## 4. Resultados



## Resultados

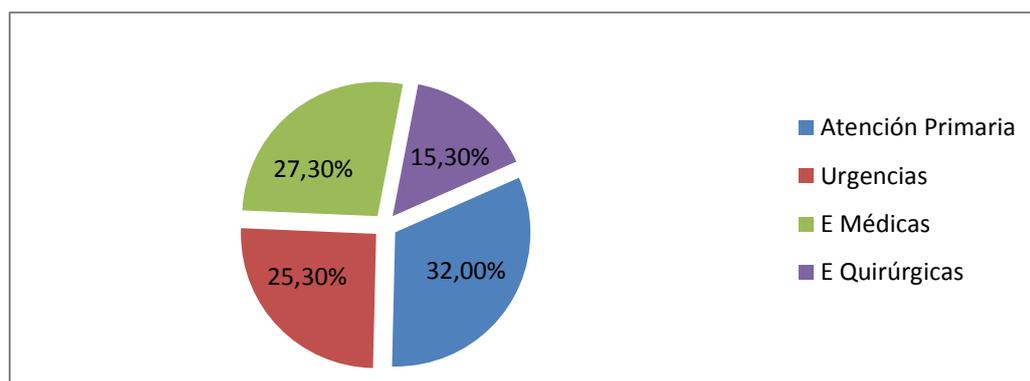
### 4.1 Pacientes incluidos en el estudio

En la Figura 4-1 se muestran los pacientes seleccionados inicialmente para el estudio y los cambios surgidos en la muestra como consecuencia de la aplicación de los criterios de exclusión marcados.



**Figura 4-1: Diagrama de flujo muestra seleccionada y población de estudio**

Los servicios de procedencia de los 300 pacientes derivados para estudio que componen la serie con sospecha de RAM se muestran en la Figura 4-2. El mayor porcentaje corresponde a atención primaria (32%), seguido por los procedentes del servicio de urgencias (25.33%). El 27.33% de las derivaciones corresponde a las especialidades médicas y a las especialidades quirúrgicas un 15.33%. En la Tabla 4-1 aparecen desglosados los servicios de procedencia de la derivación, así como el número de pacientes derivado por cada uno de ellos.



**Figura 4-2: Porcentajes de procedencia de las derivaciones**

**TABLA 4-1: PROCEDENCIA DE LA DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE RAM**

Procedencia		Número
Atención primaria		96
Urgencias		76
Especialidades quirúrgicas	ORL	18
	Oftalmología	7
	Dermatología	19
	Digestivo	2
Especialidades médicas	Medicina Interna	16
	Neumología	15
	Alergología	51

## 4.2 Estudio demográfico

### 4.2.1 Sexo

En la distribución por sexo de los 300 pacientes que presentaron sospecha RAM por el uso de FASRAA se encuentran 204 mujeres (68%) y 96 hombres (32%).

### 4.2.2 Edad

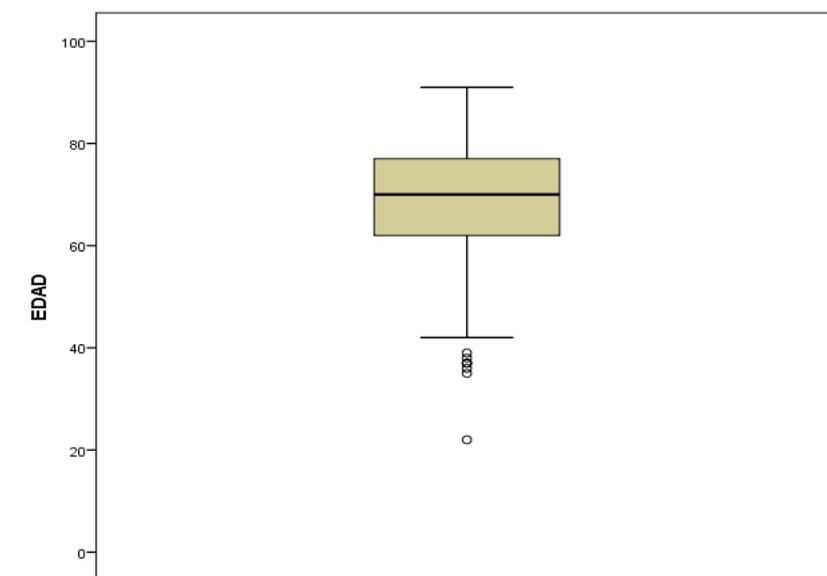
La media de edad de los 300 pacientes que componen este estudio fue de **68.45±11.46 años**, moda 67 años y mediana de 70 años.

El máximo de edad fue de 91 años y el mínimo de 22 años.

En cuanto a la distribución, encontramos que el 25% de los pacientes eran menores de 62 años, y el 25% mayor o igual de 75 años.

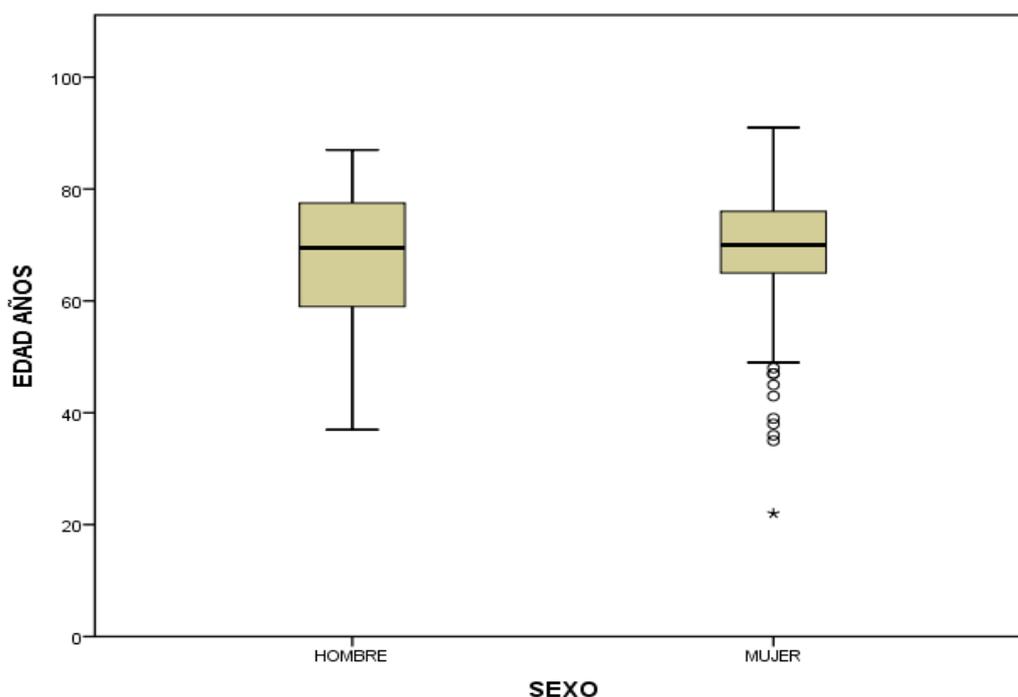
En la Figura 4-3 se representa se representa el *box-plot* de la variable edad en años de los pacientes que componen la muestra.

Dentro del grupo de pacientes hacemos una división por edad entre los menores o iguales de 65 años y los mayores de 65 años. El grupo de mayores de 65 años es el más numeroso (n= 200 pacientes 66.6%).



**Figura 4-3: Edad de los pacientes que componen la muestra (años)**

En la muestra se valoró la edad en función del sexo. Obteniéndose las siguientes medias de edades por sexo: hombres  $67.58 \pm 12.64$  años y mujeres  $68.56 \pm 11.82$  años (Figura 4-4).

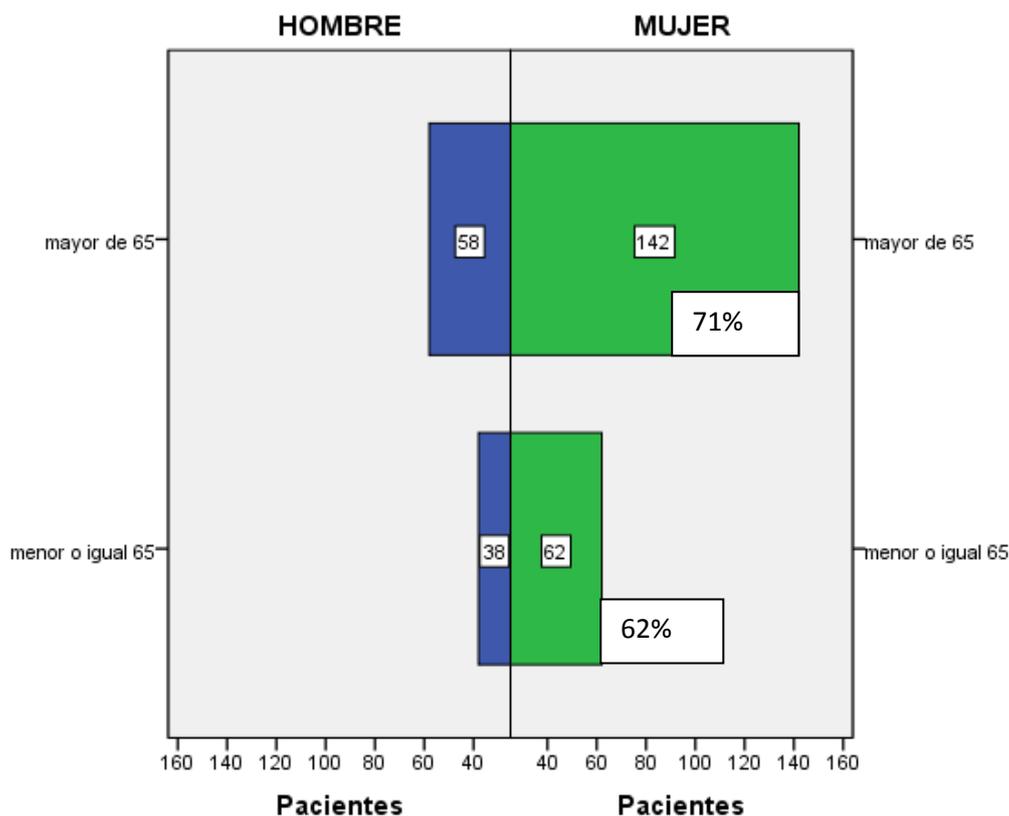


**Figura 4-4: Relación edad y sexo de los pacientes**

No hubo diferencias significativas en la variable edad en función del sexo de los pacientes, si bien encontramos 9 valores por debajo del percentil 25 en el grupo de las

mujeres y ninguno en el grupo de los hombres lo que podría influir en estos resultados. Ver Figura 4-4. La mediana de la edad en ambos sexos fue de 70 años no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.8$ ).

De los 200 pacientes mayores de 65 años, 142 son mujeres (71%). Dentro de los 100 pacientes menores o iguales de 65 años encontramos 62 mujeres (62%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas al relacionar el sexo con la edad categorizada ( $p=0.115$ ). Estos datos se muestran en la Figura 4-5.



**Figura 4-5: Edad en años y distribución por sexos**

### 4.2.3 Origen étnico

Los grupos étnicos que integran la serie de pacientes de este estudio se detallan en la Figura 4-6.

El 96.33% de los pacientes eran caucásicos, el 2% hispanoamericanos, 1.33% negros y un 0.33% hindúes.

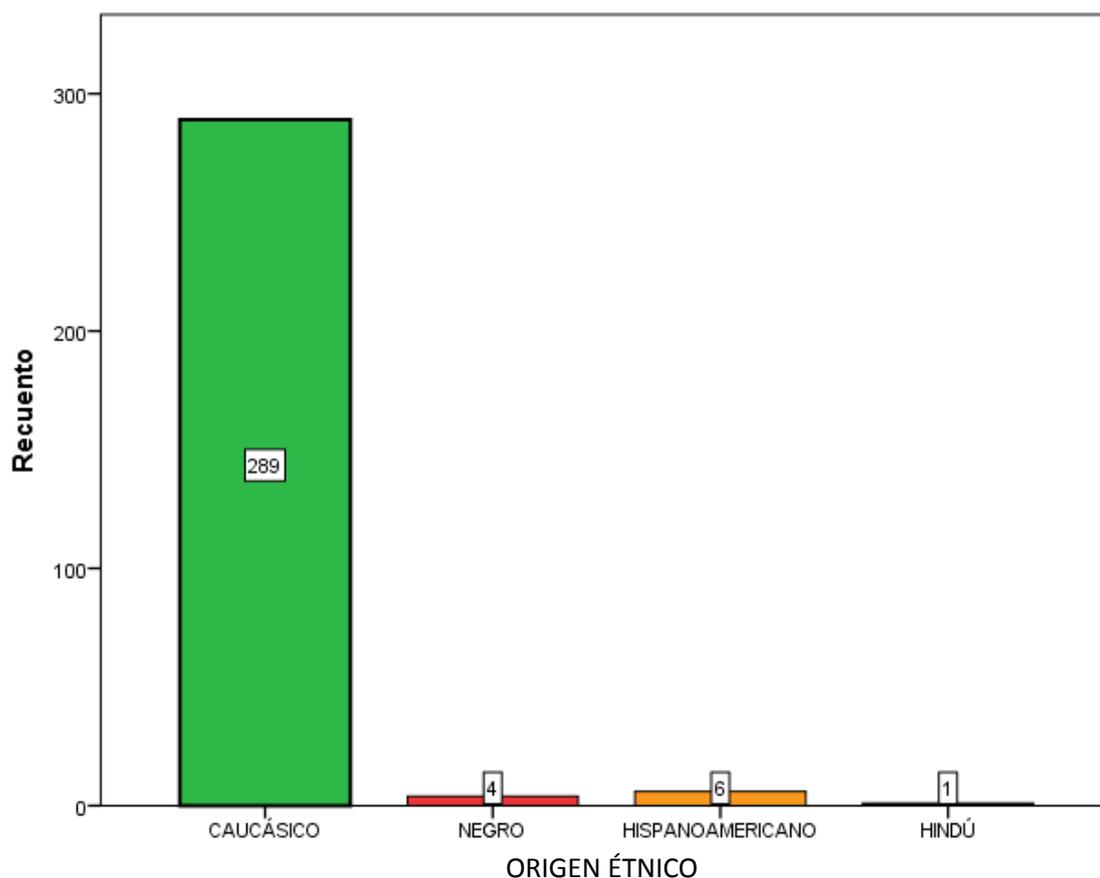


Figura 4.6: Origen étnico de los pacientes de la serie en estudio

### 4.3 Antecedentes patológicos

#### 4.3.1 Atopia

En la muestra estudiada encontramos 202 pacientes no atópicos (67%).

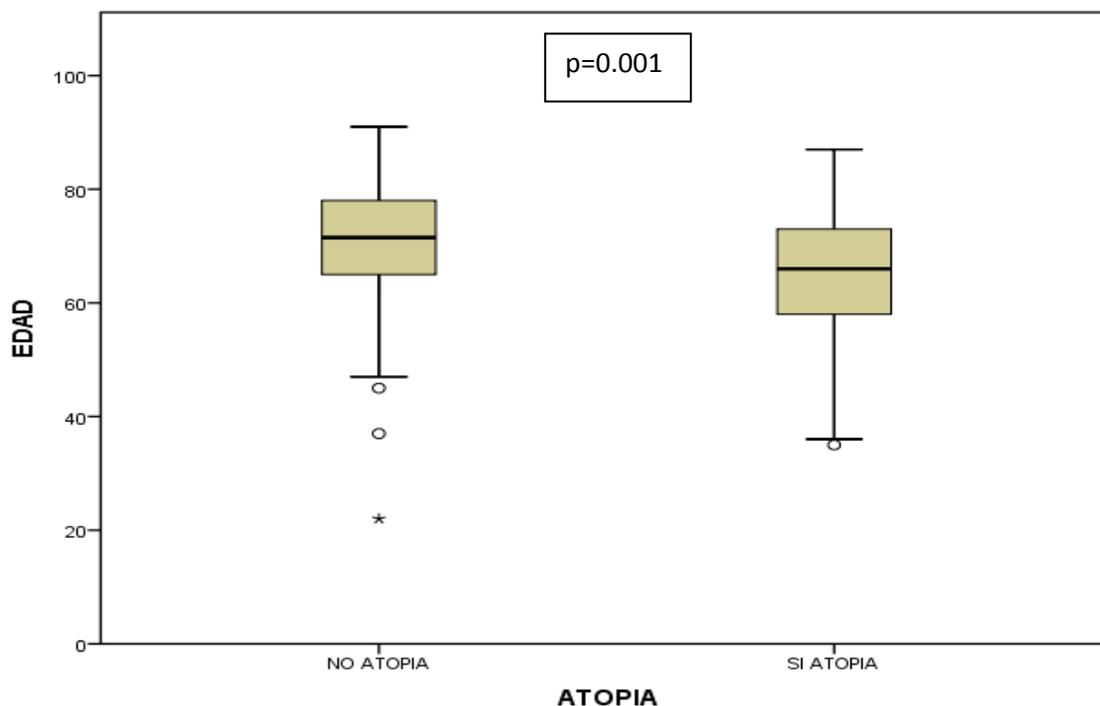
Se valoró la edad en función de la atopia. La media de edades fue:

- No atópicos:  $69.95 \pm 11.66$  años
- Atópicos:  $64.74 \pm 12.23$  años

La diferencia entre las medias de edad de los pacientes con atopia y sin ella fue de 5.21 años, existiendo diferencias significativas ( $p=0.001$  IC 95%: 2.33-8.08). Se muestra en Figura 4-7.

De igual forma, relacionando la variable edad categorizada en grupos de  $\leq 65$  años y  $> 65$  años con la variable atopia, encontramos que la atopia era más común en el grupo de pacientes  $\leq 65$  años, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). Entre los pacientes  $\leq 65$  años es 2.27 veces más frecuente encontrar atópicos que en el grupo de  $> 65$  años (OR=2,27; IC 95%:1.37-3.76).

Al relacionar la atopía con el sexo no encontramos diferencias estadísticamente significativas en favor de ninguno de los sexos ( $p=0.22$ ).



**Figura 4-7: Relación entre la edad y la atopía**

#### 4.3.2 Indicación del uso de los FASRAA

En la Tabla 4-2 se resumen las indicaciones de uso de los FASRAA. El 98% de los pacientes estudiados presentaban hipertensión arterial, un 27% presentaba insuficiencia cardíaca y, dentro de este grupo, había un 2 % sin hipertensión arterial.

TABLA 4-2: INDICACIONES DE USO DE FASRAA

Total pacientes	HTA	Insuficiencia cardíaca + HTA	Insuficiencia cardíaca
300	219 (73%)	75 (25%)	6 (2%)

#### 4.3.3 Patología previa

En la Tabla 4-3 se recogen las patologías previamente diagnosticadas a los pacientes que componen la serie de estudio y presentan una frecuencia mayor del 2%.

En esta tabla no se recoge la patología por la que se prescribe el uso de FASRAA (hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca). Un 4.3% ( $n=13$ ) de los pacientes de esta serie no tenían otra patología añadida a la que indicó el uso de los fármacos en estudio. Dentro de la serie se incluye un paciente con trasplante cardíaco que presentó sospechas de RAM con IECA y ARA II. En 63 pacientes (18.9%) se

encuentra una combinación de varias patologías de las que se recogen en la Tabla, siendo este grupo de pacientes el más numeroso.

TABLA 4-3 PATOLOGÍA PREVIA A LA SOSPECHA DE RAM

Patología	Nº	%
Rinoconjuntivitis asma alérgica	37	12.3
Hipercolesterolemia	35	11.7
Patología traumatológica	27	9
Neoplasias	26	8.6
Diabetes tipo II	23	7.7
Hipotiroidismo	18	6
Urticaria crónica	17	5.7
Asma intrínseco	15	5
EPOC	11	3.7
Reflujo Gastro-Esofágico	8	2.7
Depresión	7	2.3

#### 4.3.4 Circunstancias concomitantes

En la historia clínica quedan recogidas las circunstancias que rodean a la presentación de una sospecha de RAM. En 177 pacientes se han podido constatar estas circunstancias y en 123 pacientes no hay constatación.

En la Tabla 4-4 se describen las circunstancias que se producen en el momento de la sospecha de RAM. Destacan la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Otras circunstancias como el tratamiento antibiótico, inmunoterapia específica, las intervenciones quirúrgicas o el empleo de contraste radiológico se han visto implicadas con menor frecuencia en los porcentajes que se muestran. La tabla no es completa y se han recogido tan solo las circunstancias que afectaran a más de un 2% de los pacientes. También destacar que en 49 sujetos (16.3%) existía un aumento en la velocidad de sedimentación globular (VSG) y 6 pacientes eran fumadores activos (2%).

TABLA 4-4 CIRCUNSTANCIAS CONCOMITANTES EN LAS SOSPECHAS DE RAM

Circunstancias concomitantes	N	% del total serie
Tratamiento con AINE	59	19.7
Tratamiento con antibiótico	20	6.7
Historia familiar de sospecha de RAM con FASRAA	14	4.7
Tratamiento con inmunoterapia	13	4.3
Infección/implante dental	9	3
Intervención quirúrgica	8	2.7
Radiología con contraste	7	2.4

## 4.4 Características clínicas

### 4.4.1 Tipos de sospechas de RAM

Se ha estudiado una población de 300 pacientes que han presentado sospecha de una o más RAM inducidas por FASRAA; en ocasiones, un mismo paciente ha padecido más de una sospecha de RAM a lo largo del estudio (se ha codificado como RAM 1ª, RAM 2ª, RAM 3ª, RAM 4ª y RAM 5ª cuando esto ocurría). En total se estudian los datos de 679 sospechas de RAM inducidas por FASRAA, según los datos que se muestran en la Tabla 4-5.

TABLA 4-5: NÚMERO DE PACIENTES QUE PRESENTAN SUCESIVAS SOSPECHAS DE RAM

RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	Total RAM
300	224	105	35	15	679

En la Tabla 4-6 se muestra el número total de RAM estudiadas en función del sexo de los pacientes.

TABLA 4-6 NÚMERO TOTAL DE RAM ESTUDIADAS Y SEXO DE LOS PACIENTES

RAM 1º	RAM 2º	RAM 3º	RAM 4º	RAM 5º	Totales
204	151	72	28	11	Mujeres 466
96	73	33	7	4	Hombres 213
300	224	105	35	15	Total 679

En la Tabla 4-7 se describen los distintos tipos de sospechas de RAM, sus frecuencias de casos totales y en porcentaje, en la serie de pacientes que componen este estudio a lo largo de los cinco años de seguimiento.

TABLA 4-7 TIPOS DE SOSPECHAS DE RAM Y SUS FRECUENCIAS

	RAM 1º n / %	RAM 2º n / %	RAM 3º n / %	RAM 4º n / %	RAM 5º n / %
Síndrome FASRAA	102/33.9	78/36.2	22/21.2	9/31.6	2/13.3
Tos	63/21	17/7.6	6/5.7	-	1/6.7
Prurito	22/7.3	17/7.6	10/9.5	2/5.7	-
Angioedema	48/16	40/17.8	13/12.5	6/14.3	2/13.3
Rinitis	21/7	22/9.8	8/7.7	2/5.7	2/13.3
Conjuntivitis	3/1	5/2.2	5/4.8	1/2.9	1/6.7
Cutáneos	14/4.7	14/6.9	9/14.5	1/5.8	1/6.7
Anafilaxia	11/3.7	7/3.1	8/7.6	2/5.7	-
Digestivos	2/1.1	2/1.8	2/2	5/14.3	3/6.7
Bucofaríngeos	10/3.3	12/5.3	11/10.6	4/11.5	2/13.3
Pulmonares	2/0.67	1/1.7	5/4.8	1/2.9	-

A continuación se estudia cada uno de estos tipos de sospecha de RAM

#### 4.4.2 Síndrome inducido por FASRAA

Comprende un conjunto de signos y síntomas que caracterizan un cuadro patológico. Se presentan juntos o de forma aleatoria combinados. Se han descrito en esta serie las diecinueve combinaciones como forma de presentación del mismo:

- Tos y angioedema
- Tos y prurito
- Tos y rinitis
- Tos y conjuntivitis
- Tos y disnea
- Tos y cuerpo extraño faríngeo
- Rinitis y cuerpo extraño faríngeo
- Rinitis y conjuntivitis
- Angioedema y rinitis
- Angioedema y cuerpo extraño faríngeo
- Angioedema y púrpura
- Prurito y angioedema facial
- Prurito y urticaria
- Prurito y disfonía
- Prurito y disgeusia
- Tos, cuerpo extraño faríngeo, prurito y angioedema
- Dolor abdominal , diarrea y angioedema
- Prurito, angioedema, rinitis y conjuntivitis
- Tos, cuerpo extraño y angioedema

El Síndrome producido por los FASRAA ha tenido las características y formas de presentación que se describen en la Tabla 4-8. La forma más frecuente de presentación de este Síndrome es la forma compuesta por los siguientes cuatro síntomas y signos: prurito, angioedema, rinitis y conjuntivitis. Le siguen prurito con urticaria y tos con rinitis. Las formas menos frecuentes son: prurito con disgeusia y angioedema con púrpura.

TABLA 4-8: FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL SÍNDROME FASRAA

Síndrome FASRAA	RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	Total casos
Tos+ Angioedema	6	3	1	0	0	10
Tos+Rinitis	12	7	2	0	0	21
Tos+Disnea	4	5	3	2	0	14
Tos+CEF	5	5	1	0	0	11
Tos+Prurito	3	0	1	0	0	4
Angioedema+Rinitis	3	2	0	0	0	5
Angioedema+CEF	2	1	0	0	0	3
Angioedema+Púrpura	1	0	0	0	0	1
Rinitis+Conjuntivitis	4	5	2	0	0	11
Rinitis+CEF	3	5	2	0	0	10
Prurito+Angioedema	7	4	0	1	0	12
Tos+A+CEF+Prurito	2	1	1	1	0	5
Prurito+Urticaria	12	10	2	1	0	25
Dolor ab+diarrea+A	4	2	1	1	2	10
Prurito+Disfonia	7	6	0	1	0	14
Prurito+A+Rinitis+Conj	18	16	4	2	0	40
Tos+CEF+Angioedema	9	0	2	0	0	11
Tos+Conjuntivitis	0	5	0	0	0	5
Prurito+Disgeusia	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	102	78	22	9	2	213
A= angioedema CEF= Cuerpo extraño faríngeo Ab= abdominal Conj=conjuntivitis						

#### 4.4.3 Tos inducida por FASRAA

La presentación de tos aislada exclusivamente como sospecha de RAM a estudiar se resume en la Tabla 4-9.

TABLA 4-9: FRECUENCIA DE TOS EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	TOTAL casos
63	17	6	0	1	87

#### 4.4.4 Prurito inducido por FASRAA

El prurito aislado como posible RAM a estudiar se muestra en la Tabla 4-10.

TABLA 4-10: FRECUENCIA DE PRURITO EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	TOTAL casos
22	17	10	2	0	41

#### 4.4.5 Angioedema inducido por FASRAA

Los datos de la presentación de angioedema como sospecha de RAM aislada se han recogido según la región anatómica implicada, como se muestra en la Tabla 4-11. Se ha distinguido entre:

- Angioedema facial
- Angioedema lengua
- Angioedema en labios
- Angioedema periférico
- Angioedema genital
- Angioedema de úvula
- Angioedema supraglótico
- Hemiangioedema cuando producía este una manifestación asimétrica en cara, labios o lengua.

Analizando las formas de presentación del angioedema teniendo en cuenta las distintas localizaciones obtenemos la Tabla 4-11. Siendo la forma de localización más frecuente en los casos recogidos en esta serie la localización facial y la menos frecuente la localización genital.

TABLA 4-11 FRECUENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL ANGIOEDEMA EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

Localización	RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	TOTAL casos
A. Facial	23	15	6	2	0	46
A. Lengua	9	9	4	2	2	26
A. Labios	4	5	1	0	0	10
Hemiangioedema	5	4	0	0	0	9
A. Úvula	4	3	1	0	0	8
A. Periferico	2	2	1	0	0	5
A. Supraglótico	1	1	0	0	0	2
A. Genital	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	48	40	13	6	2	107

#### 4.4.6 Rinitis inducida por FASRAA

La presentación de rinitis persistente aislada como RAM a estudiar se resume en la Tabla 4-12. En algunos casos la rinitis se ha categorizado como rinitis grave al presentarse con anosmia, que supone un 12.7% de los casos de rinitis.

TABLA 4-12: FRECUENCIA DE RINITIS EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL casos
Rinitis	18	19	7	2	2	48
Anosmia	3	3	1	0	0	7
<b>Total</b>	21	22	8	2	2	55

#### 4.4.7 Conjuntivitis inducida por FASRAA

La presentación de conjuntivitis persistente aislada como sospecha de RAM se muestra en la Tabla 4-13. Algunos casos de conjuntivitis se han presentado con fotofobia y se han diagnosticado como conjuntivitis graves, representando el 40% de la cifra total.

TABLA 4-13: FRECUENCIA DE CONJUNTIVITIS EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL casos
Conjuntivitis	1	4	2	1	1	9
Fotofobia	2	1	3	0	0	6
<b>Total</b>	3	5	5	1	1	15

#### 4.4.8 Patología cutánea inducida por FASRAA

Signos y síntomas cutáneos aislados y diferentes al prurito se resumen en la Tabla 4-14, en la que se puede apreciar cómo las lesiones de púrpura cutánea son el tipo de reacción cutánea más frecuentemente asociado a los pacientes que componen esta serie. En esta categoría se engloban pacientes con manifestaciones de la sospecha de RAM como:

- Exacerbación dermatosis previas (psoriasis, dermatitis atópica)
- Liquen cutáneo subagudo (LCS)
- Lupus inducido por fármacos (LIF)
- Hiperhidrosis
- Púrpura
- Urticaria
- Eritema cutáneo
- Fotodermatitis
- Alopecia

TABLA 4-14: FRECUENCIAS Y DESCRIPCIONES DE LAS PATOLOGÍAS CUTÁNEAS EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

Patología cutánea	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL casos
Exacerbación. dermatosis	2	3	3	0	0	8
LCS	5	2	1	0	0	8
LIF	0	0	0	1	1	2
Hiperhidrosis	0	0	1	0	0	1
Púrpura	4	6	2	0	0	12
Urticaria	1	1	1	0	0	3
Eritema	2	1	0	0	0	3
Fotodermatitis	0	0	1	0	0	1
Alopecia	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	14	14	9	1	1	39

#### 4.4.9 Anafilaxia en pacientes tratados con FASRAA

La presentación de la reacción anafiláctica en un paciente que recibe tratamiento con FASRAA como sospecha de RAM se muestra en la Tabla 4-15. Todos los casos de anafilaxia que se estudiaron lo fueron de anafilaxia grave (grados III y IV de Müller), dos de ellos refractarios al tratamiento que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos e intubación.

TABLA 4-15: FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ANAFILAXIA EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM

RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>o</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL casos
11	7	8	2	0	28

#### 4.4.10 Patología digestiva inducida por FASRAA

La presentación como sospecha de RAM de signos y síntomas digestivos aislados se muestra en la Tabla 4-16.

Se han descrito fundamentalmente diarrea, hipo, enteritis tipo “sprue-like” y aumento de las transaminasas.

TABLA 4-16: FRECUENCIA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA EN CADA UNA DE LAS RAM

Patología digestiva	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL casos
Diarrea	2	1	1	2	2	8
Hipo	0	1	1	1	0	3
Enteritis "sprue-like"	0	0	0	0	1	1
Hipertransaminasemia	0	0	0	2	0	2
<b>Total</b>	2	2	2	5	3	14

#### 4.4.11 Manifestaciones bucofaríngeas inducidas por FASRAA

La presentación de la sospecha de RAM como alteraciones que afectaban a la boca y faringe se resume en la Tabla 4-17. Fundamentalmente cuerpo extraño faríngeo, disgeusia, afonía y glositis. Siendo la más frecuente la afonía con un 48.7% del total. La menos frecuente fue la inflamación de la mucosa de la lengua con un 10% del total.

TABLA 4-17: FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES BUCOFARÍNGEAS EN CADA UNA DE LAS RAM

Patología bucofaríngea	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>o</sup>	TOTAL casos
Disgeusia	1	0	4	0	0	5
Afonía	4	7	5	1	2	19
Glositis	2	1	1	0	0	4
Cuerpo Extraño Faríngeo	3	4	1	3	0	11
<b>Total</b>	10	12	11	4	2	39

#### 4.4.12 Patología respiratoria inducida por FASRAAA

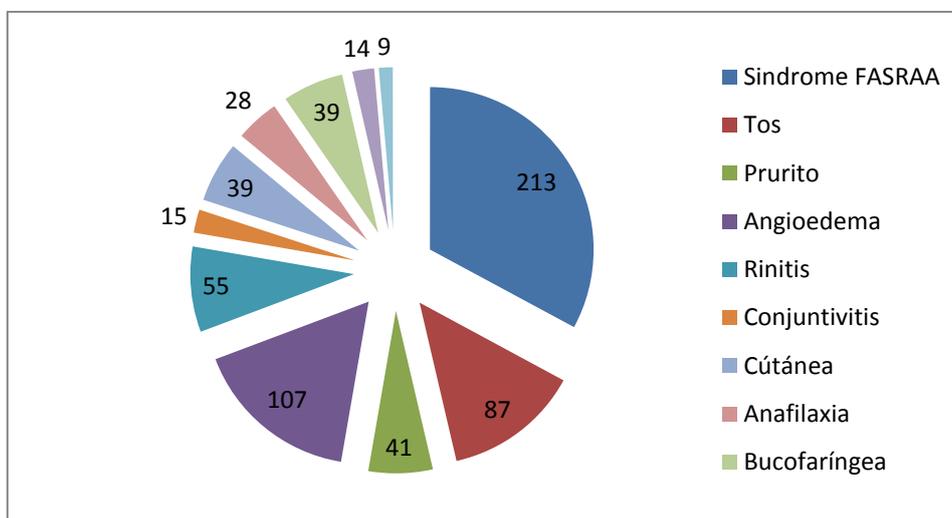
La presentación de la sospecha de RAM con signos y síntomas que afectan exclusivamente al aparato respiratorio (diferentes de la tos) se muestra en la Tabla 4-18.

TABLA 4-18: FRECUENCIA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN CADA UNA DE LAS SUCESIVAS RAM.

Patología pulmonar	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL casos
Disnea	1	0	0	0	0	1
Infiltrado Pulmonar	1	1	5	1	0	8
<b>Total</b>	2	1	5	1	0	9

#### 4.4.13 Resumen

En la Figura 4-8 se resumen los tipos de sospechas de RAM de las 647 en las que se ha podido describir y clasificar un tipo de patología concreta. En 32 casos el informe de urgencias o el propio paciente no describían con precisión el tipo de manifestaciones clínicas, tan sólo eran remitidos por sospecha de RAM.



**Figura 4-8: Tipos de sospechas de RAM (frecuencias).**

Dado el gran número de sospechas de RAM encontradas, se descartaron las que presentaron menores frecuencias y se estudiaron los principales grupos: síndrome FASRAA, tos, prurito, angioedema, rinitis y anafilaxia (esta última, por su importancia clínica).

#### 4.4.14 Relación entre los principales grupos de RAM y las variables sexo y edad

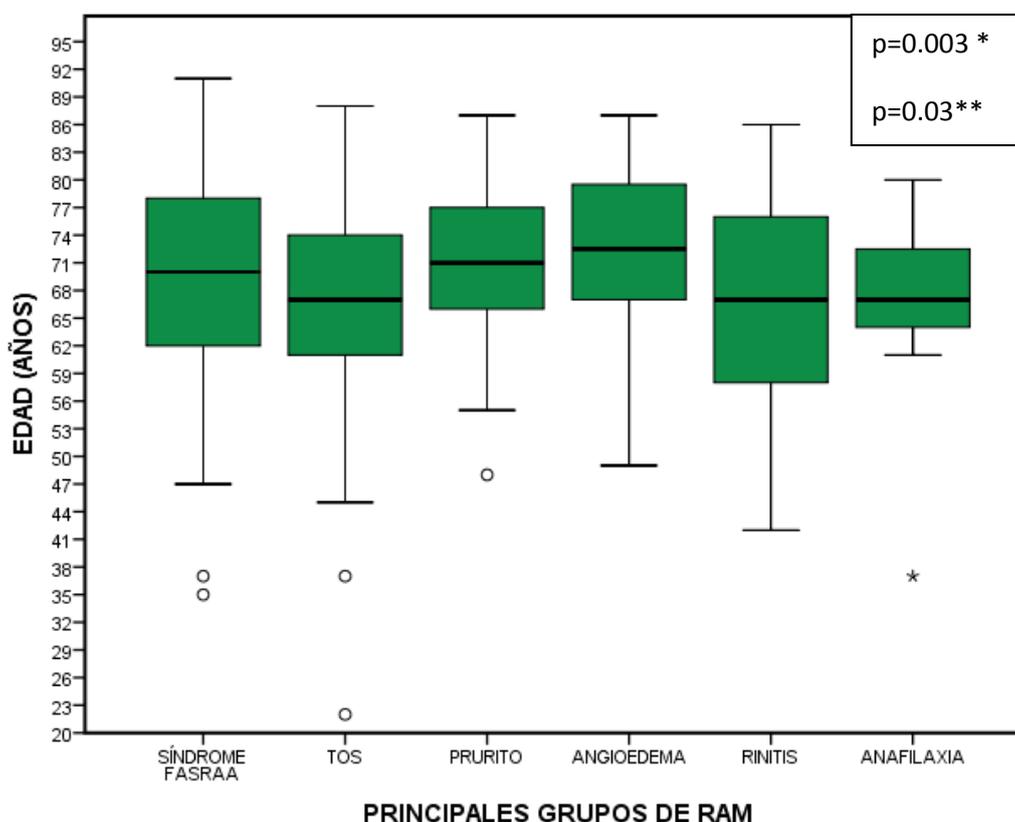
El estudio de la variable sexo en función de las diferentes sospechas de RAM agrupadas muestra diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ( $p=0.024$ ).

En la Tabla 4-19 se muestran los datos de riesgo de padecer una u otra sospecha de RAM en función del sexo.

**TABLA 4-19: RIESGO EN FUNCIÓN DEL SEXO**

Grupos de RAM	OR en mujeres/hombres	IC 95%
Síndrome FASRAA	1.39	0.81-2.37
Tos	1.59	0.84-3
Prurito	0.5	0.21-1.18
Angioedema	0.63	0.33-1.19
Rinitis	0.4	0.17-1.01
Anafilaxia	5.12	0.64-40.63

La media de edad de los pacientes con tos fue de  $66.11 \pm 11.94$  años frente a la de los pacientes con angioedema, que resultó  $73.00 \pm 9.51$  años; la diferencia de medias fue de 6.38 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.003$  IC 95%:2.22-10.55). La media de edad de los pacientes con síndrome inducido por FASRAA fue de  $68.56 \pm 11.31$  años frente a la de los pacientes con angioedema, que fue de  $73.00 \pm 9.51$  años; la diferencia de medias fue de 3.94 años, siendo estadísticamente significativa ( $p=0.03$  IC 95%:0.217-7.66). No hubo diferencias entre la media de edad de los pacientes del resto de los grupos. Ver Figura 4-9.



**Figura 4-9: Edad en los principales grupos de sospechas de RAM**

Estudiando la relación entre los diferentes grupos de RAM y la edad categorizada no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.423$ )

## 4.5 Características de los fármacos implicados

### 4.5.1 Fármacos implicados en las sucesivas RAM

En las figuras 4-10 a 4-14 se muestran los fármacos implicados y sus porcentajes en las distintas sospechas de RAM.

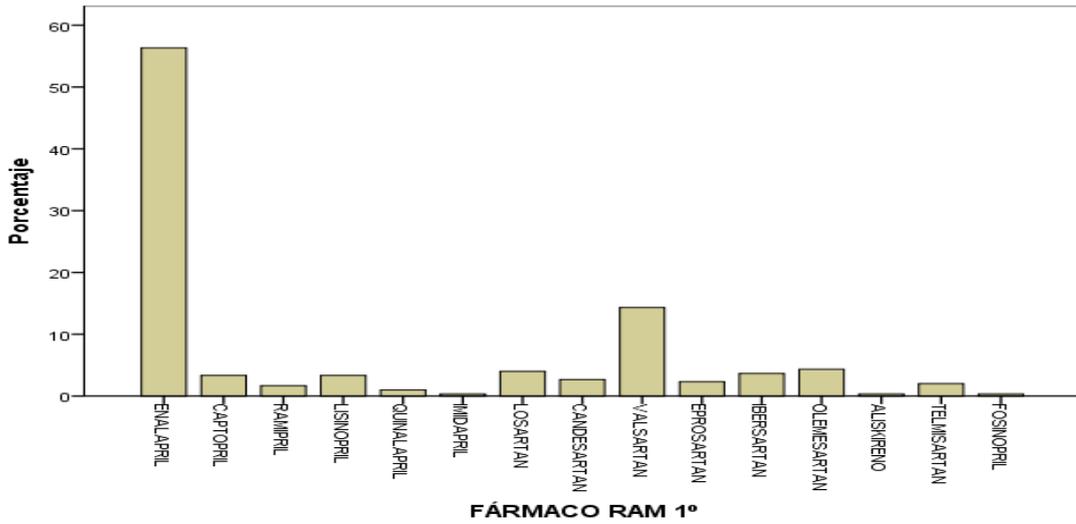


Figura 4-10: Fármacos sospechosos de causar la primera RAM

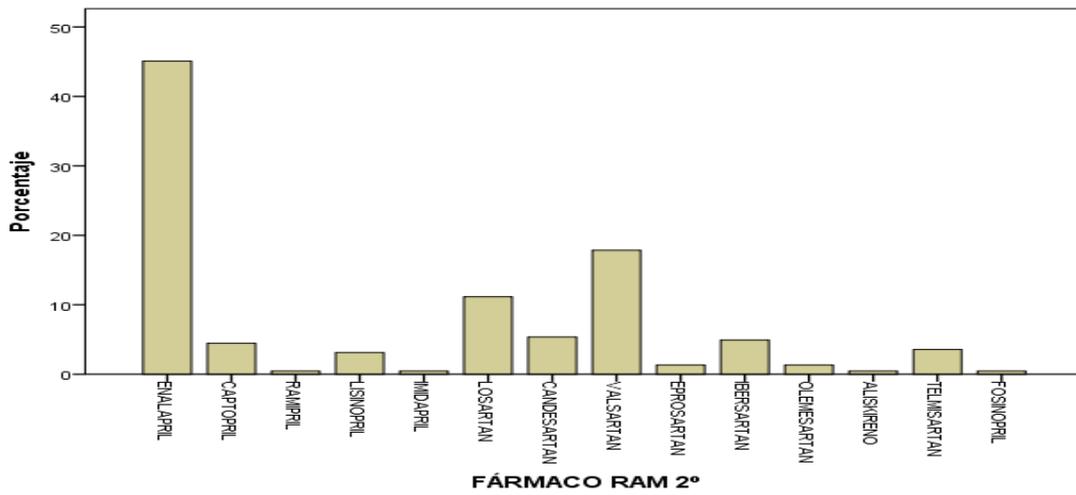


Figura 4-11: Fármacos sospechosos de causar la segunda RAM

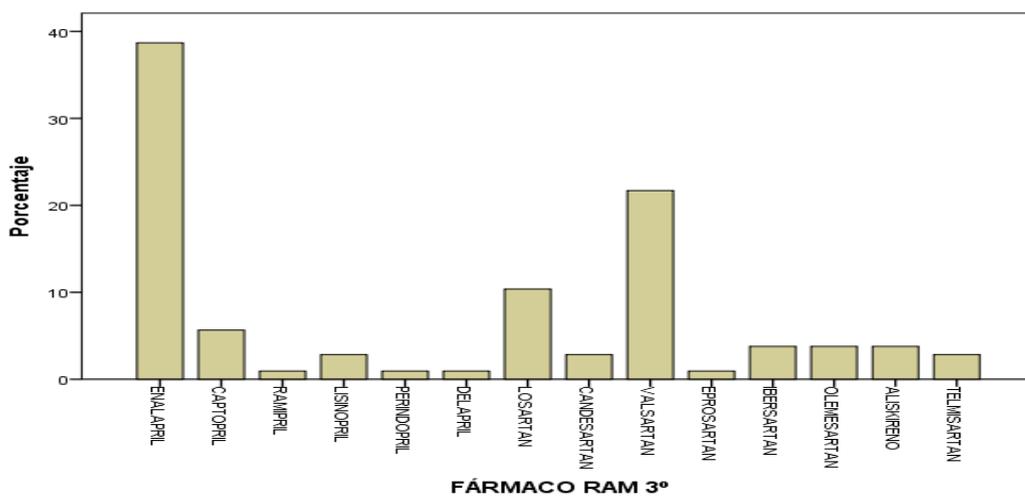


Figura 4-12: Fármacos sospechosos de causar la tercera RAM

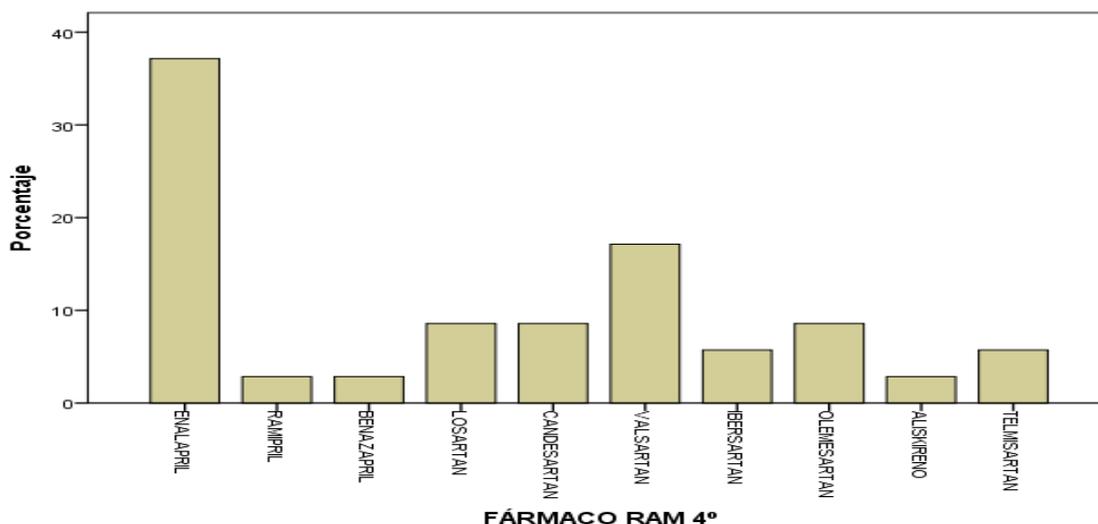


Figura 4-13: Fármacos sospechosos de causar la cuarta RAM

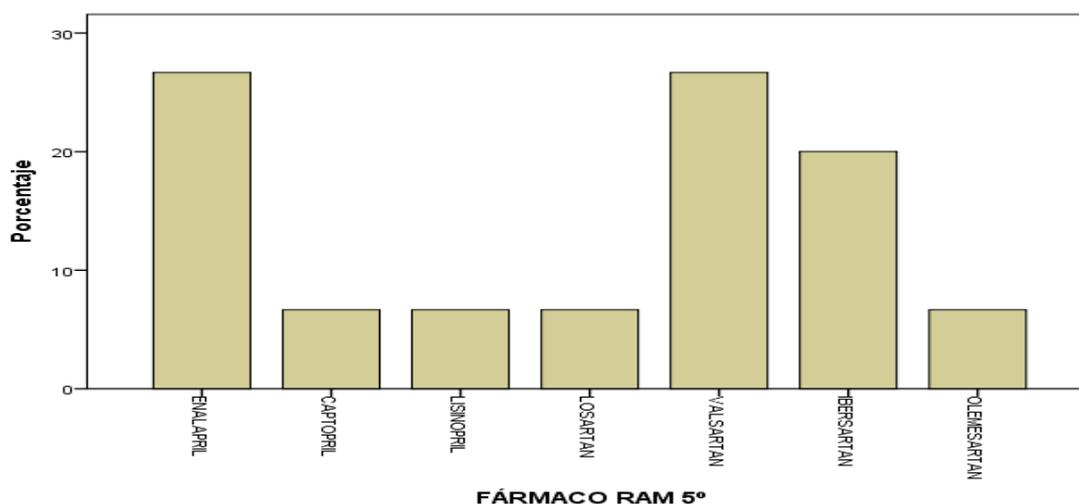


Figura 4-14: Fármacos sospechosos de causar la quinta RAM

#### 4.5.2 Grupos farmacológicos

Los fármacos implicados en las sospechas de RAM se estudiaron por sus grupos farmacológicos: IECA, ARA II e IDR, con los resultados indicados en la Tabla 4-20.

TABLA 4-20 GRUPOS FARMACOLÓGICOS IMPLICADOS EN LAS RAM

Grupo Farmacológico	Fármaco RAM 1º	Fármaco RAM 2º	Fármaco RAM 3º	Fármaco RAM 4º	Fármaco RAM 5º	TOTAL
IECA	199	121	53	15	6	394
ARA II	100	102	49	19	9	279
IDR	1	1	3	1	0	6
<b>Total</b>	300	224	105	35	15	679

El grupo farmacológico implicado con más frecuencia en las sospechas de RAM es el de los IECA, seguido de ARA II y de IDR.

En la Tabla 4-21 se muestran en detalle todas las sospechas de RAM inducidas por los fármacos pertenecientes al grupo de los IECAS; en la misma se detallan la secuencia de aparición en cada una de las RAM sucesivas.

TABLA 4-21: DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE LOS IECA EN LAS SUCESIVAS RAM.

Fármaco	RAM 1 <sup>a</sup>	RAM 2 <sup>a</sup>	RAM 3 <sup>a</sup>	RAM 4 <sup>a</sup>	RAM 5 <sup>a</sup>	TOTAL
Enalapril	169	101	41	13	4	328
Captopril	10	10	6	0	1	27
Ramipril	5	1	1	1	0	8
Lisinopril	10	7	3	0	1	21
Quinalapril	3	0	0	0	0	3
Imidapril	1	1	0	0	0	2
Fosinopril	1	1	0	0	0	2
Peridonpril	0	0	1	0	0	1
Delapril	0	0	1	0	0	1
Benzapril	0	0	0	1	0	1
<b>Total</b>	199	121	53	15	6	394

Como se representa en la Figura 4-15, el enalapril supone el 83% del total de las sospechas RAM causadas por IECA. Le siguen captopril y lisinopril que representan un 12% entre ambos.

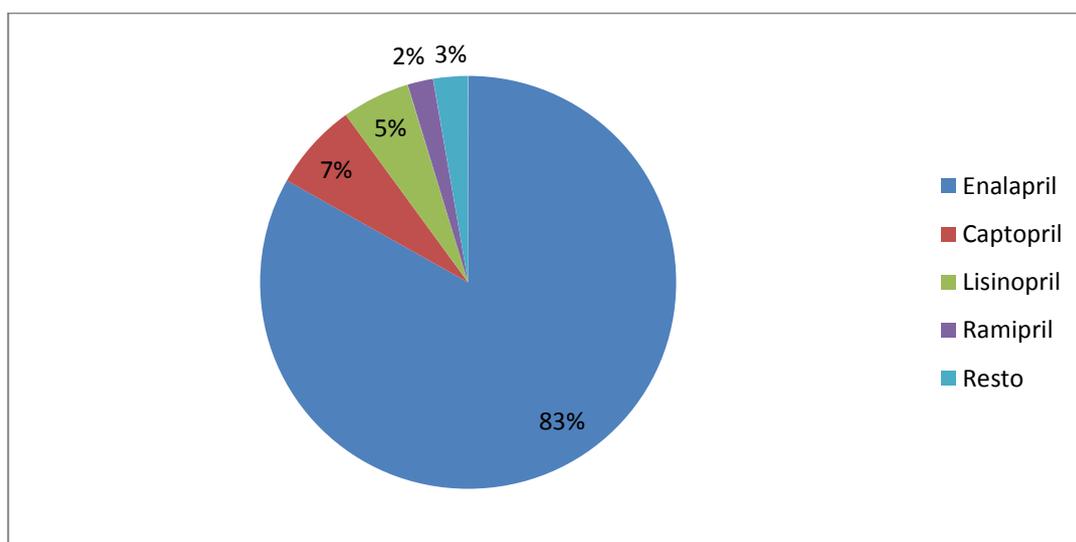


Figura 4-15: Porcentajes de los distintos IECA implicados en la serie de estudio

Los fármacos pertenecientes al grupo de los ARA II fueron sospechosos de causar un total de 279 RAM. En la Tabla 4-22 se muestran los fármacos y el número de sospechas de RAM causadas por los mismos. Valsartan es el fármaco que se

encuentra implicado en mayor número de sospechas de RAM dentro de los ARA II en esta serie y supone un 42% del total como se muestra en la Figura 4-16.

TABLA 4-22: DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE ARA II EN LAS SUCESIVAS RAM

Fármaco	RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	TOTAL
Valsartan	43	40	23	6	4	116
Losartan	12	25	11	3	1	52
Candesartan	8	12	3	3	0	26
Ibersartan	11	11	4	2	3	31
Eprosartan	7	3	1	0	0	11
Telmisartan	6	8	3	2	0	19
Olmesartan	13	3	4	3	1	22
<b>Total</b>	100	102	49	19	9	279

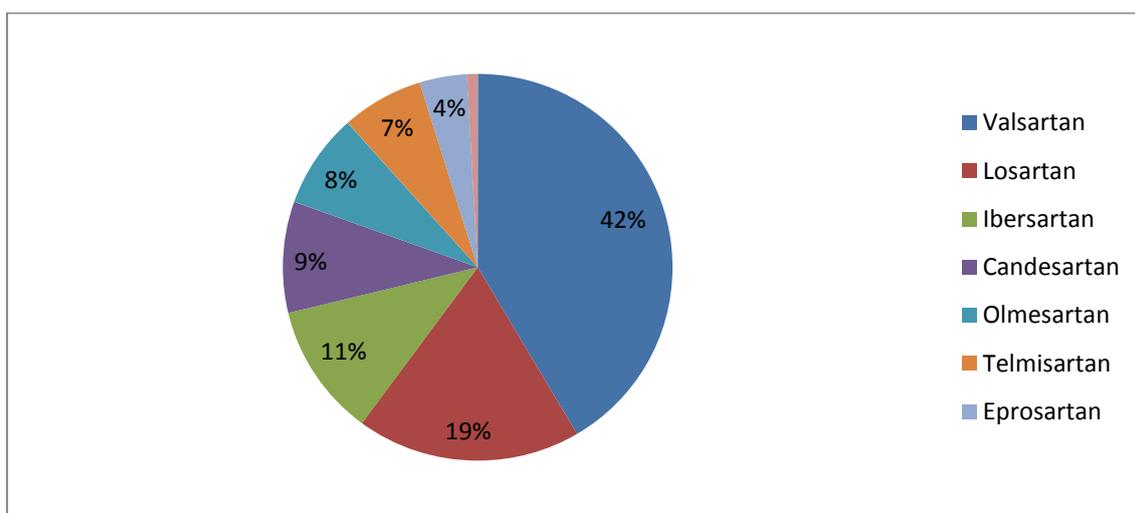


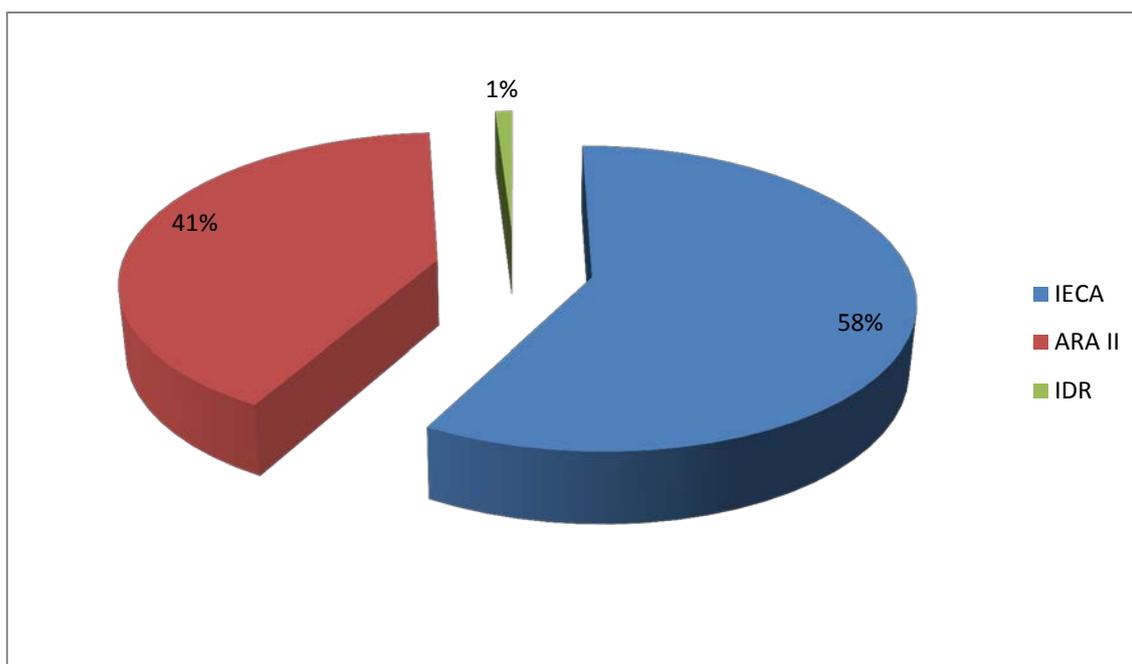
Figura 4-16: Porcentajes de los distintos ARA II implicados en la serie

En la Tabla 4-23 se muestra en detalle el número de veces que se sospecha que las RAM estén inducidas por el IDR aliskireno.

TABLA 4-23: RAM INDUCIDAS POR IDR ALISKIRENO

Fármaco	RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	TOTAL
Aliskireno	1	1	3	1	0	6

En la Figura 4-17 se visualiza el peso de cada uno de los grupos farmacológicos de la serie en estudio.



**Figura 4-17: Porcentajes de RAM causadas por los diferentes grupos farmacológicos.**

#### 4.5.3 Relación de los fármacos implicados con la edad

Al comparar el uso de enalapril (IECA más frecuentemente involucrado en las sospechas de RAM descritas en esta serie) con el del valsartan (ARA II más frecuentemente involucrado en las sospechas de RAM descritas en esta serie) en función de la edad categorizada ( $\leq 65$  años frente  $> 65$  años), encontramos que en el grupo de pacientes  $\leq 65$  años es más de 2.87 veces más frecuente encontrar una RAM relacionada con enalapril que con valsartan (OR=2.87; IC 95%:1.62-5.13).

Calculamos la diferencia de medianas de la edad (variable cuantitativa) en función del tratamiento con IECA o ARA II obteniendo una diferencia de medianas de 5 años en favor del grupo de pacientes en tratamiento con ARA II, con diferencias significativas ( $p=0.024$ ).

#### 4.5.4 Combinaciones de fármacos en las sucesivas sospechas de RAM

Dentro de los fármacos que causan un mayor número de sospechas de RAM (enalapril y valsartan) se ha observado que en las sucesivas RAM se producen por el mismo fármaco que causó la RAM precedente. En el caso de enalapril el 87% de las segundas RAM se produjeron por este fármaco, el 75% de las 3ª RAM, el 69% de las 4ª RAM y el 100% de las 5ª RAM. En el caso de valsartan durante la segunda RAM en el 51% de los casos el fármaco sospechoso fue este, el 56% en las 3ª RAM, el 66% de las 4ª RAM y el 50% de la 5ª RAM. En la Tabla 4-24 aparece destacado el número de RAM que se sospecha que estén producidas por el mismo fármaco que causó la RAM precedente.

TABLA 4-24: SUCESIVAS RAM EN LAS QUE SE EMPLEA EL MISMO FÁRMACO

RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª	
169	101	41	13	4	Enalapril
	88	34	9	4	Enalapril previo
43	40	23	6	4	Valsartan
	21	13	4	2	Valsartan previo

Cuando se valoran las sucesivas re-exposiciones a los FASRAA se describen los siguientes cambios terapéuticos entre los grupos (IECA, ARA II e IDR) que desencadenan nuevas sospechas de RAM. Ver Tabla 4-25.

TABLA 4-25 CAMBIOS TERAPÉUTICOS QUE PRODUCEN NUEVAS SOSPECHAS DE RAM

Grupo Farmacológico inicial	Grupo Farmacológico final	Total / %
IECA	IECA	172 / 45.4%
IECA	ARA II	75 / 20%
IECA	IDR	2 / 0.5%
ARA II	ARA II	104 / 27.4%
ARA II	IECA	22 / 5.8%
IDR	IDR	3 / 0.8%
ARA II	IDR	1 / 0.25%
		379 / 100%

## 4.6 Características temporales

### 4.6.1 Duración del tratamiento con los fármacos que producen la sospecha de RAM

Esta variable expresa el tiempo desde el inicio de tratamiento con FASRAA hasta la suspensión del tratamiento expresado en meses, al diagnosticarse una sospecha de RAM.

La mediana fue de 48 meses, con un máximo de 240 meses y un mínimo de 0.5 meses.

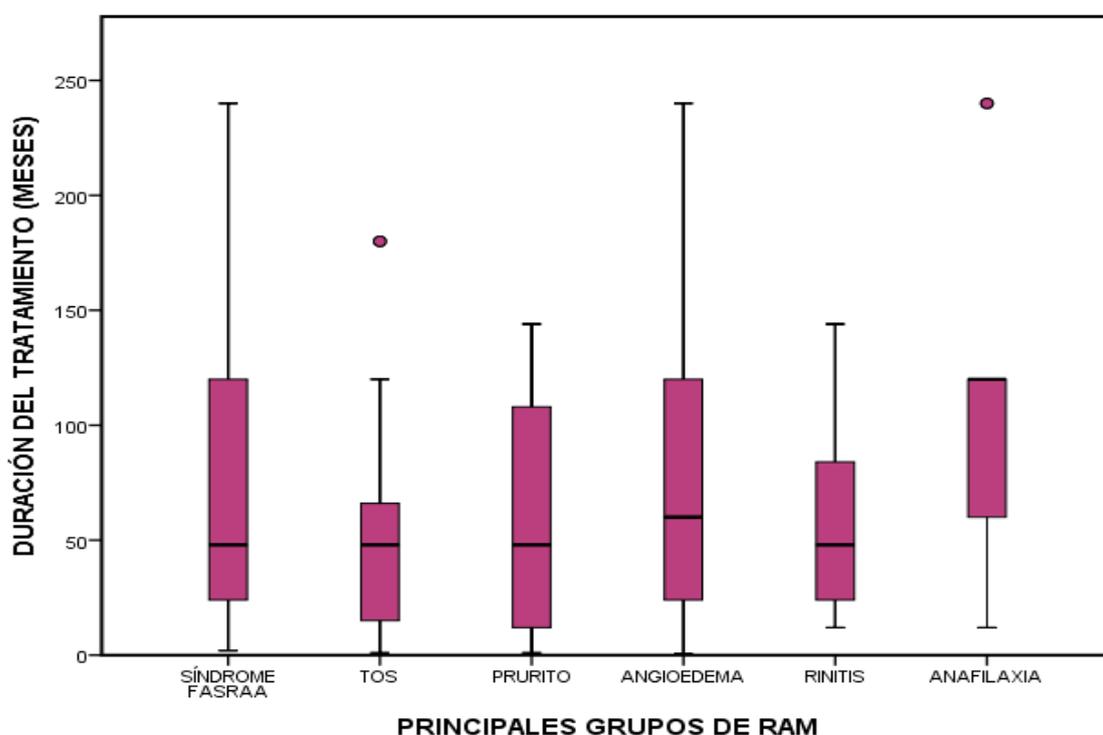
Un 25% de los pacientes había recibido tratamiento con los FASRAA menos de 24 meses, y otro 25% habían recibido tratamiento durante más de 120 meses.

Relacionando la duración del tratamiento con la edad de los pacientes encontramos correlación entre las mismas: hay una mayor duración del tratamiento a medida que aumenta la edad de los pacientes ( $p=0.0001$ ).

Al valorar la duración del tratamiento en función de la variable edad categorizada ( $\leq 65$  años y  $>65$  años), la diferencia de medianas fue de 24 meses siendo mayor en los pacientes  $>65$  años con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.016$ ).

También se estudió el tiempo de tratamiento en función del sexo de los pacientes, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas.

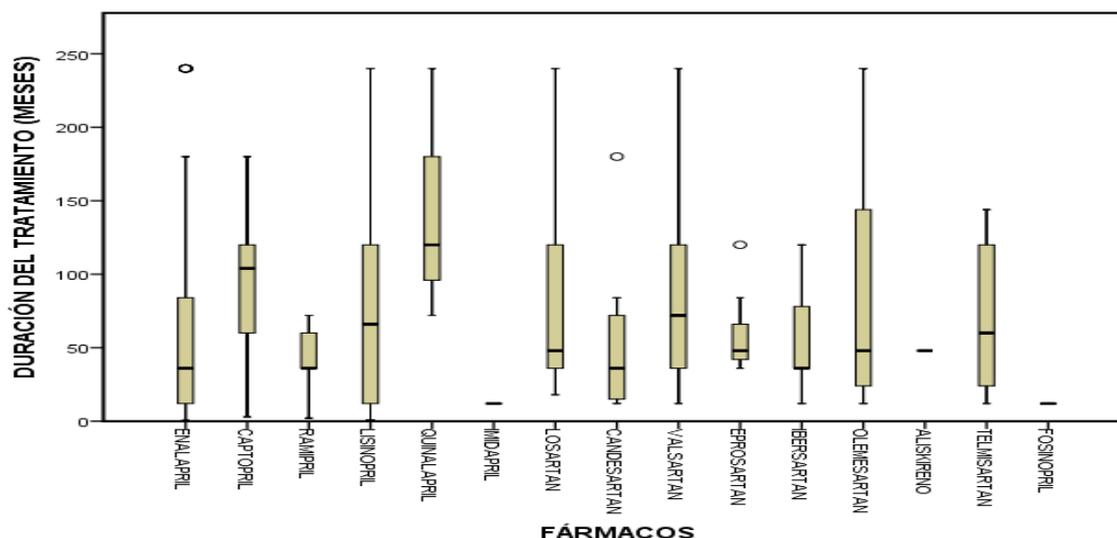
La duración del tratamiento se relacionó con los diferentes grupos de RAM sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Ver Figura 4-18.



**Figura 4-18: Duración del tratamiento en los diferentes grupos de RAM**

Estudiando la relación entre la duración del tratamiento para cada uno de los fármacos implicados ante la sospecha de la primera RAM encontramos datos muy variados como muestra la Figura 4-19.

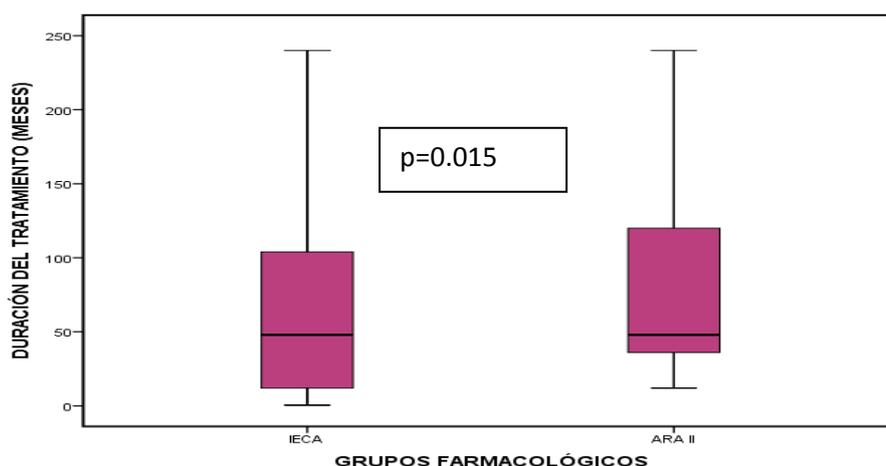
La duración del tratamiento con quinalapril es la mayor y las menores duraciones se obtienen en el caso de fosinopril e imidapril. Si bien debemos tener en cuenta que el número de pacientes en tratamiento con cada uno de estos fármacos varía. Por ejemplo, recibían tratamiento con enalapril  $n=169$  pacientes y con quinalapril  $n= 3$ , lo que hace que los datos no sean comparables. En el caso de aliskireno solo hay un caso, en el que la duración media del tratamiento es de 48 meses.



**Figura 4-19: Tiempo de duración del tratamiento para cada uno de los fármacos sospechosos de causar la primera RAM**

La distribución de la duración del tratamiento entre los distintos tipos de fármacos implicados en las sospechas de RAM no presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.124$ ). Si bien, como comentamos con anterioridad los grupos a comparar son de tamaño muy diferente, no comparables.

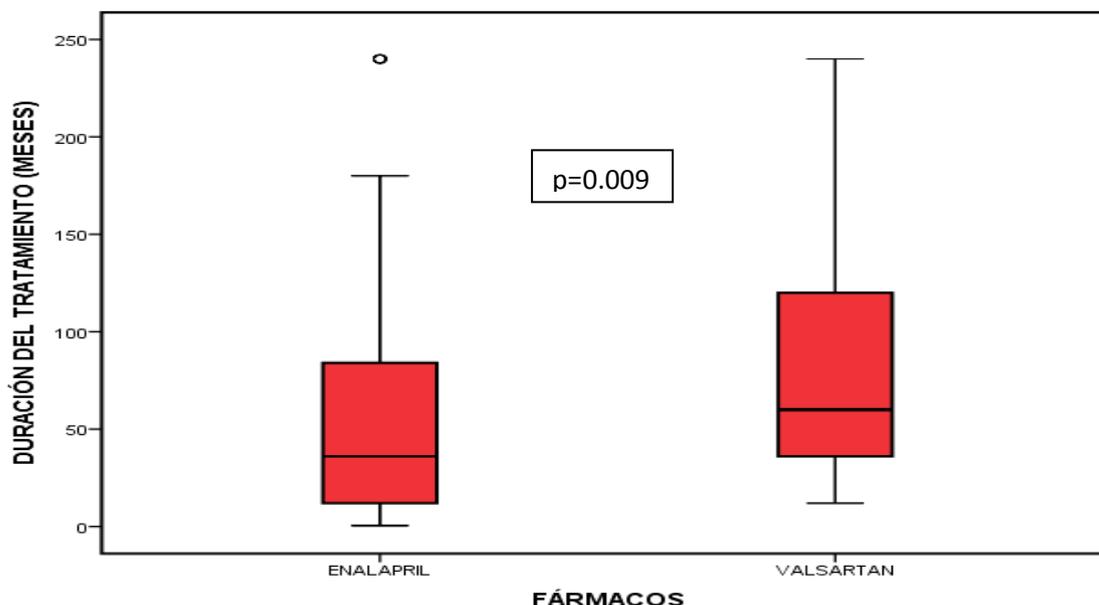
Considerando el conjunto de los pacientes en tratamiento con IECA  $n=199$  y el de los que reciben tratamiento con ARA II  $n=100$ , la duración del tratamiento en los diferentes grupos farmacológicos muestra diferencias estadísticamente significativas en favor del grupo de los ARA II con una mayor duración de tratamiento ( $p=0.015$ ). La diferencia de medias fue de 14.41 meses con IC 95%:0.28-28.54. Se muestra en la Figura 4-20.



**Figura 4-20: Duración del tratamiento en los grupos farmacológicos**

Al comparar la duración del tratamiento entre el grupo de pacientes con RAM asociadas a enalapril y valsartan también aparecen diferencias significativas en favor del grupo de pacientes en tratamiento con valsartan, en los que la duración del

tratamiento es mayor ( $p=0.009$ ). La diferencia de medias fue de 27.88 meses con IC 95%: 8.52-47.24. Se muestra en la Figura 4-21.



**Figura 4-21: Duración del tratamiento en los fármacos enalapril y valsartan**

#### 4.6.2 Tiempo de latencia de la RAM

Se define tiempo de latencia como el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la sospecha de RAM, medido en meses.

La mediana del tiempo de latencia de las RAM fue de 18 meses, con un mínimo de 0.3 meses y un máximo de 200 meses. En un 10% de los casos el tiempo de latencia era superior a 100 meses.

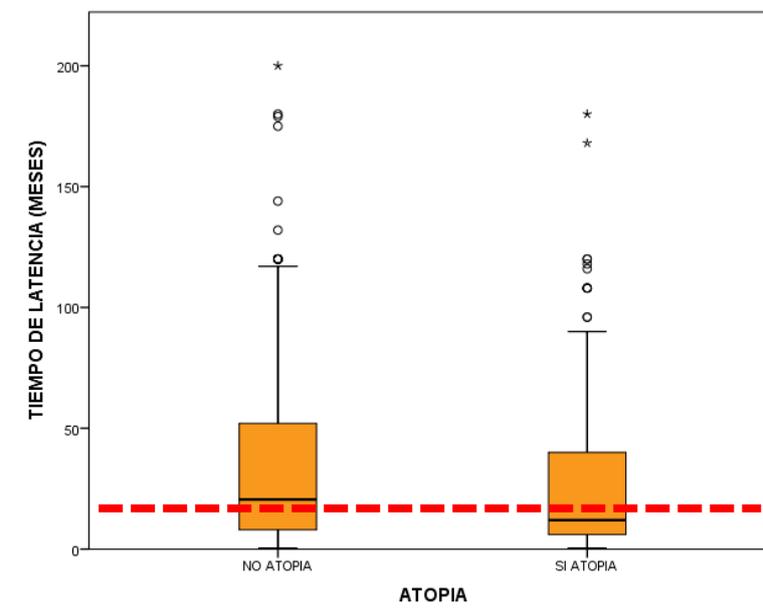
Se encuentra una correlación positiva significativa a medida que aumenta la edad de los pacientes aumenta el tiempo de latencia de la RAM ( $p=0.01$ ).

Relacionado el tiempo de latencia con la edad de los pacientes categoriza ( $\leq 65$  años,  $>65$  años) encontramos diferencias estadísticamente significativas en favor del grupo de mayores de 65 años ( $p=0.049$ ). La diferencia de medias fue de 10.07 meses con IC95%:0.4-19.75.

Relacionando el tiempo de duración del tratamiento con el tiempo de latencia de la sospecha de RAM encontramos una correlación positiva significativa, a mayor duración del tratamiento mayor es el tiempo de latencia ( $p=0.001$ ).

Estudiando la relación entre el tiempo de latencia de la RAM y el sexo de los pacientes que padecen la sospecha de RAM no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de hombres y mujeres ( $p=0.693$ ). La diferencia de medianas del tiempo de latencia en función del sexo fue de 4 meses, no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p=0.778$ ).

Observando la relación entre el tiempo de latencia y la atopia de los pacientes que padecen las sospechas de RAM no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con atopia y los que no la tenían ( $p=0.249$ ). La diferencia de medianas de 7.5 meses no muestra diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.233$ ). Los datos se muestran en la Figura 4-22.



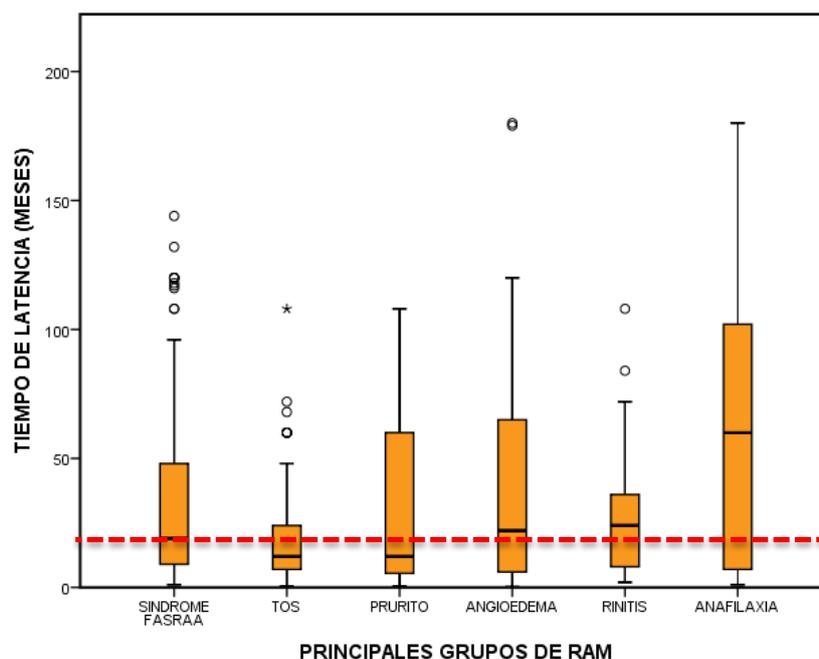
**Figura 4-22: Tiempo de latencia en función de padecer atopia.**

En este estudio aparece correlación positiva significativa entre el número de visitas a urgencias y el tiempo de latencia de la RAM ( $p=0.01$ ), pero no aparece correlación entre el tiempo de latencia y el número de ingresos, niveles de IgE total o de ECP.

Las sospechas de RAM con tiempos de latencia más cortos ( $< 1$  mes) fueron el angioedema de lengua, la tos, la urticaria y el prurito.

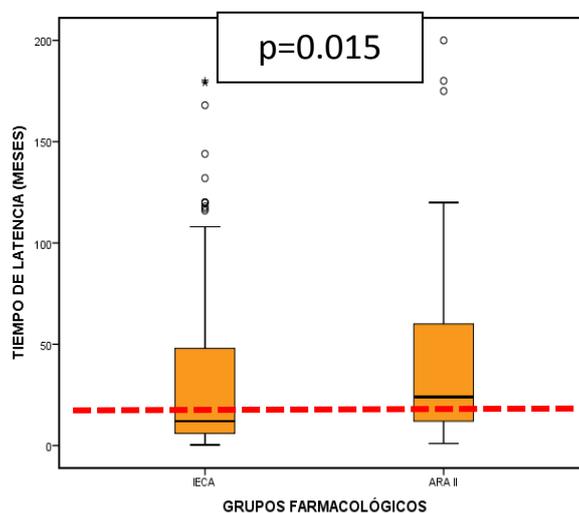
Las sospechas de RAM de tiempo de latencia más largos ( $> 180$  meses) fueron la púrpura, el angioedema facial y la anafilaxia. Podemos observar como el angioedema de diferentes localizaciones aparece con tiempos de latencia muy variados.

Las medianas del tiempo de latencia para cada uno de los grupos principales de RAM se muestran en la Figura 4-23. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la duración del tiempo de latencia de cada uno de los tipos principales de RAM ( $p=0.309$ ). Se puede observar como la mediana de la latencia de la sospecha de RAM anafilaxia es mayor que en el resto de las RAM, si bien el grupo es muy pequeño.



**Figura 4-23: Tiempo de latencia en función del tipo de RAM**

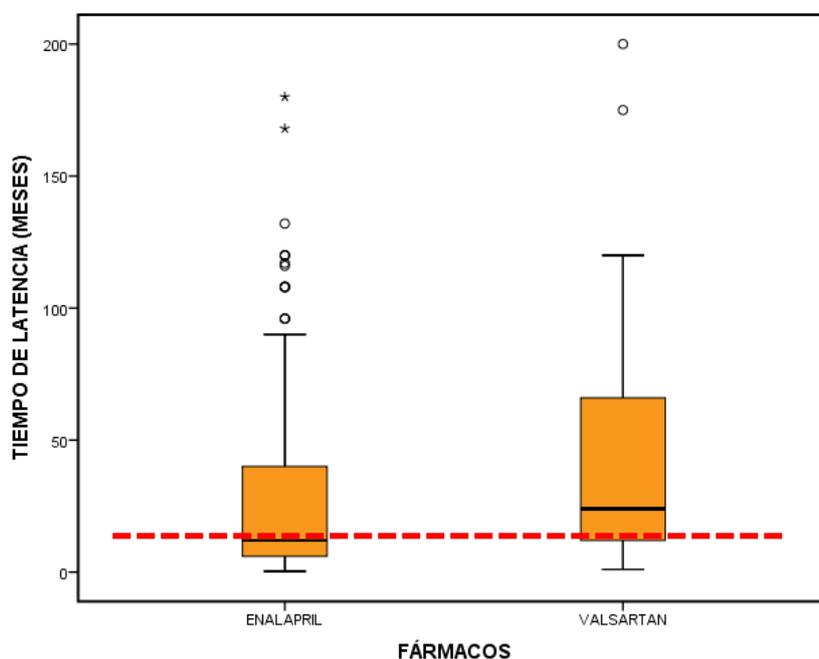
Estudiando la relación entre el tiempo de latencia de las sospecha de RAM producidas por IECA y ARA II encontramos diferencias estadísticamente significativas, con un mayor tiempo de latencia en el grupo de pacientes con sospecha de RAM y en tratamiento con ARA II ( $p=0.015$ ). La diferencia de medianas fue de 12 meses estas diferencias fueron significativas ( $p=0.037$ ). Ver Figura 4-24.



**Figura 4-24: Tiempo de latencia en los diferentes grupos farmacológicos IECA y ARA II**

Al comparar los tiempos de latencia entre enalapril (IECA más frecuentemente implicado sospechoso de causar RAM) y valsartan (ARA II más frecuentemente

sospechoso de causar RAM) se puede observar una mediana superior en favor del grupo en tratamiento con valsartan, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos ( $p=0.068$ ). La diferencia de medias fue de 13.15 meses con IC 95%:0.005-26.29. En la Figura 4-25 se pueden apreciar estas diferencias.



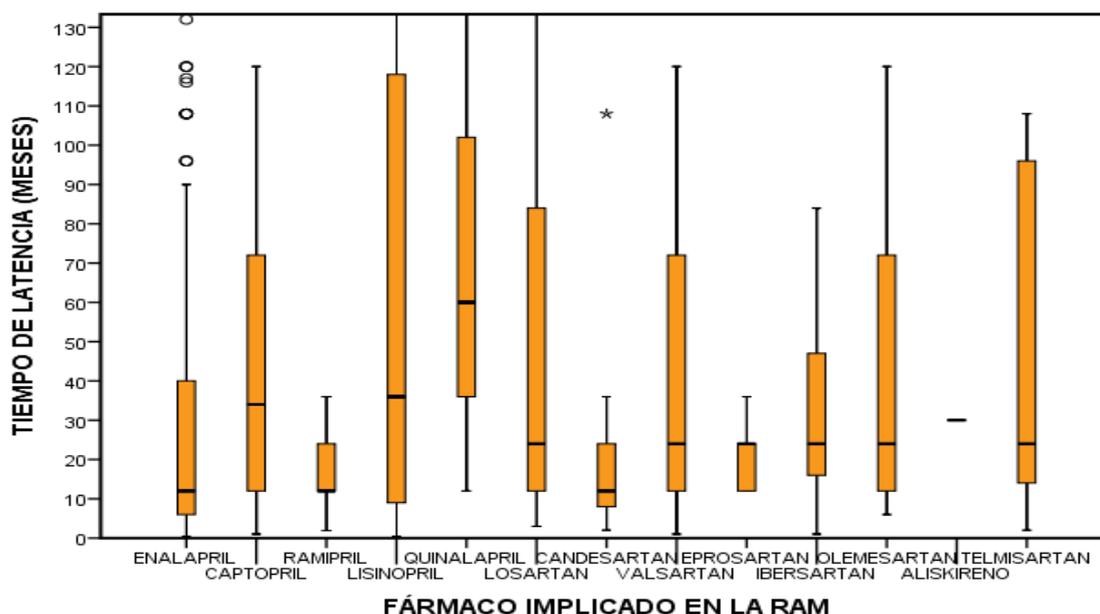
**Figura 4-25: Tiempo de latencia para enalapril y valsartan**

Estudiando el tiempo de latencia de la RAM en relación con el fármaco que la produce encontramos los datos que se muestran en la Tabla 4-26. Estos datos tienen la limitación del tamaño muestral que para algunos fármacos es muy pequeño.

**TABLA 4-26: MEDIANA DEL TIEMPO DE LATENCIA EN MESES PARA LOS DIFERENTES FÁRMACOS**

FÁRMACO	n casos	Mediana del tiempo de latencia de RAM (meses)
Enalapril	169	12
Captopril	10	34
Lisinopril	10	36
Ramipril	5	12
Quinalapril	3	60
Fosinopril	1	-
Imidapril	1	-
Losartan	12	24
Candesartan	8	12
Valsartan	43	24
Eprosartan	7	24
Ibersartan	11	24
Olmesartan	13	24
Telmisartan	6	24
Aliskireno	1	-

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de latencia de los diferentes fármacos ( $p=0.172$ ). Ver Figura 4-26.



**Figura 4-26: Tiempo de latencia para cada uno de los fármacos implicados en la RAM**

#### 4.6.3 Duración de las RAM

Esta variable se define como el tiempo que el paciente sufre los efectos de la RAM hasta su desaparición tras la retirada del fármaco sospechoso de ser inductor de la misma.

La mediana de duración de la primera RAM ( $n=300$ ) es de 24 meses con un mínimo de 0.1 y un máximo de 120 meses.

En la distribución encontramos un 25 por ciento de las RAM con una duración igual o inferior a 10 meses y un 25 por ciento con una duración igual o superior a 48 meses.

La segunda RAM registrada en un total de 224 pacientes tiene una mediana de 12 meses, con un mínimo de 0.2 y un máximo de 100 meses.

La tercera RAM registrada en un total de 106 pacientes tiene una mediana de 10 meses, con un valor mínimo de 1 mes y un máximo de 60 meses.

La mediana de la cuarta RAM registrada en un total de 35 pacientes tiene una mediana de 7 meses, con un valor máximo de 48 meses y un mínimo de 0.5 meses.

La mediana de la quinta RAM registrada en 15 pacientes tiene una mediana de 8, con un valor máximo de 36 meses y un mínimo de 0.5 meses.

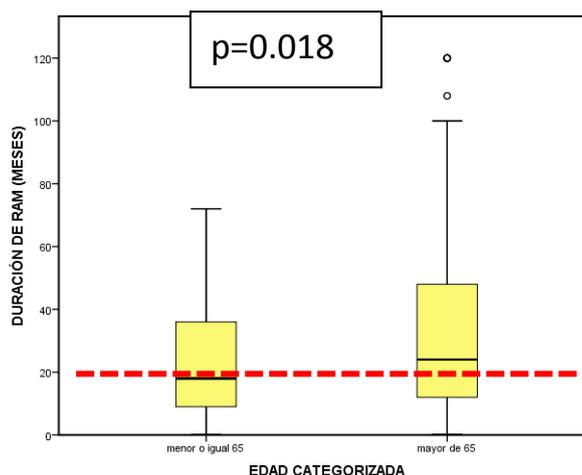
En la Tabla 4-27 se recogen estos resultados. La duración media de la segunda RAM fue un 40% inferior a la primera RAM, la tercera RAM un 50% inferior con respecto a la primera. La cuarta RAM un 65% inferior a la primera y la quinta RAM un 74% inferior a la primera RAM. Lo mismo ocurre al calcular la disminución del porcentaje de duración de la RAM con las medianas (50%, 60%, 70%, 70% inferiores respectivamente).

TABLA 4-27: RESUMEN DE DATOS SOBRE LA DURACIÓN DE LAS SUCESIVAS RAM EN LA SERIE DE CASOS EN ESTUDIO (MESES)

	RAM 1ª	RAM 2ª	RAM 3ª	RAM 4ª	RAM 5ª
Media	31.89	19.15	15.01	11.45	8.63
Mediana	24	12	10	7	8
Máximo	120	100	60	48	36
Mínimo	0.1	0.2	1	0.5	0.5
n	300	224	105	35	15

Al relacionar la duración de la RAM con la edad de los pacientes de esta serie encontramos una correlación positiva al aumentar la edad de los pacientes aumenta el tiempo de duración de la misma ( $p=0.001$ ).

Al valorar la duración de la sospecha de RAM en función de la edad categorizada encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas en la duración de la sospecha de RAM siendo esta mayor en el grupo de pacientes mayor de 65 años frente al grupo de los menores o iguales a 65 años ( $p=0.005$ ). La diferencia de medianas es de 6 meses, a favor del grupo de mayor edad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.018$ ). Ver Figura 4-27.



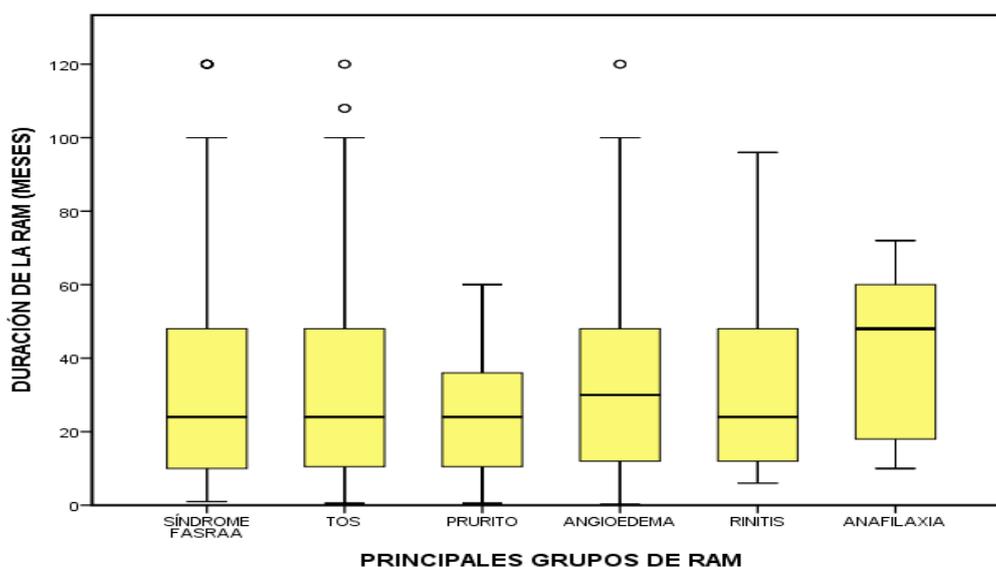
**Figura 4-27: Duración de la sospecha de RAM en función de la edad categorizada**

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la duración de la RAM en función del sexo ( $p=0.957$ ).

Estableciendo la relación entre la duración de la RAM y la atopía que presentan los pacientes que padecen la sospecha de RAM encontramos que la duración de la RAM es mayor en los pacientes no atópicos frente a los atópicos con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.048$ ). La diferencia de medias fue de 8.93 meses con IC 95%: 1.77-16.10.

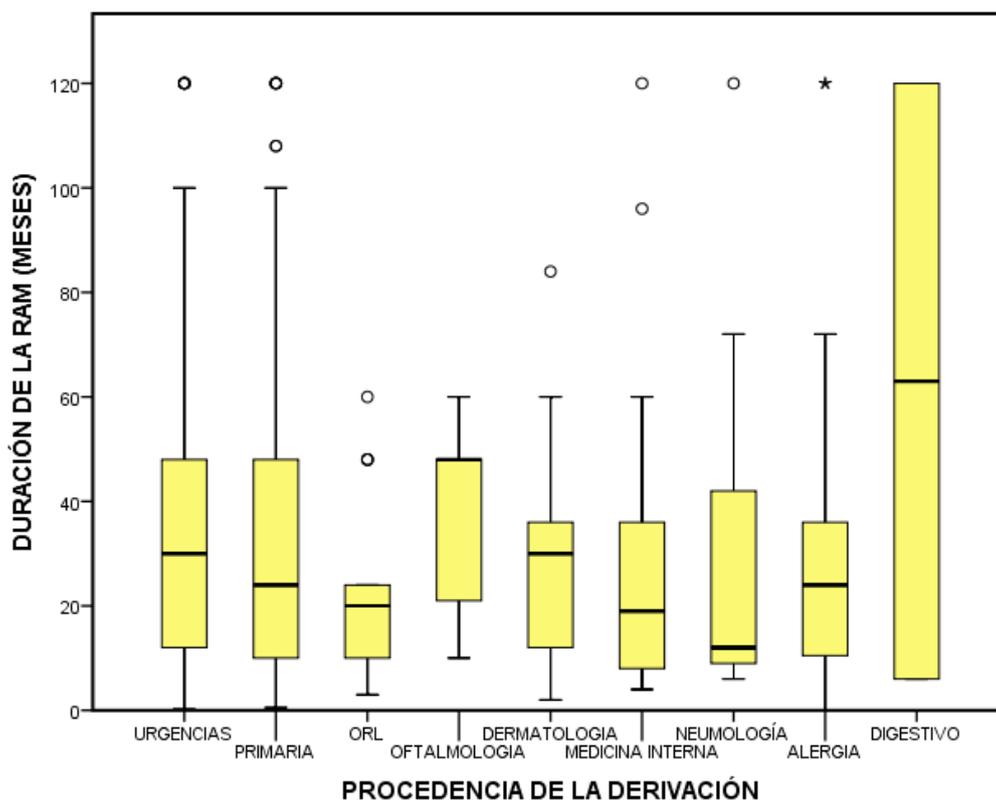
Encontramos correlación significativa positiva ( $p<0.05$ ) entre la duración de la RAM y la duración total del tratamiento, entre la duración de la RAM y el tiempo de latencia de la misma, la duración de la RAM y el número de visitas a urgencias, entre el número de ingresos hospitalarios y la duración de la RAM. A mayor duración del tratamiento mayor duración de la sospecha de RAM ( $p=0.0001$ ). A mayor tiempo de latencia mayor duración de la sospecha de RAM ( $p=0.0001$ ). A mayor duración de la sospecha de RAM mayor número de visitas a urgencias ( $p=0.0001$ ). A mayor duración de la sospecha de RAM mayor número de ingresos hospitalarios ( $p=0.05$ ).

La mediana de la duración de las RAM en los grupos principales de reacciones adversas se muestra en la Figura 4-28. Siendo inferior en los pacientes del grupo que padece prurito y en el de rinitis. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de RAM y la duración de estas ( $p=0.392$ ). Aunque parece mayor en el grupo de anafilaxia.



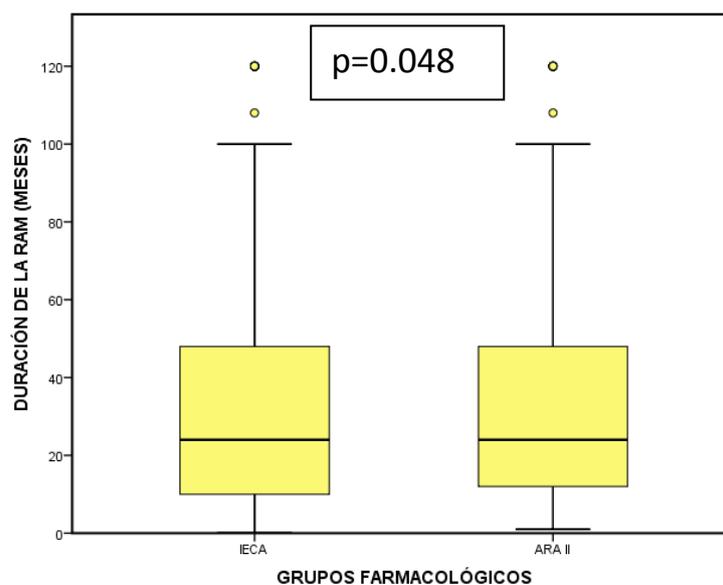
**Figura 4-28: Duración de las RAM en los principales grupos**

La duración de la sospecha de RAM se relaciona en la Figura 4-29 con los diferentes servicios de procedencia. Los servicios de Dermatología y Gastroenterología remiten a los pacientes con duración de la RAM más elevada. Los pacientes que proceden de los servicios de Otorrinolaringología, Neumología y Alergología tienen duraciones de las RAM más cortas. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.621$ ).



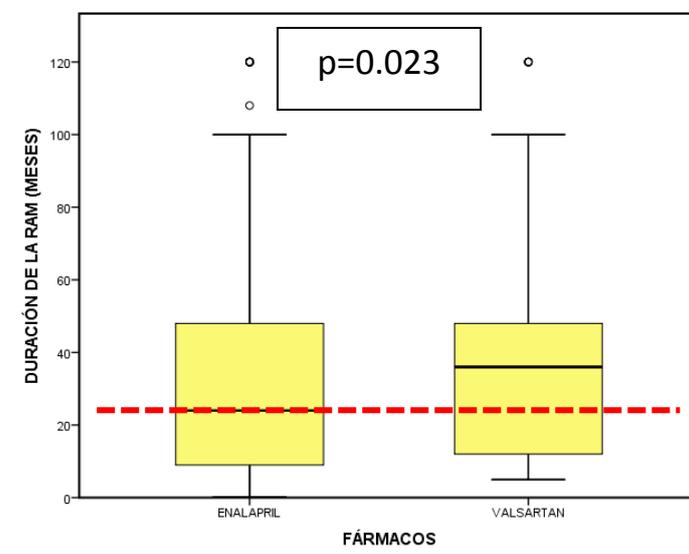
**Figura 4-29: Duración de la RAM según los servicios de procedencia**

La duración de las sospechas de RAM en el grupo de pacientes en tratamiento con IECA es menor que la duración de la sospecha de RAM asociadas al grupo de ARA II ( $p=0.048$ ). La diferencia de medias fue 5.54 meses con IC 95%:1.6-12.74. Ver Figura 4-30.



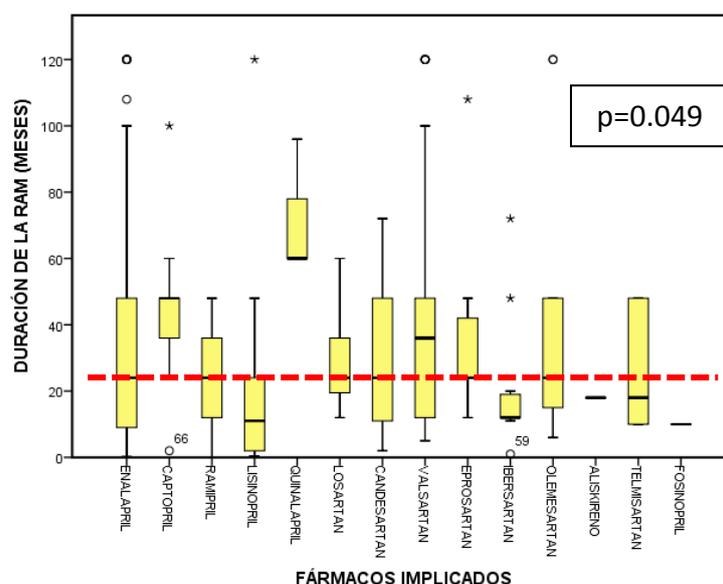
**Figura 4-30: Duración de la RAM en función del grupo farmacológico**

Al comparar la duración de las sospechas de RAM causadas por enalapril y valsartan encontramos diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la duración de las RAM producidas por valsartan ( $p=0.023$ ). La diferencia de medias fue de 12.75 meses con IC 95%: 2.57-22.94. Ver Figura 4-31.



**Figura 4-31: Duración de la RAM en función del fármaco enalapril y valsartan**

Estudiando la duración media de la RAM según el fármaco causante la duración media es mayor en el caso de quinalapril y captopril. Resultan con una duración menor en el caso de imidapril y fosinopril. En la Figura 4-32 se muestra la mediana de la duración de la sospecha de RAM para cada uno de los fármacos implicados en las mismas. Estos datos tienen una limitación como se comentó con anterioridad del tamaño muestral pequeño para algunos fármacos. Existen diferencias significativas entre la duración de las RAM según el fármaco implicado ( $p=0.049$ ).



**Figura 4-32: Duración de la sospecha de RAM en función del fármaco implicado**

## 4.7 Pruebas complementarias

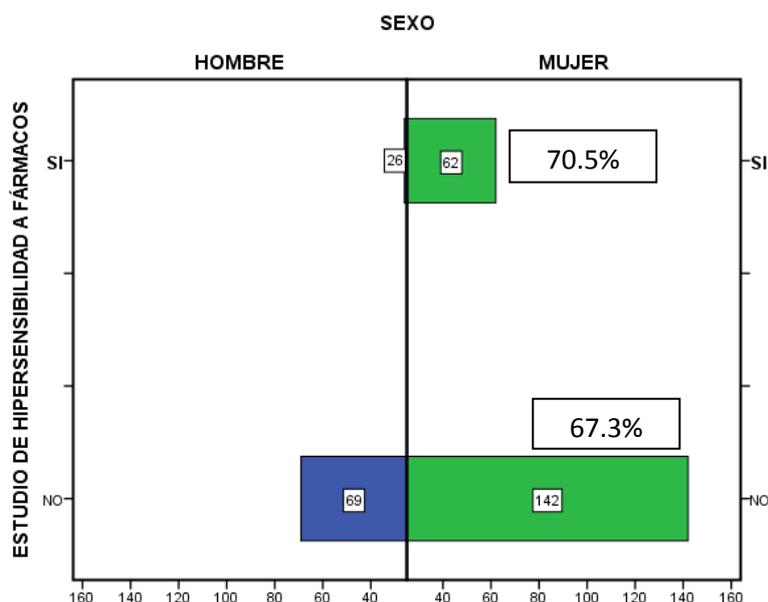
### 4.7.1 Pruebas *In Vivo*

#### Diagnóstico de sospecha de hipersensibilidad a fármacos

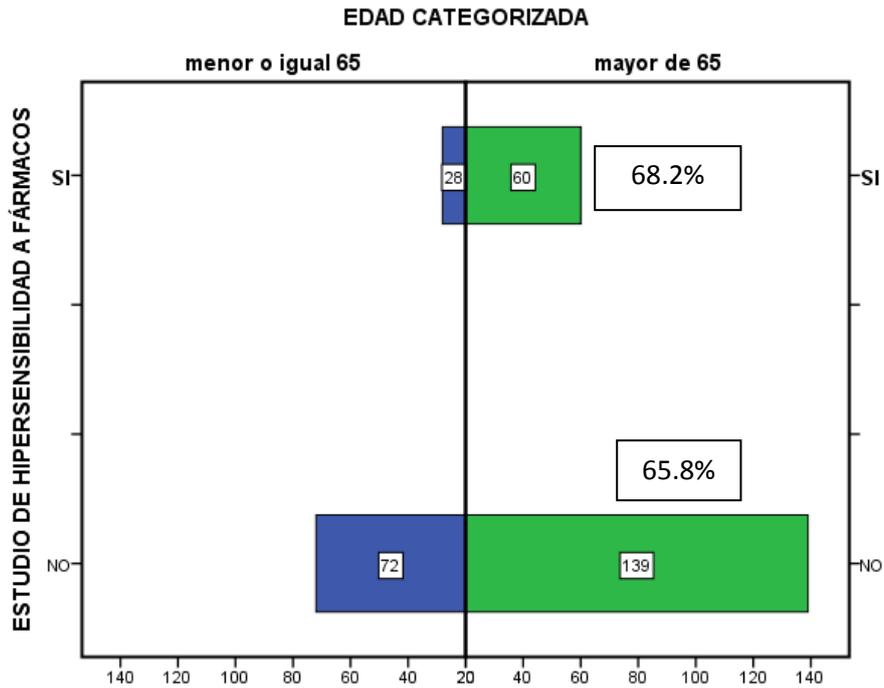
Ochenta y ocho pacientes de los trescientos (29.4%) que componen la serie han sido sometidos a estudio de hipersensibilidad mediante pruebas de provocación oral controlada con medicamentos distintos a los FASRAA. La sintomatología inducida por la sospecha de RAM se produjo en el momento que estos pacientes recibían tratamiento con otros fármacos (AINE, antibiótico, contrastes radiológicos e inmunoterapia). El estudio negativo descarta hipersensibilidad frente a estos fármacos que los pacientes toleran una vez retirado el FASRAA.

La media de edad de los pacientes que habían sido sometidos a estudio de hipersensibilidad a fármacos fue de  $68.26 \pm 10.89$  años, la media de edad de los pacientes que no habían sido sometidos a este tipo de estudio fue de  $68.45 \pm 11.67$  años. No existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos con respecto a la edad ( $p=0.89$ ; IC95%:-2.67-3.04).

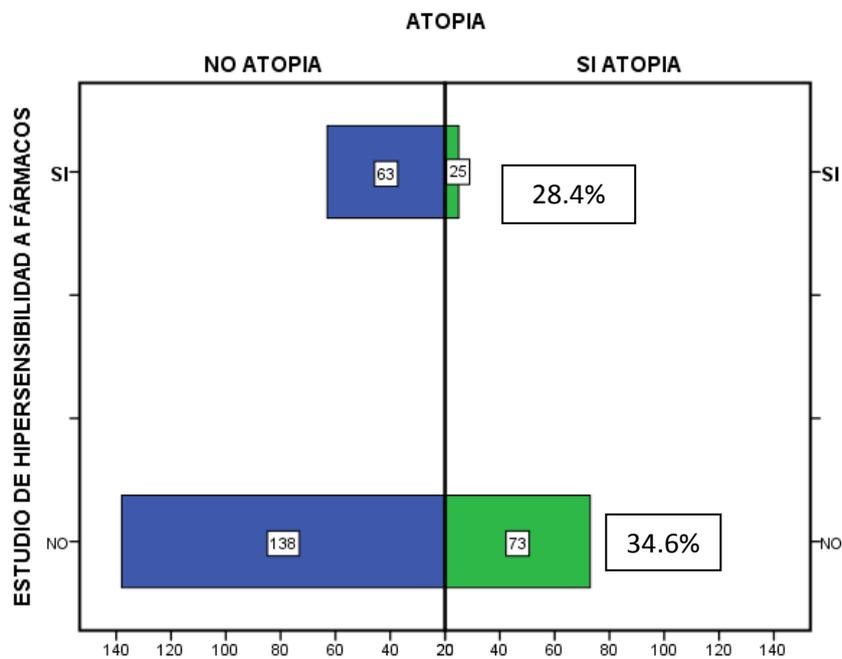
La distribución por sexo, grupo de edad y atopía de los pacientes con estudio por sospecha de hipersensibilidad a fármacos se muestra en las Figuras 4-33, 4-34 y 4-35. No obteniendo diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 4-33: Distribución por sexo de los pacientes con antecedente de estudio de hipersensibilidad a medicamentos**



**Figura 4-34: Distribución por grupos de edad de los pacientes sometidos a estudio de alergia a medicamentos**



**Figura 4-35: Distribución en función de presentar atopia de los pacientes sometidos a estudio de hipersensibilidad a fármacos**

### Test cutáneos

En cutirreacción con batería estándar de alérgenos positivos se muestran en la Tabla 4-28. El 69% de los pacientes atópicos presentaban positividad a más de un alérgeno.

TABLA 4-28: TEST CUTÁNEOS POSITIVOS

	Pólenes	Ácaros del Polvo	Hongos	Epitelios	Anisakis simplex	Otros
Pacientes n	37	5	5	23	88	10

En cutirreacción en intradermorreacción con fármacos implicados en las RAM: negativos en el 100 % de los pacientes.

### Pruebas epicutáneas

Con batería estándar. True Test positivos se muestran en la Tabla 4-29.

TABLA 4-29 PRUEBAS EPICUTÁNEAS POSITIVAS

	Níquel	Formaldehido	Parafenilendiamina	Cromo
Pacientes n	15	5	4	3

Las pruebas epicutáneas con los fármacos implicados en las sospechas de RAM fueron negativas en el 100% de los pacientes.

## 4.7.2 Pruebas *In Vitro*

### Inmunoglobulina E total

Dentro del estudio alergológico al que sometió a estos pacientes se midió la IgE total sérica. El valor medio de la misma fue de  $151.64 \pm 340.70$  kU/l con una mediana de 55.5 kU/l y una moda de 123 kU/l. Un rango de 4106 kU/l con un mínimo de 2 y un máximo de 4108 kU/l.

El intervalo intercuartil: 23-127kU/l y el percentil 90: 290kU/l. En la Figura 4-36 se muestra la frecuencia de distribución de los valores de la IgE total sérica de los 300 pacientes que componen la serie de este estudio.

Al relacionar las variables de atopia e IgE sérica total encontramos que los niveles de IgE sérica de los pacientes atópicos son superiores con respecto a los no atópicos con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0001$ ). La diferencia de medianas es de 58 kU/l ( $p=0.0001$ ). Los datos aparecen representados en la Figura 4-37.

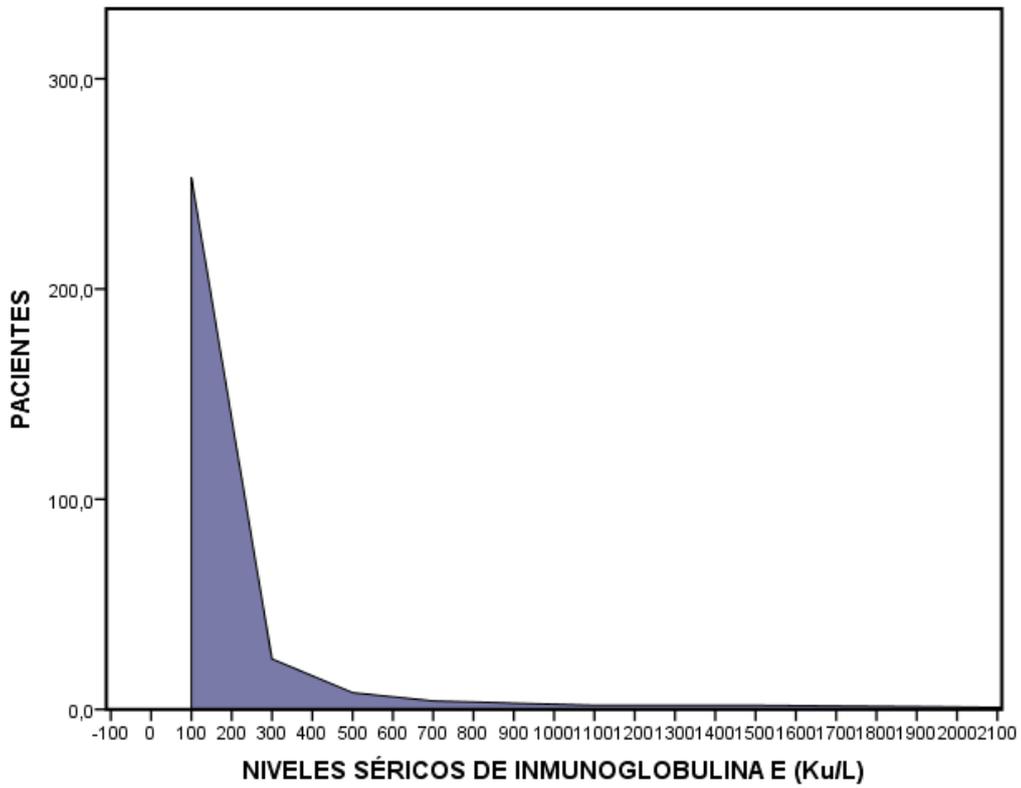


Figura 4-36: Frecuencia de distribución de los valores la IgE sérica total

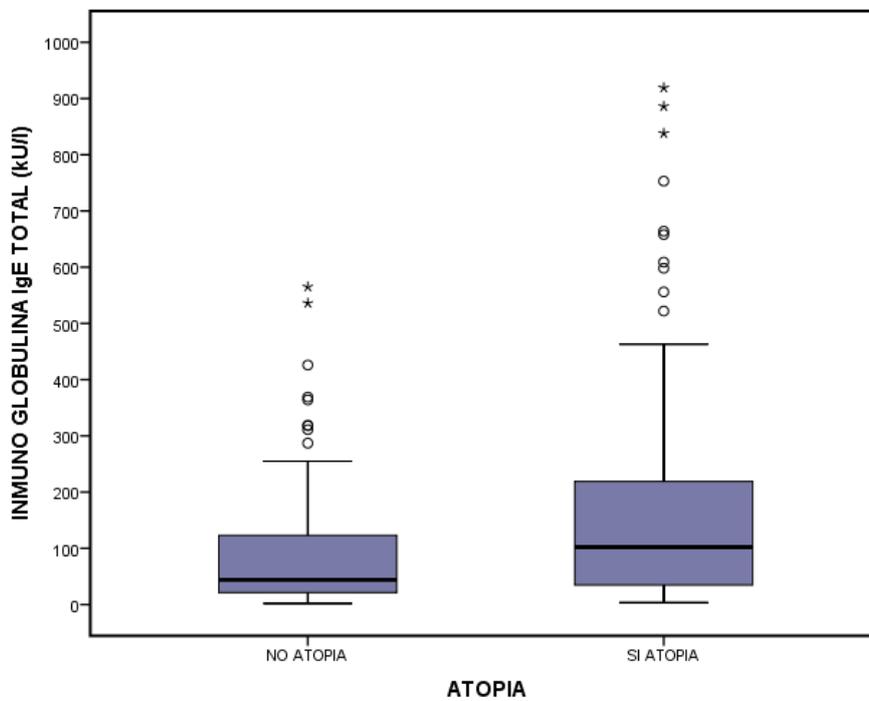
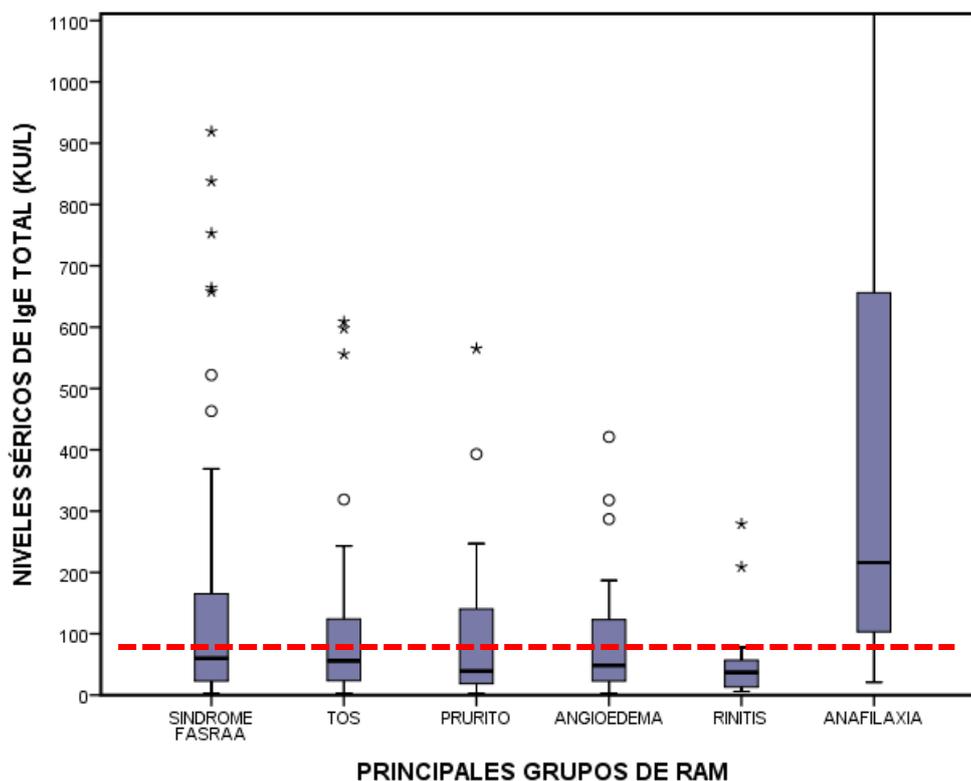


Figura 4-37: Niveles de IgE sérica en función de la atopia del paciente.

Al relacionar la variable concentración de IgE total con la variable categórica sexo no encontramos diferencias significativas.

Estudiando la relación entre los niveles séricos de IgE total y los principales grupos de RAM encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.023$ ). Siendo el grupo de anafilaxia el que alcanzaba unas concentraciones de IgE más elevadas ( $p=0.017$ ). Ver Figura 4-38.

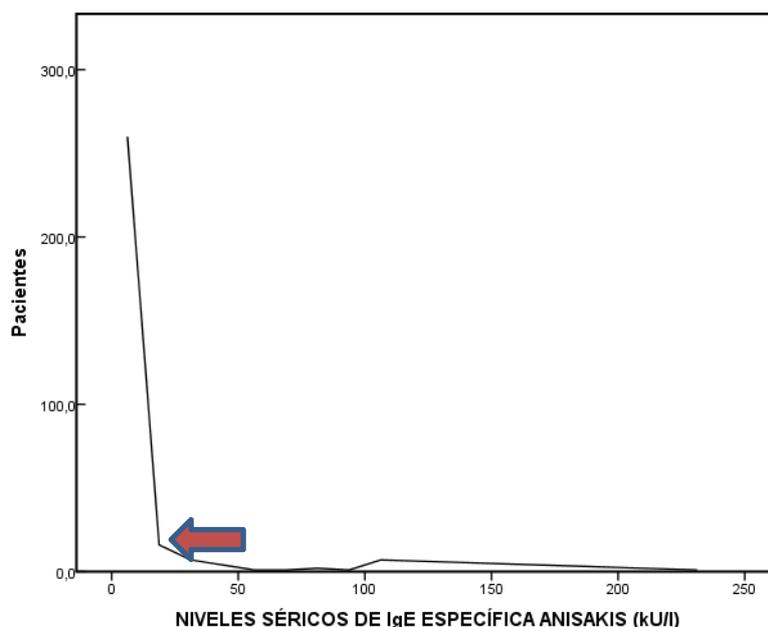


**Figura 4-38: Niveles séricos de IgE total en los diferentes grupos de RAM**

#### Concentración de IgE específica frente a Anisakis simplex

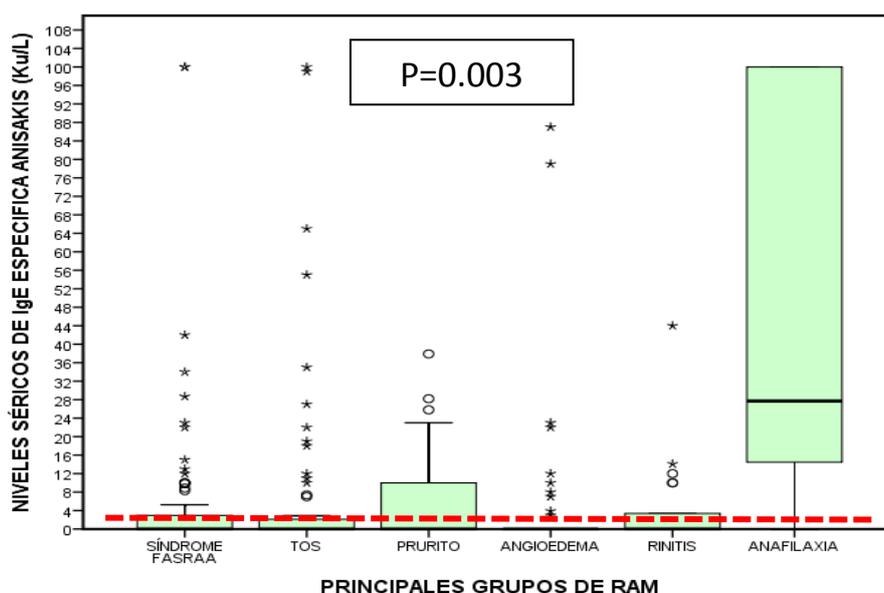
Un total de 112 pacientes (47%) presentan una IgE específica positiva frente a Anisakis simplex. En 45 pacientes (15%) presentaban cifras de IgE específica igual o mayor a 10kU/l. Tan solo 8 pacientes presentaban cifras de IgE específicas frente Anisakis simplex iguales o superiores a 100kU/l. La Figura 4-39 muestra la distribución de estos valores séricos de IgE específica frente Anisakis simplex.

Los niveles séricos de IgE específica frente Anisakis simplex se correlacionan positivamente con los niveles séricos de IgE total ( $p=0.0001$ ). No se encuentra correlación entre la edad de los pacientes y los niveles de IgE específica frente Anisakis simplex. Al relacionar los niveles séricos de IgE específica frente a Anisakis simplex con el sexo de los pacientes tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 4-39: Distribución de concentraciones de IgE específica frente Anisakis simplex**

Los niveles de la IgE específica Anisakis simplex en los diferentes grupos de RAM y muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0001$ ). Destacan los niveles muy elevados en los pacientes que han sufrido anafilaxia. Los niveles más bajos se encuentran en los pacientes que han padecido RAM como rinitis y Síndrome FASRAA. La diferencia de medianas es de 27 kU/l con diferencias estadísticamente significativas en este grupo de pacientes con anafilaxia ( $p=0.003$ ). Ver Figura 4-40.

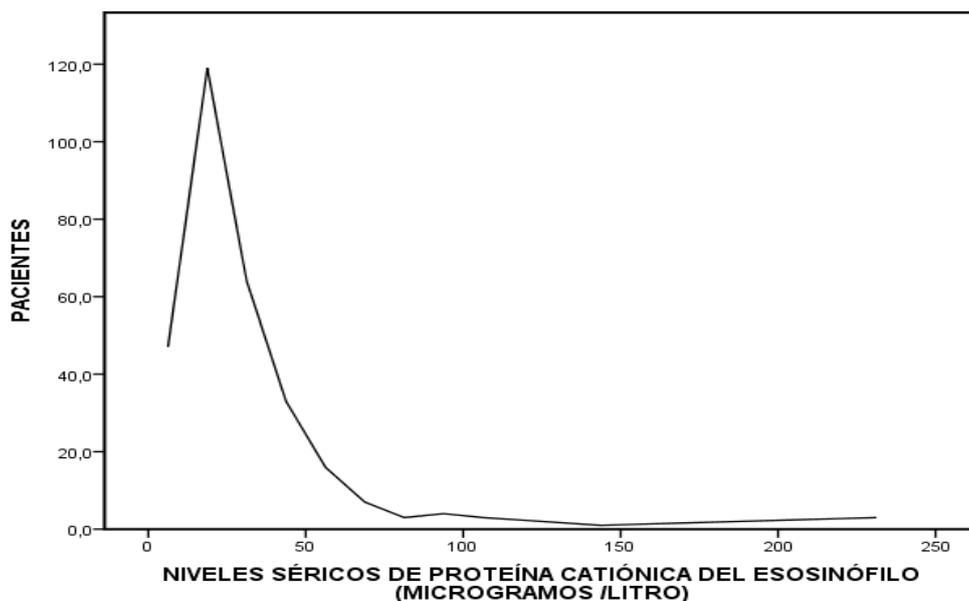


**Figura 4-40: Niveles de IgE específica frente a Anisakis simplex en los diferentes grupos de RAM**

### Proteína catiónica del eosinófilo (ECP)

El valor de esta proteína está elevado en 225 pacientes, el 75% de los casos que se han estudiado.

Valor medio es de  $30.80 \pm 28.62$   $\mu\text{g/l}$ , con una mediana de  $22.55$   $\mu\text{g/l}$ , y una moda de  $22$   $\mu\text{g/l}$ . Con un rango de  $233.13$ , un mínimo de  $2.87$   $\mu\text{g/l}$ , y un máximo de  $236$   $\mu\text{g/l}$ . En la Figura 4-41 se muestra la distribución de los valores de ECP en el total de los pacientes que componen la serie de estudio.



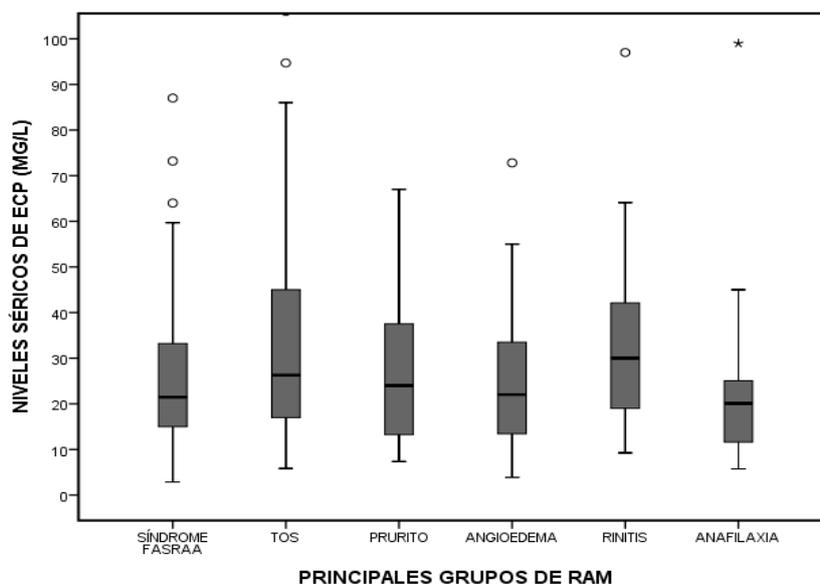
**Figura 4-41: Distribución de la concentración de ECP**

Los niveles séricos de ECP no se correlacionan con la edad de los pacientes ( $p=0.364$ ). Al relacionar la ECP con el sexo no encontramos diferencias significativas.

Hay una correlación significativa positiva entre los niveles séricos de IgE específica frente *Anisakis simplex* y los niveles séricos de ECP ( $p=0.0001$ ).

Del mismo modo encontramos correlación entre los niveles séricos de IgE total y los niveles séricos de ECP ( $p=0.041$ ).

No existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de ECP en los diferentes grupos de RAM ( $p=0.182$ ). Ver Figura 4-42.



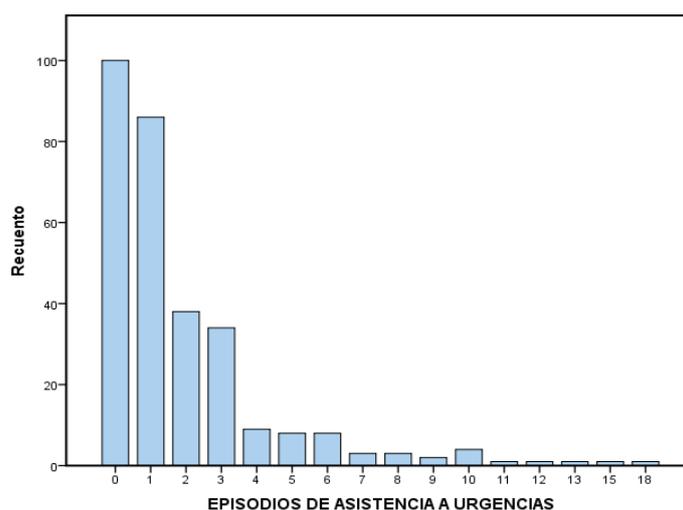
**Figura 4-42: Niveles séricos de ECP en los diferentes grupos de RAM**

## 4.8 Características asistenciales

### 4.8.1 Asistencia en urgencias

Se han estudiado los datos de asistencia al servicio de urgencias como consecuencia de padecer una sospecha de RAM inducida por el uso de FASRAA, con los siguientes resultados.

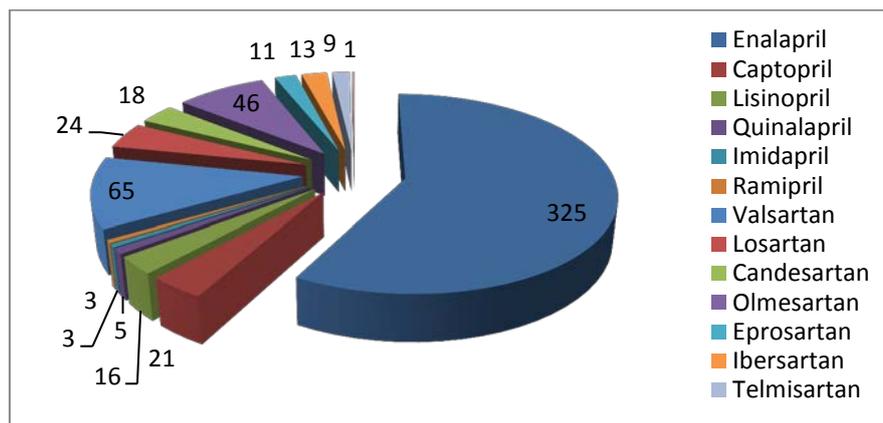
La asistencia media a urgencias es de  $1.87 \pm 2.6$  episodios, un rango de 18, con mínimo 0 y máximo 18. En la Figura 4-43 aparece el histograma que representa las frecuencias de asistencia a urgencias en la serie de este trabajo.



**Figura 4-43: Histograma de frecuencias de asistencia a urgencias de los 300 pacientes que componen la serie en estudio.**

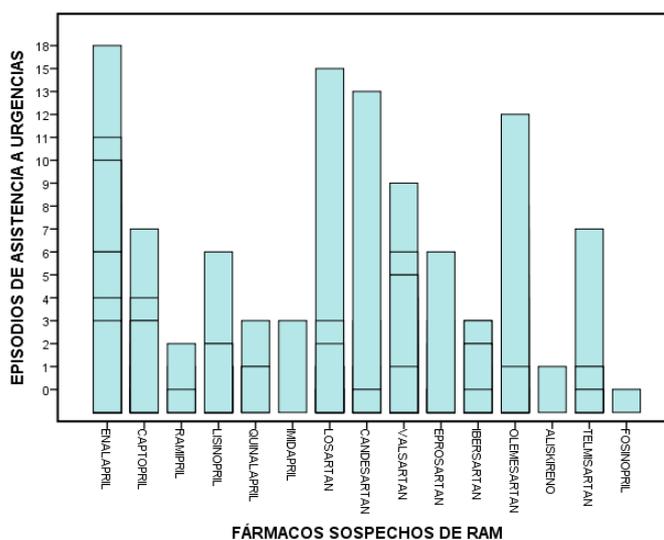
Un total de 200 pacientes precisaron asistencia en urgencias lo que supone un 66.6% del total de la serie. Aproximadamente un 3% de los pacientes precisó asistencia urgente en diez o más ocasiones. Un paciente asiste al servicio de urgencias en 18 ocasiones. Se han producido un total de 560 episodios de asistencia a urgencias por RAM causadas por los FASRAA.

En cuanto a los medicamentos que causan la RAM que precisa asistencia urgente los IECA son responsables de 373 episodios de asistencia urgente. Los ARA II inducen 186 RAM que precisan asistencia en urgencias. El IDR produce un episodio de asistencia urgente. Los datos se muestran en la Figura 4-44.



**Figura 4-44: Episodios de RAM que precisan asistencia urgente y fármaco causante.**

Algunos pacientes asisten de manera reiterada al servicio de urgencias. Los fármacos responsables de la reiteración de estos episodios se muestran en la Figura 4-45. Destaca enalapril que induce en un mismo paciente 18 episodios de asistencia a urgencias. Losartan es el fármaco responsable de quince episodios de asistencia a urgencias, seguidos de candesartan con trece y olmesartan con doce episodios.



**Figura 4-45: Fármacos sospechosos de causar los sucesivos episodios urgentes**

Se estudió la relación entre los episodios de asistencia a urgencias el fármaco con el que realizaba tratamiento y producía la RAM, observando que olmesartan y candesartan se relacionan con un mayor número de visitas a urgencias. Dentro del grupo de los IECA captopril era el fármaco involucrado con mayor frecuencia seguido de enalapril. Ver Tabla 4-30.

TABLA 4-30: PACIENTES, VISITAS A URGENCIAS Y FÁRMACO SOSPECHOSO.

Fármaco	Visitas a Urgencias	Pacientes	Visitas/Pacientes
Enalapril	325	118	2.75
Captopril	21	7	3
Ramipril	3	2	1.5
Lisinopril	16	9	1.8
Quinalapril	5	3	1.7
Imidapril	3	1	3
Losartan	24	7	3
Candesartan	18	4	4.5
Valsartan	65	25	2.6
Eprosartan	11	3	3.6
Ibersartan	13	7	1.8
Olmesartan	46	10	4.6
Telmisartan	9	3	3
Aliskireno	1	1	1

Las características de las sospechas de RAM que obligan a acudir a urgencias son las recogidas en la Tabla 4-31. La tabla no es completa incluye las 477 sospechas de las que se han podido obtener datos registros de datos clínicos. El Síndrome producido por FASRAA es la causa más frecuente de visitas a urgencias y la que produce mayor número de RAM.

TABLA 4-31: CARACTERÍSTICAS Y FÁRMACOS IMPLICADOS EN LAS SOSPECHAS DE RAM QUE REQUIEREN ASISTENCIA URGENTE

RAM asistencia a urgencias	Nº de pacientes	Nº de visitas a urgencias	Fármacos implicados
Síndrome FASRAA	65	190	45 IECA* 19 ARAII** 1 IDR
Angioedema	41	113	28 IECA^ 13 ARA II^^
Tos	39	106	32 IECA ° 7 ARA II °°
Prurito	20	39	12 IECA" 8 ARA II""
Anafilaxia	11	29	8 IECA+ 3 ARA II++

\* 39 enalapril, 2 captopril, 2 lisinopril, 2 quinalapril.

\*\* 7 valsartan, 4 olmesartan, 3 losartan, 2 ibersartan, 2 telmisartan, 1 candesartan

^ 19 enalapril, 4 captopril, 4 lisinopril, 1 ramipril.

^^ 6 valsartan, 2 losartan, 2 candesartan, 1 eprosartan, 1 ibersartan, 1 olmesartan.

° 31 enalapril, 1 lisinopril

°° 5 valsartan, 2 eprosartan

" 9 enalapril, 1 captopril, 1 ramipril, 1 lisinopril

"" 4 valsartan, 2 ibersartan, 1 losartan, 1 telmisartan.

+ 7enalapril, 1 imidapril

++ 2 valsartan, 1 ibersartan

#### 4.8.2 Ingresos hospitalarios por sospecha de RAM inducidas por FASRAA

Un total de 63 pacientes (21%) ingresan por sospecha de RAM inducida por FASRAA, con un total de 96 ingresos hospitalarios.

Ingresan en dos o más ocasiones 23 pacientes lo que representa un 7.6% del total de la muestra. Tres pacientes ingresan en cuatro ocasiones como consecuencia de las RAM que han padecido en este periodo de tiempo. La Tabla 4-32 contiene la información relativa a los ingresos hospitalarios.

TABLA 4-32: RESUMEN DE LOS PORCENTAJES DE PACIENTES INGRESADOS COMO CONSECUENCIA DE SOSPECHA DE RAM INDUCIDA POR FASRAA

Nº de ingresos	Pacientes	%
0	237	79
1	40	13.3
2	16	5.3
3	4	1.3
4	3	1

En 67 ingresos (70%) el fármaco sospechoso fue un IECA, en 28 ingresos un ARA II (29%) y un ingreso producido por IDR. Los fármacos involucrados se relacionan en la Figura 4-46.

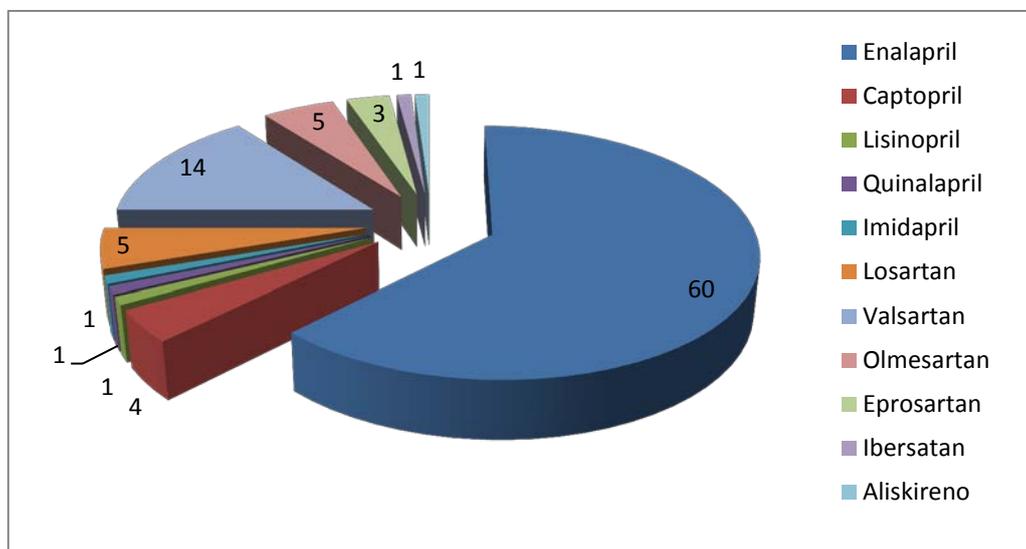


Figura 4-46: Fármacos involucrados en los ingresos hospitalarios

Se establece una relación entre los ingresos y el fármaco sospechoso de causar la RAM. Ver Tabla 4-33.

Los distintos tipos de RAM que motivan ingreso se muestran en la Tabla 4-34. El Síndrome producido por los FASRAA es la causa que afecta a más pacientes seguidos del angioedema, la tos y las reacciones anafilácticas. Dos pacientes que presentaban anafilaxia refractaria a tratamiento requirieron intubación endotraqueal e

ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Central de la Defensa, ambas recibían tratamiento con ARA II (valsartan e ibersartan).

TABLA 4-33: PACIENTES, INGRESOS HOSPITALARIOS Y FÁRMACO  
SOSPECHOSO

Fármaco	Ingresos	Pacientes	Ingresos/Pacientes
Enalapril	60	39	1.53
Captopril	4	2	2
Lisinopril	1	1	1
Quinalapril	1	1	1
Imidapril	1	1	1
Losartan	5	4	1.25
Valsartan	14	9	1.55
Eprosartan	3	2	1.5
Olmesartan	5	2	2.5
Ibersartan	1	1	1
Aliskireno	1	1	1

TABLA 4-34: RAM MOTIVO DE INGRESO Y FÁRMACOS IMPLICADOS EN  
LAS MISMAS.

RAM motivo de ingreso	Núm. de pacientes	Núm. total de Ingresos	Fármaco implicado
SÍNDROME FASRAA	17	22	10 enalapril 1 quinalapril 3 losartan 2 valsartan 1 aliskireno
ANGIOEDEMA	14	30	8 enalapril 2 captopril 2 lisinopril 1 losartan 1 valsartan
TOS	14	20	12 enalapril 1 valsartan 1 eprosartan
ANAFILAXIA	8	12	5 enalapril 1 imidapril 1 valsartan* 1 ibersartan*
OTROS**	10	12	4 enalapril 4 olmesartan 2 valsartan

\* Ingreso en UCI

\*\* Disnea, diarrea, dolor abdominal, prurito, púrpura y lupus.

### **4.8.3 Tratamiento de las RAM**

El 73.34% (n=498) de las RAM estudiadas recibieron tratamiento con antihistamínicos y corticoides, el 6.92% (n=47) con antihistamínicos y un 1.62% (n=11) con corticoides exclusivamente. Un 3.38 % (n=23) de las RAM recibió tratamiento con icatibant (solo y en combinación con corticoides y antihistamínicos). El 14.72% (n=100) no recibe tratamiento o no se tiene constancia del mismo.

### **4.8.4 Tiempo de seguimiento libre de síntomas tras la desaparición de la RAM**

El tiempo medido en meses de seguimiento de nuestros pacientes tras la retirada del fármaco implicado y la desaparición de la RAM tiene una media de  $17.57 \pm 12.53$  meses. Mediana=15 meses, moda= 24 meses, mínimo= 6 meses y máximo= 60 meses.

## **4.9 Algoritmo de causalidad de Karch Lasagna modificado**

Se estudian un total de 679 sospechas de RAM en 300 pacientes.

En al RAM 1ª un total de 224 pacientes obtiene una puntuación de 8 o más puntos en el algoritmo, lo que permite clasificar estas RAM como definidas. Otros 76 pacientes obtiene una puntuación de 6 puntos lo que permite clasificar la RAM como probables.

En la RAM 2ª 224 en pacientes la totalidad de los pacientes obtiene una puntuación de 8 puntos o más lo que supone 100% de RAM definidas. En la RAM 3ª 105 pacientes obtiene una puntuación de 8 o más puntos lo que permite clasificar las RAM como definidas. En al 4ª RAM 35 pacientes obtienen 8 puntos o más y el total presenta RAM definidas. En la 5ª RAM 15 pacientes presentan RAM definida.

Un total de 603 (88.8%) son RAM definidas.

## **4.10 Gravedad de las RAM**

Las sospechas de RAM se consideran graves cuando ocasionan la muerte, pueden poner en peligro la vida, exigen la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionan una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyen una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al

paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores.

En la Tabla 4-35 se resumen las sospechas de RAM consideradas graves de los pacientes incluidos en la serie en estudio.

TABLA 4-35: SOSPECHAS DE RAM GRAVES

Sospecha de RAM GRAVES	Descripción	n
Poner en riesgo la vida del paciente	Angioedema	6
	Anafilaxia	16
Requieren ingreso hospitalario	Ver tabla 4-34	96
Causa médicas relevantes	Síndrome FASRAA	26
	Rinitis Anosmia	7
	Conjuntivitis fotofobia	6
	Lupus inducido por fármacos	2
	Púrpura	3
	Exacerbación de dermatitis	2
	Enteritis "sprue-like"	1
	Abdomen agudo	2
	Infiltrados pulmonares	8
	Disnea	1
	Disgeusia	2
	Afonía	5

Un total de 183 (26.95%) sospechas de RAM se consideran graves, 96 (52.45%) de ellas precisan ingreso hospitalario a causa de la misma.



---

## 5. Discusión



## Discusión

Desde las primeras publicaciones en 1980 de la primera reacción adversa inducida por captopril y en 1995 la primera RAM asociada al uso de losartan, han pasado treinta y seis y veintiún años respectivamente en los que miles de casos se han comunicado, algunos como casos iniciales y otros de repetición. Hasta ahora en la mayoría de las ocasiones se describe la presencia de sospechas de RAM únicas y no como un conjunto de ellas.

Para la realización de la discusión analizaremos los resultados obtenidos en nuestro trabajo así como las publicaciones sobre el tema. Teniendo en cuenta que en ninguno de los trabajos realizados hasta fecha se plantea con una casuística tan elevada 679 sospechas de RAM inducidas por estos fármacos.

### **Justificación del diseño del estudio: serie de casos longitudinal**

La serie de casos longitudinal, se puede definir como la descripción de la evolución temporal de características seleccionadas en grupo de pacientes con una enfermedad determinada, en este estudio de una “reacción adversa medicamentosa” (RAM) [525], [526]. A pesar de que este tipo de estudios tiene un nivel de evidencia bajo, son junto con los estudios casos-contróles los utilizados con mayor frecuencia en Farmacovigilancia, y ellos conducen a retirada de medicamentos del mercado, a notas técnicas de seguridad por parte de Agencias reguladoras, y por supuesto a un mayor conocimiento del medicamento en cuestión.

Estos estudios tienen la ventaja de ser “experiencia clínica de la vida real”, y por tanto guía en el manejo de los pacientes. Por otro lado, los resultados que se obtienen de ellos puede ser el origen de diseño de otro tipo de estudios prospectivos (por ejemplo en nuestro caso podría ser interesante plantearse un estudio caso-control o estudio caso-cruzado).

Respecto a la población estudiada en este trabajo hemos utilizado un registro consecutivo para optimizar la validez externa del estudio.

A criterio del doctorando este estudio, presenta fortalezas importantes frente a otros estudios publicados por su tamaño muestral elevado, el tiempo de seguimiento de seis años y las condiciones de práctica clínica habitual.

Entre las limitaciones derivadas del diseño del estudio destacar por un lado la imposibilidad de determinar una relación causa-efecto, sólo constata una situación dada, la describe: características demográficas, clínicas, diagnósticas, tratamiento, respuesta a tratamiento (en nuestro caso, respuesta a la suspensión de un determinado medicamento); y por otro la ausencia de un grupo control.

### **Algoritmos de causalidad: fortalezas y debilidades. Variabilidad**

La evaluación de causalidad de los fármacos en una RAM es necesaria y ésta debe ser estandarizada, para que sea lo más reproducible posible, por ello la necesidad de los algoritmos de causalidad. Sin embargo, existe una amplia incertidumbre en relación a la implicación de los fármacos sospechosos, inherente a la evaluación individual, existiendo una falta de concordancia entre expertos del 50-80% [527].

Entre las fortalezas del uso de algoritmos podemos señalar:

- La disminución de la ambigüedad de los datos
- El intercambio de información de datos
- La prevención de conclusiones erróneas
- Utilidad en estudios analíticos o experimentales para confirmación de hipótesis

Además, aunque existen numerosos algoritmos, todos se basan al menos en cinco criterios fundamentales, a partir de los cuales y de la puntuación que se otorga a cada uno de dichos criterios, se establece una clasificación jerárquica en cuanto al grado de mayor o menor fuerza de relación causal entre el fármaco y la RAM que se esté evaluando. En nuestro estudio, hemos utilizado el algoritmo de Karch-Lasagna modificado porque además de ser el de referencia en los procedimientos normalizados de trabajo del SEFV, existe una dilatada experiencia en cuanto su aplicación [35].

Los criterios que este algoritmo tiene en cuenta son: a) la secuencia temporal, b) el conocimiento previo, c) el efecto retirada, d) el efecto reexposición y e) la causa alternativa [Anexo 4].

Respecto a las limitaciones de los algoritmos podemos citar:

- La amplia variabilidad de algoritmos
- Ninguno ha sido validado, por lo que el valor científico es limitado
- No elimina ni cuantifica la incertidumbre, sólo permite categorizarla, podríamos definirlo como un método semicuantitativo
- Es un sistema general aplicable a todas las RAM y a todos los fármacos
- Es excepcional la calificación de casos definidos

Al aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna modificado en la serie que nos ocupa de 679 sospechas de RAM inducidas por FASRAA encontramos 603 sospechas de RAM (que representan el 88,8% del total) que obtuvieron ocho puntos o más, lo que les califica como RAM definidas. En el caso de las sospechas de RAM por los FASRAA con la aplicación el algoritmo se obtienen puntuaciones muy altas pues la

---

mayoría de los pacientes se han re-expuesto al fármaco o a uno similar de los grupos que componen los fármacos inhibidores de la angiotensina. Esto indica que el diagnóstico y tratamiento eficaz de estas sospechas de RAM se dilata en el tiempo y no se hace de forma adecuada. Intervienen en este proceso por un lado:

- Personal sanitario para el que la mayoría de las sospechas de RAM pasan “desapercibidas” y por tanto “infra-diagnosticadas” o falsamente imputadas a una reacción alérgica con otro alérgeno que no es tal.
- En un porcentaje importante de los pacientes tardan mucho en consultar, piensan que se trata de una patología de base y las asumen como “cosas de la edad”. La mayoría asumen el tratamiento como inofensivo y no recelan de él pues les ha acompañado durante años.

### **Variables analizadas**

#### **Características demográficas: sexo, edad y etnia de los pacientes**

##### **Sexo**

En la serie de 300 pacientes que componen este estudio encontramos un 68% de mujeres (204 mujeres y 96 hombres), 62% de mujeres  $\leq 65$  años y 71%  $> 65$  años no podemos concluir si esto es debido a la mayor frecuencia de sospechas de RAM entre las mujeres o bien por aspectos demográficos [528]

En nuestro estudio el sexo no se asoció con mayor riesgo de presentar los distintos tipos de RAM. Entre las mujeres fue más frecuente encontrar sospechas del RAM como Síndrome inducido por FASRAA, tos y anafilaxia, sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de hombres se observa una tendencia a presentar con mayor frecuencia rinitis, prurito y angioedema sin diferencias.

Teniendo en cuenta que en el total de sospechas de RAM estudiadas es de 679 y en las mujeres se producen un total de 466 RAM y en los hombres 213 RAM. Esto supone una relación de 2.28 RAM / mujer y 2.22 RAM / hombre. Esto podría indicar una tendencia a presentar episodios repetidos similar en ambos sexos.

En las series de casos publicadas hasta la fecha se describen porcentajes de afectación en mujeres muy variados. En la series de Sondhi Banerji, Malde y Chiu encontramos porcentajes de 67%, 62%, 60% y 75% respectivamente [70], [81], [67] y [96]. Tan solo en una publicación de Holm encontramos un porcentaje superior de hombres que de mujeres en una serie de 44 casos con un 46% de mujeres afectadas [53]. Dentro de los factores de riesgo para padecer angioedema el sexo femenino figura como tal en múltiples estudios y durante el tratamiento contraceptivo, menstruación y hormonal sustitutorio estos autores apelan a una alteración en la acción de ECA debida a la concentración de estrógenos [50], [64], [74], [75] y [76].

Los estudios epidemiológicos realizados en España en los años 1992 y 2005 muestran como el sexo predominante en los pacientes que acuden a las consultas de Alergología es el sexo femenino (57.3% frente al 42.7% de varones). Los pacientes que acuden al alergólogo por hipersensibilidad frente a fármacos la relación

---

mujer/varón, cercana a 2:1, en el estudio de 2005 y 63% mujeres frente a 37% de varones en el estudio de 1992 [101], [102]. Estos porcentajes son muy similares a los presentados en este estudio y a los descritos en la literatura con RAM sospechosas de ser inducidas por FASRAA lo que podría confirmar un mayor riesgo en el sexo femenino o una tendencia de las mujeres a acudir al médico ante una sospecha de RAM.

## Edad

Los cambios demográficos en la sociedad actual condicionan un constante envejecimiento de la población debido fundamentalmente a la disminución de nacimientos y al aumento de la expectativa de vida. La estructura de la población en España ha sufrido cambios importantes en los últimos años, en 1981 el porcentaje de mayores de 65 años era de 11.2%, en 1991 de 13.8%, en 2001 era del 17% y en 2014 el porcentaje se eleva hasta 17.3%, lo que supone 8.116.347 personas. En 1981 el colectivo de jóvenes superaba al de mayores en cinco millones de personas, esta diferencia se redujo en 1991 hasta los dos millones y en el Censo de 2001 el grupo de mayores superó por primera vez al de jóvenes en más de un millón de habitantes [528]. En la Comunidad de Madrid el porcentaje de mayores de 65 años fue del 14.6% con 790.401 personas. En nuestra serie hay 200 pacientes (66.66%) mayores de 65 años, de los que 75 (25%) superaban los 75 años de edad.

Este alto porcentaje de pacientes mayores de 65 años en nuestro estudio puede explicarse por:

1. Los FASRAA son fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, la disfunción del ventrículo izquierdo y la nefropatía diabética. Los pacientes que emplean estos fármacos son en su mayoría pacientes de edad avanzada y los efectos farmacológicos de los mismos son más notorios. El descenso de la tensión arterial y el descenso de la presión de perfusión renal disminuyen el filtrado glomerular y producen hipercaliemia, particularmente en personas de edad avanzada. El aclaramiento renal de los IECA (enalapril, lisinopril y captopril) puede estar disminuido en los pacientes por la edad o patología renal previa y se debe tener en cuenta como causa de RAM. Metabólicamente el SRAA disminuye su actividad con la edad, los pacientes añosos con el sistema bloqueado tienen más RAM [138].
2. El aumento de la edad se asocia a un deterioro de los órganos y la presencia de múltiples patologías ocasiona un consumo ingente de fármacos. Las interacciones farmacológicas entre las diferentes medicaciones en pacientes que sufren un deterioro fisiológico debido a su edad o a su propio estado patológico, suponen un aumento del riesgo. El riesgo de RAM se relaciona con el número de fármacos que reciban como tratamiento. En los trabajos de Leendertse [529] se muestra como los pacientes geriátricos en tratamiento con dos fármacos presentan un aumento del 13% en el riesgo de RAM y de interacciones farmacológicas, en el caso de los pacientes en tratamiento con cuatro fármacos el riesgo se

---

incrementa hasta un 38%, en el caso de los pacientes en tratamiento con siete o más fármacos el riesgo alcanza el 82%.

Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen con la edad son la causa del aumento en la susceptibilidad a padecer RAM en la edad avanzada. El número de hospitalizaciones debido las RAM en los hospitales generales es de un 5%, mientras que en los hospitales geriátricos este porcentaje se incrementa hasta 10-15% [530]. Otros autores como Somers [531] publican porcentajes de hasta el 30% de admisiones hospitalarias en relación con el uso de fármacos en personas mayores.

Kongkaew en un estudio que incluye 106.586 pacientes ingresados describe 2143 hospitalizados por causa de RAM y muestra como en los pacientes adultos y geriátricos la mayoría se deben al uso de fármacos cardiovasculares. La prevalencia en (>65 años) resultó en 10.7% [532].

Los estudios sobre RAM cutáneas que afectan a la población mayor de 60 años describen un 16.5% de reacciones graves o muy graves [533].

Resumiendo: los efectos biológicos de una medicación en el organismo están influenciados por las características del fármaco el mecanismo de acción, la dosis y del paciente (mayor o menor tendencia a RAM). Los efectos de un fármaco se deben a las interacciones con los receptores, el sistema enzimático, los canales iónicos y el sistema de transporte. En este estudio se han incluido todos los pacientes que presentaban una sospecha de RAM sin límite de edad, la más temprana en nuestra serie fue de 22 años y la mayor de 91 años. Con los condicionantes anteriores no siempre será posible determinar el riesgo /beneficio real de la farmacoterapia en esta población [534].

La edad media de los pacientes en la serie de estudio es de 68.45 años que contrasta con las medias descritas en los estudios epidemiológicos como Alergológica 2005 y Alergológica 1992 que fueron de 32.1 años y de 28.4 años respectivamente [101], [102]. Así pues la mayoría de los pacientes que participaron en estos estudios realizados en el ámbito de las consultas de Alergología en todos los hospitales de España, se encontraban en edades comprendidas entre los 15 y los 30 años. La media de edad de los pacientes con hipersensibilidad a medicamentos ( $41.4 \pm 19.4$  años). Destacar que no es tan elevada como la de los pacientes de esta serie.

Los estudios publicados con series de pacientes que sufren sospechas de RAM, principalmente angioedema, inducidas por FASRAA muestran medias edad similares a las descritas en este trabajo entre 60-66 años; Malde et al comunica una edad media 60.2 años en una serie de 64 pacientes [67], Banerji et al encuentran un media de edad de 60 años en una serie de un estudio multicéntrico de 220 pacientes [81]. Chiu et al en una serie de 74 pacientes con angioedema muestra una edad media de la serie de 60.9 años [96]. Sondhi et al describen una serie de 45 pacientes con angioedema y una media de edad de 62 años [70]. Holm et al describen en su serie una media de edad de 66 años en los pacientes daneses con sospecha de RAM, angioedema por estos fármacos [53]. Lunde et al publican una serie de 36 pacientes

con sospecha RAM por FASRAA en aparato respiratorio con una media de edad de 58.9 años.

En la mayoría de estos trabajos se recogen RAM específicas bien conocidas como el angioedema o la tos, sin embargo la mayoría de las publicaciones sobre las RAM causadas por FASRAA son de casos individuales o series cortas de pacientes en tratamiento. En este trabajo se presentan una serie de 300 pacientes con sospechas de RAM inducidas por estos fármacos que afecten a múltiples aparatos o sistemas del organismo. En 2012 Mertz et al publican una serie de 144 pacientes con sospecha de RAM inducidas por IECA y ARA II [535]. Principalmente se centra en la descripción de dos tipos de sospechas de RAM, la tos y el angioedema. La media de edad de los pacientes con ambas es diferente: 60 años para los que padecían tos y 63 años para los afectados por el angioedema. En este trabajo se describen diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes que sufren los distintos tipos de sospecha de RAM, siendo mayor la edad media de los pacientes que sufren angioedema que la edad de los pacientes que padecen tos o síndrome inducido por FASRAA. Los pacientes con tos presentaban una media de edad de  $66.11 \pm 11.94$  años, con Síndrome FASRAA  $68.56 \pm 11.31$  años y los que presentaban angioedema  $73 \pm 9.5$  años.

### **Origen étnico**

La mayoría de los pacientes que componen esta serie de estudio son nacidos en España. Tan solo 11 pacientes (3.6%) de tres orígenes étnicos diferentes iberoamericanos 2%, negros 1.33% e hindúes 0.33%.

En España un 10.7% de la población es extranjera (total 5.000.028 personas en 2014), en la Comunidad de Madrid el porcentaje de extranjeros es algo superior con 15.26% (total de 1.000.108 personas en 2014) de los que el 36.21% son iberoamericanos, el 3.9 % subsaharianos y el 1.67% hindúes.

En la mayoría de los trabajos publicados la distribución étnica varía considerablemente y la raza negra figura al frente de las estadísticas en los EEUU llegando al 91% de los afectados [70]. En otros trabajos multicéntricos realizados en varios hospitales de Norteamérica, los porcentajes varían con 46% caucásicos, 42% raza negra, 9% iberoamericanos y 1% de asiáticos [81]. Diferentes estudios se centran en el aumento de la incidencia de angioedema con un riesgo cuatro o cinco veces superior en los pacientes de raza negra [64], [67], [69], [70], [72], [73] y [77]. En la serie de pacientes incluidos en este estudio no se ha podido observar esta tendencia debido a las características étnicas de la población atendida.

Los estudios epidemiológicos de la Alergología en España muestran porcentajes de 6.5% de pacientes extranjeros atendidos en consultas, la gran mayoría iberoamericanos (42.9%), asiáticos (2.7%) y negros (2%) [101], [102]. En la serie de estudio el porcentaje de pacientes es muy inferior con tan solo 3.6% de la muestra total, a pesar de la ubicación de nuestro Hospital dato que puede estar influenciado por la edad avanzada de los pacientes estudiados.

## **Antecedentes patológicos**

### **Circunstancias concomitantes en las sospechas de RAM**

El uso concomitante de distintos tipo de fármacos se ha relacionado con mayor probabilidad de aparición de RAM. Por ejemplo está documentado que en los pacientes en tratamiento con FASRAA, el uso de AINE puede inducir angioedema. Estos fármacos producen un aumento en la producción de leucotrienos como consecuencia del bloqueo de la cicloxigenasa. El uso concurrente de FASRAA y AINE puede precipitar la aparición de RAM o empeorar la ya existente [79]. En la serie objeto de estudio la circunstancia asociada a la sospecha de RAM que aparece con mayor frecuencia es el consumo de AINES en 59 de los 300 pacientes (19.7%). El uso concomitante de tratamiento antibiótico, inmunoterapia antialérgica específica y contraste radiológico en el momento de producirse la sospecha de RAM se ha encontrado en 20 (6.6%), 13 (4.3%) y 7 (2.3%) de pacientes respectivamente.

Los pacientes en tratamiento con IECA/ARA II presentan un riesgo elevado de RAM (OR 2.95; 95%IC: 1.40-6.21) en el grupo de trabajo francés de Kanagaratnam que se desarrolla en una unidad especializada en demencia [536]. La mayoría de los pacientes de esta serie de 293 casos recibían además tratamiento con psicótrpos. El autor concluye con recomendaciones de precaución del uso de FRASAA en los pacientes con demencia. En los pacientes incluidos en nuestra serie tan solo 2.3% recibían tratamiento simultáneo con fármacos del grupo ATC-N (Sistema nervioso) y fueron antidepresivos en el momento de presentar la sospecha de RAM.

El uso de inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), hipoglucemiantes empleados en la diabetes tipo II (sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina y alogliptina) se ha relacionado con aumento de las RAM debido a alteraciones en el metabolismo de la Sustancia P y la bradiquinina [144]. En la muestra 23 pacientes (7.6%) recibían tratamiento con estos fármacos.

En la literatura se encuentran descritas otras circunstancias de riesgo en el momento de producirse la sospecha de RAM como intervenciones quirúrgicas o infecciones bucodentales [84] y [85]. En nuestra serie se describen hasta en un 5.7% de los casos, en 8 pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas y en 9 pacientes con infección bucodental por implantes. La presencia de las mismas hizo más difícil el diagnóstico de sospecha de RAM, pues en principio se atribuyó a estos procedimientos la clínica inducida por el FASRAA.

Con respecto a los factores genéticos implicados como factores de riesgo por muchos autores en las sospechas de RAM [91], [92], [93] y [94] encontramos 14 pacientes (4.7%) de los estudiados en esta serie relata que progenitores o hermanos habían sufrido similares sospechas de RAM con FASRAA en el momento de realizar la historia clínica.

Dentro de los hábitos como el consumo de tabaco se ha descrito en un 2% de total de los pacientes estudiados lo que representa una cifra sensiblemente inferior a la declarada por la población española adulta. En España, según datos de la Encuesta

---

Nacional de Salud de 2011-12 del Instituto Nacional de Estadística, fuma el 24% de los adultos mayores de 15 años. El porcentaje de fumadores varía según la edad, observándose que la menor proporción de fumadores se encuentra entre los mayores de 65 años entre los hombres hay un 16% de fumadores y 4.6% entre las mujeres, mientras que los jóvenes de 25-34 años son los que más fuman. Entre los jóvenes de 16 a 24 años, fuman en porcentajes más parecidos hombres y mujeres (35.7% hombres y 28.37% mujeres), mientras que a medida que aumenta la edad se hace mayor la diferencia de consumo de tabaco entre hombres y mujeres, predominando el mayor consumo en hombres. Algunos autores han relacionado el consumo de tabaco como factor de riesgo para presentar angioedema inducido por FASRAA [82] y [83]. En la serie en estudio no se ha observado esta tendencia.

### **Patología previa**

Los antecedentes patológicos que se han identificado como factores de riesgo para presentar RAM, principalmente angioedema, inducido por FASRAA son las enfermedades alérgicas principalmente la alergia estacional, RAM con otros fármacos [78] y la insuficiencia cardiaca [90]

Dentro de los datos clínicos recogidos de los pacientes que componen la serie de estudio 287 refirieron tener antecedentes personales de patología previa, diferente a la indicación de uso de FASRAA.

La atopia aparece descrita entre los factores de riesgo de padecer RAM inducidas por los FASRAA [475]. En un total de 98 pacientes, 33% de esta serie que, destaca como el grupo más numeroso, se ha descrito atopia. Valor que se acerca al descrito en población general, pero teniendo en cuenta el grupo de edad de estos pacientes la conclusión a la que se llega coincide con la descrita en la literatura previamente.

Dentro del grupo que presenta otras enfermedades el que presenta combinación de varias supone hasta un 18.9% del total de la serie. La siguiente patología más frecuente es la rinoconjuntivitis asma de origen alérgico que se presenta en un 12.3% de los pacientes.

El resto de las patologías (hipercolesterolemia, traumatológica, neoplasias, hipotiroidismo, urticaria crónica, asma no alérgico, EPOC, reflujo gastroesofágico y depresión) se presentan en porcentajes menores equiparables a los de otras series descritas en los estudios epidemiológicos como Alergológica 2005 y Alergológica 1992 [101], [102].

La población española mayor de 65 años presenta un prevalencia de diabetes tipo II del 18.2% [537]. En nuestra serie un 7.7% de los pacientes presentaba en el momento de la aparición de sospecha de RAM un diagnóstico de diabetes tipo II parece confirmarse la observación de otros autores con respecto a esta patología a la que definen como un factor protector frente a RAM inducidas por IECA [64] y [78].

## **Indicación del uso de los FASRAA**

En la serie de estudio 294 pacientes (98%) recibía tratamiento con FASRAA eran hipertensos, solo dos por ciento de los incluidos recibía tratamiento con estos fármacos por insuficiencia cardiaca. En 75 pacientes (25 %) se diagnosticaron ambas patologías. Ante la poca homogeneidad de estos grupos no se han podido analizar las diferencias en las sospechas de RAM por indicación de uso de los FASRAA.

## **Características asistenciales**

### **Procedencia de los pacientes**

Los médicos que remiten a los pacientes incluidos en esta serie a las consultas de Alergología son los facultativos de los centros de atención primaria (32%), seguidos de los que son enviados desde servicios de urgencias (25.3%), así pues más de la mitad de los pacientes estudiados han seguido el camino de derivación de casos para estudio especializado previsto en el sistema sanitario público. El resto de los pacientes son derivados de interconsultas desde otros servicios especializados incluidas las propias consultas de Alergología (17%). Las consultas de Dermatología (6.3%) y Otorrinolaringología (6%) son las que derivan un porcentaje mayor, seguidas de Medicina Interna (5.3%), Neumología (5%), Oftalmología (2.3%) y Gastroenterología (0.7%). En esta serie no se ha registrado ningún paciente derivado desde las consultas de Cardiología cuyos pacientes son principalmente los que reciben tratamiento con los FASRAA y son susceptibles de padecer las sospechas de RAM objeto de estudio.

Numerosas publicaciones se basan en los datos recogidos sobre las RAM de los pacientes que acuden a los servicios de urgencia [81], en nuestra serie los servicios de urgencia remiten una cuarta parte, 25.3% del total de los casos. Si se hubiera empleado esta única fuente de procedencia muchos casos no se podrían haber incluido en la muestra. Esto demuestra que la inclusión de pacientes procedentes de atención primaria, urgencias, hospitalizados y también de consultas externas es importante.

El patrón de derivación de los pacientes remitidos a las consultas de Alergología por sospecha de RAM a medicamentos es muy similar en los dos grandes estudios epidemiológicos sobre la especialidad realizados en 1992 y 2005, de forma predominante son los médicos de atención primaria con un 61.4% los que realizaban las derivaciones, seguidos por los facultativos de los servicios de urgencias en un 13%, anestesiólogos en 9%, medicina interna en 8%, dermatólogos 6%, otorrinolaringólogos 3%, neumólogos 3%. Salvo las derivaciones procedentes de la especialidad de Anestesiología no descrita en nuestra serie, aunque con porcentajes diferentes, son las mismas que se describen en este trabajo. La propia especialidad de Alergología como fuente de remisión de los pacientes afectados por sospecha de RAM con medicamentos también se describe en estos estudios llegando a contabilizar un 3% del total de pacientes remitidos. En los dos estudios las variaciones en los porcentajes de remisión no son significativas salvo por el descenso, en el año 2005, en el número de pacientes procedentes de los servicios de Dermatología, Neumología y Otorrinolaringología [101] y [102].

El estudio de Alergológica 2005 se realizó en una muestra de 735 pacientes con sospecha de RAM inducida por medicamentos, en Alergológica 1992 participaron 509 pacientes. Las diferencias con respecto a los servicios de derivación de los pacientes que componen esta serie y estos dos estudios epidemiológicos, se deben fundamentalmente a un número muy inferior de derivaciones desde atención primaria, lo que podría suponer la no sospecha de las RAM inducidas por FASRAA en ese ámbito de la asistencia sanitaria. Un aumento sustancial en el número de derivaciones procedentes de los servicios de urgencias 13% en Alergológica 2005 y un 25.3 % en la serie de estudio podría indicar una mayor gravedad en el tipo de RAM objeto de estudio, desde el punto de vista del paciente.

Se observan diferencias importantes en los porcentajes de pacientes remitidos desde la propia consulta de Alergología, en este estudio el porcentaje es seis veces superior al descrito en Alergológica 2005, lo que podría explicarse por un desarrollo de una unidad subespecializada en el servicio de Alergología del Hospital Central de la Defensa.

### **Asistencia en urgencias**

Doscientos de los trescientos pacientes que componen esta serie han precisado asistencia urgente como consecuencia de RAM. Estos doscientos pacientes han utilizado 560 veces los servicios de urgencia en diferentes ocasiones antes de ser diagnosticados de sospecha de RAM inducida por FASRAA.

Están descritos en la literatura casos de episodios sucesivos de asistencia urgente en pacientes en tratamiento con FASRAA, el más representativo es el publicado por Finley et al en 1992 [133].

En nuestro estudio se describe como un 3% de los pacientes que asisten a un servicio de urgencias como consecuencia de una RAM lo hace en más de 10 ocasiones. Un caso con 18 episodios en tratamiento con enalapril, otro paciente en tratamiento con losartan asiste en 15 ocasiones, un paciente en tratamiento con candesartan asiste en 13 ocasiones, otro en tratamiento con olmesartan precisa asistencia urgente en 12 episodios y dos pacientes en tratamiento con enalapril precisan asistencia urgente en 11 y 10 ocasiones respectivamente. Lo que muestra la percepción de la gravedad de los pacientes y la falta de sospecha de RAM por parte del profesional. Llama la atención el hecho de que tan solo seis pacientes precisen asistencia urgente en 79 ocasiones con una media de 13.2 veces por paciente. Este gran número de visitas a urgencias podría estar relacionado con el aumento en la intensidad de los síntomas y en la gravedad de las RAM sucesivas.

Aparece descrito en la literatura que, cuando las RAM pasan desapercibidas y se continúa la administración del fármaco sospecho de causar las mismas, la intensidad es mayor en las sucesivas RAM, poniendo ocasionalmente en riesgo la vida del paciente que precisa asistencia urgente frecuente [97]. En el caso del angioedema la asistencia a urgencias se multiplica por diez la posibilidad de padecer un nuevo ataque y además supone un importante gasto sanitario [105].

A pesar del elevado número 200 pacientes (66.6%) de la serie en estudio que han utilizado los servicios de urgencias por sospecha de RAM, tan solo 76 (25.3%)

---

pacientes fueron derivados al servicio de Alergología para estudio de las mismas. En la literatura en el caso del angioedema por IECA (RAM grave) sólo 1 de cada seis pacientes que acude a urgencias es diagnosticado [132].

La asistencia a urgencias por sospecha de RAM en los estudios epidemiológicos Alergológica 1992 y 2005 muestra porcentajes del 36% y 37% de los casos, porcentajes más bajos que el 66.6% de nuestra serie dato que podría explicarse por sensación de gravedad mayor percibida por el paciente y dificultades en el diagnóstico entre otros [101] y [102].

El fármaco involucrado en mayor número de sospechas de RAM que precisa asistencia urgente es enalapril: 325 visitas a urgencias (62.5%), seguido de valsartan implicado en 65 episodios (11.6%), el siguiente fármaco es olmesartan con 46 episodios (8.21%) de asistencia urgente. En total los IECA representan el 66.6% de los fármacos implicados en las asistencias a urgencias, los ARA II 33.22% y los IDR 0.18%. En la literatura se observa como lisinopril es el fármaco más frecuentemente implicado en los episodios de asistencia a urgencias por tratarse del fármaco más consumido dentro de los FASRAA en EEUU y encontrándose entre los 10 más vendidos [81] y [96]. En España el fármaco más consumido de los FASRAA es el enalapril.

Estableciendo una relación entre el número de visitas a urgencia y el número de pacientes en tratamiento con cada uno de los fármacos implicados en las sospechas de RAM, observamos que el grupo de los ARA II desencadena una relación mayor entre el número de visitas a urgencias/pacientes tratados siendo el olmesartan con 4.6 visitas/paciente, seguido de candesartan 4.5 visitas/paciente los más destacados. En el grupo de los IECA captopril y lisinopril son los fármacos que originan más visitas /paciente con 3 en ambos, con el uso de enalapril esta relación es de 2.75 visitas/paciente.

Con respecto a la clínica que presentan los pacientes al dirigirse a un servicio de urgencias con sospecha de RAM la causa más frecuente es el síndrome producido por FASRAA que ocasiona hasta 190 visitas a urgencias en 65 pacientes, seguido por el angioedema que desencadena 113 visitas a urgencias en 41 pacientes. En tercer lugar se sitúan las visitas a urgencias por tos que suman un total de 106 visitas en 39 pacientes, en cuarto y quinto puesto destacan los episodios de prurito con 39 visitas en 20 pacientes y por último los 29 episodios de anafilaxia en 11 pacientes con tratamiento de FASRAA.

En la literatura se describen series con un 60%-72.7% de pacientes, que asisten a servicios de urgencias por presentar angioedema, diagnosticándose de angioedema inducido por IECA [538], [96], [539].

En este estudio se muestra que el 40% de los casos no aparece con un único síntoma (tos o rinitis o angioedema) sino un conjunto de ellos. Es importante y puede ayudar al diagnóstico de esta patología el hecho de pensar en las múltiples manifestaciones clínicas (Síndrome), reafirma la sospecha el presentar desde que se instauró el tratamiento episodios de tos seca (dado que los FASRAA figuran en el algoritmo diagnóstico de la tos crónica) o prurito intenso o angioedema que no

---

responde al tratamiento. La mayoría de los pacientes que requieren asistencia urgente presentan varias manifestaciones clínicas que se corresponden con un Síndrome producido por los FASRAA [473].

En nuestra serie la sospecha de RAM suele perdurar en el tiempo o aparecer intermitentemente. Ante la aparición de una sospecha de RAM la retirada del fármaco sospechoso debería ser la primera opción. Está descrito en la literatura como hasta un 50% de los pacientes que presentan una sospecha de RAM por FASRAA continúan tomando el tratamiento sospechoso de inducir la RAM [106]. Algunos autores como Weiner describen que tan solo una sexta parte de los angioedemas por IECA que se presentan en urgencias son diagnosticados como RAM [132]. La asistencia a los servicios de urgencias se eleva por el escaso reconocimiento temprano de una sospecha de RAM, de forma que no se puede evitar el desarrollo de posteriores episodios de RAM.

Dado que la tendencia en el uso de FASRAA es creciente analizando los datos de países europeos como España o Dinamarca [53], y por lo tanto también lo es la aparición de RAM con los mismos, el clínico debería estar expectante ante este Síndrome.

### **Ingresos hospitalarios**

En los estudios epidemiológicos realizados en España previamente como Alergológica 1992 tan solo 18 pacientes hospitalizados (Muestra total de 509 pacientes) los que supone un 3.53% del total requirieron ingreso. En Alergológica 2005 un 3.4% de los pacientes había sido ingresado como consecuencia de una reacción por fármacos [101] y [102].

En la serie en estudio 63 pacientes del total de 300 que componen la serie en estudio han precisado ingreso hospitalario (21%). Algunos pacientes ingresan en más de una ocasión con lo que se contabilizan un total de 96 ingresos hospitalarios, un total de 23 pacientes (7.66%) ingresan dos ocasiones o más como consecuencia de una sospecha de RAM.

Con respecto a los fármacos implicados en las sospechas de RAM que causan ingresos hospitalarios destaca el grupo de los IECA con un 70% (67 ingresos) de los casos, seguidos de ARA II 29% (28 ingresos) y el grupo de IDR con un ingreso. En la relación entre el número de ingresos y los pacientes en tratamiento se observa como en el caso de la asistencia a urgencias que el grupo que desencadena una mayor relación es el de los ARA II, siendo olmesartan con 2.5 ingresos/paciente en tratamiento, seguidos por valsartan 1.55 ingresos/paciente y eprosartan 1.5 ingresos/paciente. En el grupo IECA destaca captopril 2 ingresos/paciente y enalapril 1.53 ingresos/paciente.

Las manifestaciones clínicas de sospechas de RAM que causan ingresos hospitalarios son principalmente angioedema y síndrome producido por FASRAA (manifestaciones clínicas múltiples) en un 31% y 23% respectivamente del total de ingresos. El Síndrome FASRAA afecta a 17 pacientes y suma un total de 22 ingresos, mientras que el angioedema que requiere ingreso hospitalario afecta a 14 pacientes con 30 ingresos. Otras RAM como tos, anafilaxia, disnea, dolor abdominal, enteritis,

prurito, púrpura, diarrea o lupus inducido por fármacos figuran entre los motivos de ingresos de los pacientes estudiados en esta serie. Las sospechas de RAM que han requerido ingreso en cuidados intensivos con ventilación asistida han sido dos casos de anafilaxia en mujeres en tratamiento con ARA II (valsartan e ibersartan), ambas presentaron anafilaxias refractarias a tratamiento.

En estudios publicados los IECA representan la primera causa de ingresos hospitalarios por angioedema desde hace 20 años [70], [86], hasta el 68.5% de los ingresados por angioedema estaban inducidos por IECA [96]. En el ámbito de la alergología un trabajo publicado en 2005 describiendo los pacientes que ingresan con procesos agudos alergológicos concluye que el angioedema es la causa más frecuente de ingreso hospitalario excluyendo el asma [95]. No hemos encontrado estudios de series de pacientes con otros tipos de RAM, la mayoría de las publicaciones hacen referencia al angioedema como RAM grave inducida por FASRAA. Casos clínicos aislados ilustran RAM graves que requieren ingreso hospitalario abdomen agudo [125], edema cerebral [104] y [128], exantema [157], pénfigo [167].

### **Tratamiento recibido en las sospechas de RAM**

El 85.28% de las sospechas de RAM estudiadas son tratadas. En el caso de las sospechas de RAM que afectan a la piel (urticaria, angioedema, prurito, anafilaxia, Síndrome) y al aparato respiratorio (tos, rinitis, disnea) el 73.34% de los pacientes recibieron tratamiento conjunto de antihistamínicos y corticoides, un 6.92% de antihistamínicos, un 1.62% corticoides exclusivamente y un 3.38% recibe tratamiento con icatibant (antagonista de los receptores de bradiquinina).

Antihistamínicos y corticoides son los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de las RAM en este estudio. Encontramos descritas situaciones similares en la literatura, este tipo de RAM al no tener definido un mecanismo inmunológico los tratamientos con corticoides y antihistamínicos no suelen responder ni influir en su evolución [156] y [498].

En los casos en los que se empleó icatibant se hizo por sospecha de angioedema mediado por bradiquinina [501]. Numerosas publicaciones han aparecido a lo largo de los últimos años valorando el éxito de esta sustancia [151], [152], [153], [154]. De hecho está pendiente de ampliación la ficha técnica de este fármaco para poder emplearlo en el tratamiento del angioedema inducido por IECA. Recientemente se ha publicado un estudio doble ciego randomizado para analizar sus efectos beneficiosos reduciendo el tiempo de duración del angioedema secundario al uso de estos fármacos y, comparándolo con los tratamientos clásicos de corticoides y antihistamínicos [540].

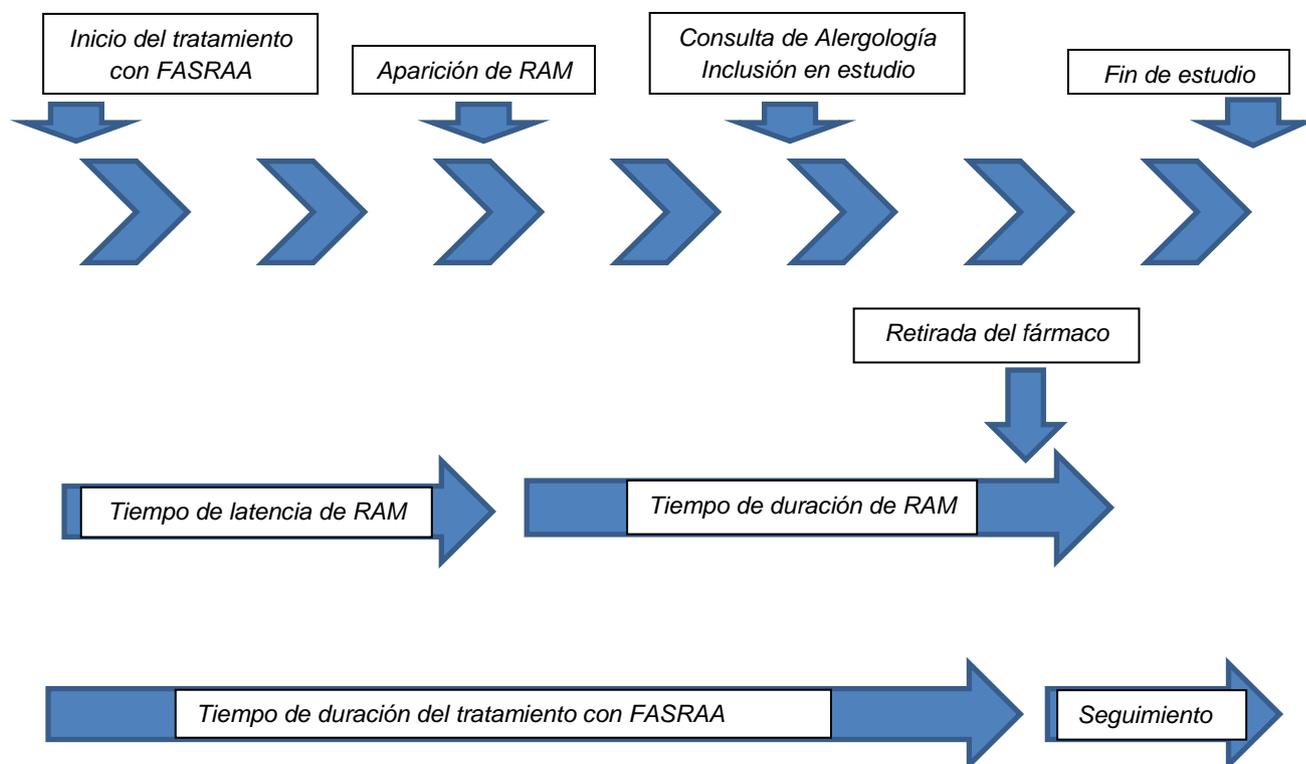
Con respecto a la actitud terapéutica posterior en relación con la retirada del fármaco sospechoso de inducir la RAM, esta solo se produce en un 25.3% de la 1ªRAM, 53.2% de la 2ªRAM, en el 66.6% de 3ªRAM y en 57.2% de las 4ªRAM. El porcentaje de retirada aumenta a medida que el paciente acumula mayor número de RAM con el consiguiente riesgo y coste sanitario. En la literatura aparece descrito

como el tratamiento de elección, la retirada de la medicación sospechosa de inducir la RAM, desde los primeros años de uso de los fármacos que actúan en el SRAA [56].

En los estudios epidemiológicos Alergológica 1992 y 2005 los porcentajes de pacientes que reciben tratamiento para las reacciones adversas con medicamentos con corticoides y antihistamínicos son 20% y 31% en el primer caso y 20% y 27% en el caso de la segunda [101] y [102]. Con respecto a la retirada del fármaco sospechoso de causar la reacción medicamentosa en el caso de Alergológica 1992 en el 100% de los pacientes diagnosticados de alergia medicamentosa se prohíbe la administración posterior con la evitación del fármaco implicado [101]. En Alergológica 2005 en el 98% de los casos se recomienda normas de evitación de los medicamentos implicados en los casos de alergia confirmada [102]. En este estudio al tratarse de posibles reacciones alérgicas se tratan estas y, no se es tan tajante en la retirada de fármacos, cuando debería ser el tratamiento de elección (haya o no reacción alérgica implicada)

### **Características temporales**

Las variables que definen las características temporales de las sospechas de RAM estudiadas son las siguientes: duración del tratamiento con los FASRAA, tiempo de latencia de la sospecha de RAM, duración de la misma y tiempo de seguimiento libre de síntomas tras la retirada del fármaco implicado. Ver Figura 5-1.



**Figura 5-1: Características temporales de RAM estudiadas**

La duración del tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento en el que el paciente acude a la consulta de Alergología y se retira el fármaco sospechoso esta variable tiene una mediana de 48 meses, con un rango intercuartílico de 24-120 meses. Siendo los pacientes de más edad los que habían recibido un tratamiento más largo. En el estudio se compara la duración del tratamiento con el tipo de RAM que presentan los pacientes sin encontrar una relación para ambas variables. Con respecto a los fármacos implicados en las sospechas de RAM encontramos que los tratamientos con cada uno de los fármacos muestran datos poco homogéneos, en algunos fármacos se recogen datos de tres pacientes no siendo comparables. Utilizando los datos de los grupos farmacológicos encontramos que en el grupo ARA II los tratamientos son más largos que en grupo IECA, comparado datos de los fármacos representantes de ambos grupos y más utilizados por los pacientes de la serie en estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas, podemos afirmar que son los fármacos del grupo ARA II los que muestran diferencias mayores de entre 14 y 28 meses en la duración en los tratamientos según consideremos el grupo farmacológico o el fármaco valsartan individualmente. Se puede deducir que los tratamientos con ARA II son mejor tolerados y producen RAM tras mayor tiempo de uso.

Tiempo de latencia de la RAM se trata del tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con FASRAA hasta que aparece una sospecha de RAM. Encontramos una mediana de 18 meses, con un rango intercuartílico de 6-51 meses. En los pacientes de mayor edad el tiempo de latencia es mayor. Como en el caso de la duración del tratamiento no se ha podido establecer una relación entre el tiempo de latencia y el tipo de RAM que presentaba el paciente en el momento de estudio. Con respecto a los grupos farmacológicos los tiempos de latencia de las RAM en pacientes tratados con ARA II son mayores, describiéndose diferencias de medianas de hasta un año con significado estadístico. Se deduce pues al igual que en caso anterior que los tratamientos con ARA II requieren un mayor tiempo de latencia hasta manifestar una RAM, siendo tolerados un periodo de tiempo mayor.

La duración de la RAM, definido como el tiempo que el paciente sufre los efectos de la RAM hasta su desaparición tras la retirada del fármaco implicado. Los pacientes de la serie de estudio sufren varias RAM se ha observado una disminución en la duración de las mismas en las RAM sucesivas. La mediana de las primeras RAM es de 24 meses, de 12 en las segundas, 10 meses en las terceras y de 7 y 8 meses respectivamente en las cuartas y quintas RAM. Lo que parece indicar un mayor porcentaje de diagnóstico de sospecha de RAM en los siguientes episodios. La duración de las RAM es mayor en los pacientes de edad más avanzada, lo que se podría explicar por una falta de diagnóstico en pacientes pluripatológicos o a una alteración de la respuesta al fármaco en el organismo tales como el mecanismo de acción que pueden verse afectados por la edad.

En los pacientes con una duración de RAM mayor hay mayor número de asistencias al servicio de urgencias e ingresos hospitalarios. Lo que concuerda con los hallazgos descritos en la literatura sobre el aumento de la gravedad de los sucesivos episodios de RAM inducidas por FASRAA [47], [97]. Con respecto a los grupos farmacológicos encontramos una mayor duración de RAM en los pacientes en

tratamiento con ARA II, lo mismo se observa al estudiar el fármaco más empleado de este grupo valsartan y comparar la duración de las sospechas de RAM inducidas por el mismo, la diferencia de medianas en meses es de 12 meses superior en el caso de valsartan. Como en los casos anteriores esto podría indicar una mejor tolerancia de las RAM inducidas por estos fármacos o un menor grado de diagnóstico de sospecha en las mismas resultante de la falta de conocimiento sobre los efectos adversos de los mismos.

El tiempo de seguimiento libre de síntomas de los pacientes incluidos en la serie de estudio tiene una mediana de 15 meses con un mínimo de seis meses y un máximo de 60 meses. Lo que se corresponde con los distintos momentos en que se realizó la inclusión de pacientes en el estudio. Se trata de tiempos de seguimiento clínico amplios de las RAM estudiadas y del efecto retirada del fármaco.

En la literatura se definen pobremente las características temporales de las RAM. La mayoría de los trabajos describen el tiempo de latencia muy variable desde horas hasta años, algunos autores encuentran las RAM en el 60% de los pacientes en la primera semana de inicio del tratamiento [45]. Otros autores encuentran un 25% de pacientes en los que la aparición es precoz entre la primera y la cuarta semana de tratamiento [67]. El tiempo de latencia más bajo encontrado en la serie de estudio es de 0.3 meses en un paciente, hay un 5.7% de los casos con tiempo de latencia de hasta un mes en 17 pacientes.

El inicio de las RAM puede prolongarse incluso años desde el inicio del tratamiento y en este sentido los profesionales sanitarios deben estar atentos ante las advertencias de instituciones sobre la aparición diferida de las RAM, en particular los casos de angioedema [498]. En este estudio se ha encontrado tiempos de latencia de 200 meses y en un 10% de los casos el tiempo de latencia fue superior a 100 meses.

Hay publicados casos de tiempos de latencia muy prolongados de hasta 20, 14 y 11 años de tratamiento en los que los pacientes han presentado RAM que son atribuidas a sensibilizaciones medicamentosas u otros tipos de patologías alérgicas y hasta 20 años después cuando se hace el diagnóstico de RAM. En un caso la RAM mortal se produce tras 11 años de tratamiento [541]. La implicación de potenciales factores desencadenantes que rodean los episodios intermitentes de RAM merecen ser estudiados convenientemente, para poder prevenirlas [85]. En situaciones de isquemia o ejercicio físico los pacientes con insuficiencia cardiaca pueden facilitar la aparición de RAM [90], [542].

En el Alergológica 2005 se describe como la duración de los episodios de RAM estudiadas por alergia a medicamentos tienen una mediana de un día con un rango intercuartílico de 1-3 días duración de la RAM [102]. En Alergología 1992 la mediana de duración de las RAM estudiadas es de 7 días con un rango intercuartílico de 3-30 días [101].

### **Características clínicas**

Actualmente, y tras estudiar a más de 300 pacientes, somos conscientes de que las manifestaciones de las RAM incluido el síndrome producido por FASRAA son increíblemente variadas y grandes simuladoras. En esta introducción se han revisado las manifestaciones que pueden afectar al aparato digestivo, circulatorio, respiratorio, a la piel, al riñón, al sistema nervioso central y a las células sanguíneas. Este amplísimo espectro clínico tan solo es abarcable con un alto grado de sospecha como el que se emplea en la elaboración de una historia clínica alergológica. Predominan las manifestaciones clínicas clásicas de estos fármacos pero, agrupadas en lo que hemos descrito como un Síndrome, conjunto de signos y síntomas, causado por los FASRAA que representa el 31,33% de las 679 sospechas de RAM estudiadas en este trabajo. Este tipo de manifestaciones clínicas agrupadas pudiera dificultar el reconocimiento de las RAM con la consiguiente demora en el diagnóstico. De hecho los trescientos pacientes de este estudio han precisado atención especializada (alergólogo) para llegar al diagnóstico. Pensamos que la descripción de este Síndrome inducido por los FASRAA puede orientar en el diagnóstico clínico de sospecha y posterior tratamiento de los pacientes que solicitan asistencia médica, en muchas ocasiones urgente. Se han descrito veinte presentaciones diferentes de este Síndrome que resultan de las combinaciones de otras RAM descritas en ficha técnica junto con las RAM clásicas, tos y angioedema, que están presentes hasta en quince de las veinte presentaciones objetivadas. La forma más frecuente de presentación del Síndrome fue en la que concurrían por orden de aparición las siguientes manifestaciones clínicas de RAM: prurito, angioedema, rinitis y conjuntivitis. Las menos frecuentes en las que aparecían aisladas angioedema y púrpura o prurito y disgeusia.

Salvo las RAM que afectan al riñón y las de los sistemas circulatorio y nervioso central prácticamente todas las descritas en la ficha técnica de los FASRAA se han podido estudiar en este trabajo. Pensamos que de existir se hubieran derivado a otras especialidades médicas (fallo renal, hipotensión, convulsiones).

Fisiopatológicamente el angioedema, mediado por bradiquinina que se produce por el bloqueo del SRAA, es clave en la mayoría de las manifestaciones clínicas aisladas y en el Síndrome inducido por FASRAA. En resumen, hay diferentes signos y síntomas según el lugar de afectación en el aparato digestivo dolor abdominal, diarrea; en el aparato respiratorio tos, disnea, infiltrado del parénquima pulmonar, rinitis; en la piel los inhibidores de la angiotensina producen exacerbación de las dermatosis previas, prurito, hiperhidrosis, eritema, urticaria; en el sistema nervioso el edema cerebral pueden explicarse como un angioedema bradiquininérgico. Este tipo angioedema se ha descrito en todos los grupos farmacológicos de los FASRAA [59], [68]. Trabajos recientes indican como la incidencia de angioedema con los IECA se encuentra entre el 10-20% de los pacientes tratados, con el grupo ARA II entre un 3-8%. Los autores reclaman un mayor tiempo de seguimiento en los ensayos clínicos pues a medida que los tiempos del uso del fármaco aumentan y las condiciones patológicas de los pacientes empeoran las sospechas de RAM aparecen con más frecuencia, principalmente el angioedema.[543].

Pensamos que las dos RAM clásicas, tos y angioedema, inducidas por los FASRAA tienen su origen en el acúmulo de bradiquinina debido al efecto

farmacológico de los FASRAA. La tos puede ser un síntoma del angioedema a nivel laríngeo que, junto con otro tipo de síntomas que padecen estos pacientes como cambios en la voz, sensación de cuerpo extraño faríngeo y glositis se deban a la misma causa [236]. Puede ser que ese angioedema inveterado lleve a una enteritis como la descrita en la Clínica Mayo o a casos de fibrosis hepática, insuficiencia renal y pancreatitis [7], [335], [425], [320].

Del mismo modo el acúmulo de la sustancia P parece ser el mecanismo fisiopatogénico de los pacientes con conjuntivitis [314] y con manifestaciones cutáneas como prurito [162].

Constatamos la presencia de un curso irregular siendo esta otra de las características de las formas de presentación de las RAM producidas por los FASRAA. Son reacciones esporádicas y episódicas, impredecibles en la mayor parte de los casos. Aparecen en muchos casos de forma temprana o tardía, desde horas de la toma de la primera dosis del fármaco hasta veinte años después del inicio del tratamiento con él mismo, en la serie en estudio, se han recogido datos similares publicados de RAM con latencias similares [541]. En algunos pacientes las RAM aparecen de forma aguda y en otros son manifestaciones insidiosas crónicas de larga duración sin periodos libres de síntomas. En la literatura se han descrito cursos de RAM de muy larga evolución en los que el cambio de un grupo farmacológico dentro de los FASRAA no ha supuesto la desaparición de la RAM [544].

Las reacciones adversas producidas por FASRAA han despertado gran atención debido a su gravedad y al potencial número de pacientes afectados por las mismas, pudiendo los propios pacientes negar que un fármaco que han tomado largos periodos de tiempo les pueda producir daño [130]. En algunas publicaciones se refiere a estas RAM como epidemia [545] o epidemia silente [63] o peligrosa epidemia nueva [546].

Se han descrito en la literatura casos letales:

- Angioedema [541], [547], [548].
- Púrpura de Schoenlein Henoch [221], [220].
- Fallo hepático y renal [335].
- Pancreatitis [321].
- Enteropatía "Sprue-like" [7]
- Psicosis aguda/ Intentos de suicidio [459].
- Anafilaxia [483], [411].
- SJS/TEN [225], [226], [227]
- DRESS [232], [233].

Un total de 183 RAM estudiadas en este trabajo se ha considerado graves, afortunadamente ninguna de ellas resultó ser letal. Destacan los casos de pacientes con anafilaxia. En veintiocho pacientes alérgicos sensibilizados a himenópteros, antibióticos, alimentos y *Anisakis simplex* sufrieron episodios de reacciones anafilácticas grado III y IV. Uno de los casos fue una reacción anafiláctica refractaria durante la inducción anestésica por sensibilización a antibióticos  $\beta$ -lactámicos y en tratamiento crónico con ARA II. Requirió intubación y posterior ingreso en la unidad de

cuidados intensivos. Otros caso particularmente grave se produjo en un paciente que ingresó en el servicio de urgencias por una reacción anafiláctica refractaria a tratamiento por sensibilización a Anisakis simplex y en tratamiento crónico con ARA II, requirió intubación e ingreso en la unidad de cuidados intensivos [418]. Treinta ingresos por angioedema inducido por FASRAA, un total de treinta y seis casos de angioedema se consideraron RAM graves. En veintitrés ocasiones se empleó icatibant fuera de ficha técnica ante la gravedad de la situación clínica del paciente por afectación de la vía aérea debido a la RAM que padecían.

En otras ocasiones se presentan como síntomas que no ponen en peligro la vida pero pueden tener efectos indeseables sobre aspectos físicos, psicológicos y sociales en la vida del paciente pudiendo disminuir su calidad de vida. El bienestar de los pacientes que sufren este tipo de RAM está frecuentemente marcado por la larga evolución de muchas de ellas y por su falta de diagnóstico.

Señalar que en nuestro trabajo hubo RAM leves que tuvieron un significativo impacto emocional, proporcionando al paciente grandes dosis de angustia o miedo a la enfermedad. En las sucesivas revisiones de los pacientes en estudio vemos como ésta se elimina, en la medida en la que las RAM desaparecen. En esta tarea en muchas ocasiones no hemos contado con la colaboración del resto del personal facultativo, algunos pacientes sufrieron hasta un total de cinco RAM consecutivas por el uso reiterado de FASRAA (mismo o diferente grupo) hasta conseguir que se les retirara el tratamiento.

Por otro lado destacar el coste sanitario originado por las RAM y derivado de las consultas médicas (urgencias, especializada, primaria y hospitalización) que junto con el deterioro en la calidad de vida de los pacientes causando una importante morbimortalidad en pacientes que presentan deterioro por su edad y enfermedades de base frecuentemente.

Un conocimiento adecuado de las RAM inducidas por FASRAA evitaría riesgos para los pacientes que lo sufren y mejoraría su calidad de vida, evitando además gastos innecesarios al sistema sanitario.

### **Pruebas complementarias**

Las pruebas *in vivo* e *in vitro* empleadas han servido para descartar una patología alérgica como causa de las manifestaciones de las RAM que se estudiaban, pero no han dado resultado en el estudio de la relación causal con el fármaco.

### **Pruebas in vivo**

A los 300 pacientes que componen la serie en estudio se les realizaron pruebas cutáneas y epicutáneas con los fármacos sospechosos de inducir las sospechas de RAM.

Ni las pruebas en cutirreacción, ni en intradermorreacción, ni las epicutáneas realizadas con los fármacos fueron positivas. Algunos autores han descrito positividad en las pruebas epicutáneas con IECA [175] y [178] y en otros casos la prueba de provocación controlada con cámara y exposición al fármaco ARA II losartan resultó positiva [275].

En 88 pacientes (29.4%) se realizó un estudio de provocación oral controlada con fármacos diferentes a los FASRAA con los que recibían tratamiento en el momento de presentar la sospecha de RAM en estudio. Se descartó en todos ellos la hipersensibilidad con resultado negativo de estas provocaciones: AINE (59 pacientes), antibióticos (20), contraste radiológico (7 pacientes) e inmunoterapia (2 pacientes).

## **Pruebas in vitro**

### **ECP marcador sérico de inflamación**

En este trabajo se ha estudiado un marcador sérico de inflamación la proteína catiónica del eosinófilo y se describen sus valores séricos elevados en el 75% de los pacientes con sospechas de RAM producidas por FASRAA. Se trata de un alto porcentaje lo que podría indicar que durante estas RAM se produce una degranulación del eosinófilo que tiene como consecuencia la elevación sérica de una de las proteínas de su interior. En trabajos previamente publicados en pacientes con reacciones de hipersensibilidad frente a fármacos y en reacciones anafilactoides durante la anestesia ya se había descrito este fenómeno [549], [550].

Además la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca son patologías en las que subyace una inflamación crónica que puede manifestarse con la elevación de los marcadores séricos como la ECP [551]. Entendemos que ambos mecanismos puedan estar implicados en la elevación de los niveles séricos de la ECP en la serie presentada de pacientes.

### **Determinación de IgE total**

Los valores séricos de la IgE total en los pacientes estudiados se encuentran elevados en los pacientes atópicos con diferencias estadísticamente significativas. No se encuentran diferencias en estos valores con respecto al sexo.

Los pacientes que presentaron un perfil de sospecha de RAM tipo anafilaxia refractaria los valores de IgE total eran significativamente superiores.

### **Determinación de IgE específica frente a Anisakis simplex**

El Anisakis simplex es un parásito helminto incluido en la clase de los nematodos.

Este parásito puede producir diferentes patologías con las siguientes formas clínicas:

- Anisakiosis gastrointestinal .

- Anisakiosis extragastrointestinal o ectópica.
- Alérgica con una sensibilización frente *Anisakis simplex* y manifestaciones como: urticaria, anafilaxia, asma, rinitis, dermatitis de contacto, conjuntivitis.
- Mixta, anisakiosis gastroalérgica.

Anisakiosis o anisakiasis es una parasitosis humana del tracto digestivo causada por larvas de nemátodos de *Anisakis simplex*.

Anisakidosis se refiere a las enfermedades producidas por las diferentes especies de la familia Anisakidae: *Anisakis simplex*, *Pseudoterranova decipiens* y *Contracaecum osculatatum*.

La anisakiosis en España es poco frecuente, a pesar de que nuestro país es uno de los mayores consumidores de pescado del mundo (89 gr/persona/día) y de las altas tasas de infestación de los peces, los casos descritos en España no son numerosos.

En cifras cabe destacar que el 5,7% de la población española presenta una sensibilización clínica y manifiesta síntomas alérgicos al ingerir las larvas vivas de este parásito. Solo un 10% de los sujetos sensibilizados frente *Anisakis* tienen síntomas al comer las larvas muertas. El 25% de la población española, donantes de sangre sanos, presenta una sensibilización subclínica a este parásito [552].

Resulta especialmente preocupante que el 10% de las anafilaxias registradas en España están causadas por el consumo directo de pescado parasitado por estas larvas [553].

En la serie de estudio se observan concentraciones elevadas de IgE específica frente *Anisakis* en 112 pacientes, 47% de la muestra. Los pacientes sensibilizados a este parásito han presentado episodios de anafilaxia grave al estar sometidos a tratamiento con FASRAA. El análisis de los datos así lo demuestra este grupo de pacientes que han presentado como manifestación clínica de RAM una anafilaxia grave eran los que se encontraban sensibilizados frente *Anisakis* con una concentraciones de IgE más elevadas. El riesgo en estos pacientes sensibilizados de presentar una anafilaxia se ve incrementado por el hecho de estar en tratamiento con este tipo de fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina e impiden la puesta en marcha de mecanismos compensatorios. Nos parece importante que se advierta a los pacientes en riesgo de presentar estos cuadros y con el fin de poder evitarlos, que ingieran pescado con precaución de forma que éste se encuentre libre de larvas vivas.

### **Problemas diagnósticos y técnicos para el estudio de sospechas de RAM inducidas por FASRAA**

#### **Limitaciones del estudio de la alergia medicamentosa y las RAM inducidas por fármacos**

El estudio de RAM viene marcado por diversas limitaciones, algunas por parte del paciente, otras por parte del fármaco implicado o por el tipo de reacción que se presenta, otras típicamente de carácter técnico y otras de carácter circunstancial.

---

### 1. Limitaciones por parte del paciente

El desconocimiento de la especialidad farmacéutica implicada y de la naturaleza de la RAM así como el dilatado tiempo transcurrido entre la RAM y el momento del estudio, al ser un importante porcentaje de personas de mayor edad con posibles problemas de memoria.

### 2. Limitaciones por parte del fármaco

La composición del medicamento puede contener diversos principios activos. (Combinación de FASRAA con diuréticos o fármacos antagonistas del calcio). La hidroclortiazida en la mayoría de las asociaciones de diuréticos y los calcioantagonistas: amlodipino, verapamilo, manidipino, lercardipino, nitrendipino, felodipino que obligan a comprobar la tolerancia de cada uno de los principios activos.

Se añade una dificultad, la naturaleza peptídica de la mayoría de los fármacos que impide la aplicación de algunas técnicas in vivo e in vitro. Los FASRAA son péptidos de bajo peso molecular lo que dificulta la realización de las pruebas cutáneas e intradérmicas. El metabolismo de los principios activos dentro del organismo puede dificultar el estudio así como las características físico-químicas de los mismos.

### 3. Limitaciones por el tipo de RAM/Profesional

Frecuentemente se encuentran RAM con un amplísimo espectro de presentación que difícilmente son reconocidas por los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes en situaciones de urgencia.

Las que afectan a órganos diferentes de la piel o mucosas dificultan su reconocimiento como RAM pasando desapercibidas con gran frecuencia. En el caso de las reacciones con mecanismo inmunológico la clasificación según Gell y Coombs modificada por Pichler no encuadra todos los tipos de presentaciones clínicas. Los que presentan un mecanismo citotóxico celular plantean serios problemas de diagnóstico y habitualmente debido a la gravedad de las lesiones, rara vez se puede realizar una prueba de provocación oral controlada.

El curso intermitente, con resolución de la RAM de forma temporal, sin la suspensión del tratamiento, puede representar un factor de dificultad añadido.

El curso crónico muy prolongado en el tiempo hace que la RAM se asuma como una enfermedad o característica propia del paciente, sin relacionarlo con el uso de un fármaco determinado.

### 4. Limitaciones de carácter técnico

Las pruebas in vivo están estandarizadas en un número muy reducido de principios activos. No siendo este el caso de FASRAA.

El riesgo potencial de las pruebas de exposición controlada en pacientes que han sufrido RAM previas que ponen en peligro su vida. Por otra parte en los pacientes que emplean de forma crónica un FASRAA no tiene sentido la

realización de una prueba de provocación oral controlada si el paciente está sometido diariamente al fármaco y solo con la participación de una serie de circunstancias internas y externas concurrentes se desarrolla la RAM.

#### 5. Limitaciones por circunstancias intercurrentes

La confluencia de factores desapercibidos normalmente puede condicionar el diagnóstico de las RAM. Circunstancias como infecciones, la toma de fármacos diferentes al que origina la misma, antecedentes traumáticos o quirúrgicos, los estudios con contraste radiológicos forman parte de un larga serie de circunstancias que se asocian y condicionan el desarrollo de las RAM [542].

Un aspecto de mejora de este estudio sería la puesta en marcha de dos tipos de test *in vitro*. En general se detecta escaso desarrollo de las técnicas *in vitro*, ligado a diversos factores como la baja rentabilidad diagnóstica, la dificultad para unir sustancias de bajo peso molecular a proteínas portadoras así como la imprecisión en la indicación del uso de las técnicas disponibles para el estudio de cada principio activo en particular. Los FASRAA carecen de técnicas *in vitro* como la determinación de IgE específicas para su estudio y la puesta en marcha de Test de Activación de Basófilos (TAB) que funciona como una provocación *ex vivo* y que se ha incorporado como herramienta de diagnóstico en alergología desde el descubrimiento del CD63 como marcador de la activación de los basófilos en 1991. Su uso en antibióticos  $\beta$ -lactámicos, relajantes musculares, medios de contraste iodado y pirazolonas se ha generalizado en el caso de reacciones IgE mediadas. Su uso en y aplicabilidad en la evaluación de fármacos que inducen RAM por mecanismos no inmunológicos no está tan claro, al ser un test funcional que emula una reacción *in vivo* existen una serie de consideraciones a tener en cuenta de forma específica una de ellas es la secuencia temporal el tiempo transcurrido desde la reacción es importante pasados seis meses la sensibilidad del mismo disminuye. Las condiciones de temperatura, luz, pH, solventes pueden afectar a la degradación del fármaco y por ende a la utilidad de la prueba. La realización de la determinación de IgE específica y del TAB como complemento a los test cutáneos realizados en el estudio podría aumentar el conocimiento de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA.

### **Medicamentos implicados**

Dentro del grupo farmacológico de los FASRAA el enalapril perteneciente a los IECA es el fármaco más consumido, de hecho figura dentro de los 15 genéricos más consumidos en España en el año 2013 (13.5 millones de envases). En países de nuestro entorno como Suecia en este mismo año el 7% de la población realiza tratamiento con IECA y el 6% lo hacía con un ARA II [554]. En este trabajo, enalapril y valsartan son los fármacos que causan más sospechas de RAM, 328 y 116 respectivamente, que suponen el 65.4% de todas las estudiadas (n=444). En el grupo de los ARA II se observa más variedad en los distintos fármacos que ocasionan las sospechas de RAM, valsartan está implicado en un 42% de las mismas, mientras que el enalapril es el responsable del 83% de las sospechas de RAM en el grupo de los IECA.

Estableciendo una relación entre estas cifras de RAM con los datos de consumo:

- Total de IECA 394 RAM/679 total 58% frente al 61% del consumo en el mercado.
- Total ARA II 279 RAM /679 total 41% frente al 39% del consumo en el mercado
- Total IDR 6 RAM/679 total 1%.

Por fármacos, en la Tabla 5-1 se muestran los porcentajes de RAM causados por los mismos y los porcentajes de consumo.

TABLA 5-1: PORCENTAJES DE RAM Y DE CONSUMO DE LOS PRINCIPALES FASRAA

Fármaco	RAM	% Consumo*
Enalapril	48.3%	46%
Valsartan	17.1%	10%
Losartan	8%	8%
Candesartan	4%	6%
Ibersartan	5%	6%
Lisinopril/ramipril	4.2%	8%
Telmisartan/olmesartan/eprosartan	8%	9%
Captopril/fosinopril/delapril	5.5%	7%

\*Datos contenidos en Anexo 3

Las diferencias que se aprecian en ambas columnas son mínimas salvo en el caso de valsartan con un porcentaje de sospechas de RAM superior al consumo con las limitaciones del diseño del estudio (muestreo no probabilístico consecutivo).

Las características clínicas de las RAM inducidas por los tres grupos de fármacos IECA ARA II e IDR que componen el de los FASRAA son similares tal y como aparece descrito en la literatura y en las fichas técnicas de los fármacos de cada grupo [68]. Incluso el riesgo de padecer una nueva reacción cuando ya se ha experimentado previamente una, se identifica en este estudio y en trabajos publicados [503], [555].

En la Comunidad de Madrid la hipertensión arterial afecta a un 30 % de la población. El gasto anual en antihipertensivos fue de más de 150 millones de euros en 2010 correspondiendo la mitad de este gasto a los ARA II (25 % de los tratamientos). Ante esta situación y a la importante repercusión presupuestaria de los ARA II la Comunidad de Madrid desde la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos elaboró un “Plan de Actuación del ARA II” [Servicio Madrileño de Salud 2011]. Este plan tiene como objetivo optimizar la eficiencia en la prescripción de los FASRAA y reducir la variabilidad no justificada de utilización de los ARA II en la práctica clínica, concluyen sobre el escaso beneficio clínico adicional aportado por estos fármacos, frente a otras alternativas de eficacia

---

clínica demostrada, los IECA son de elección en la mayor parte de las situaciones clínicas en los que se recomienda la utilización de un FASRAA.

En este documento solo indica a los ARA II como tratamiento de elección en dos situaciones:

- Paciente diabéticos tipo II, hipertensos con macro-albuminuria e insuficiencia renal (losartan e ibersartan). Se pueden utilizar tanto los IECA como ARA II.
- Como alternativa terapéutica a los IECA en pacientes en los que aparece tos como RAM. Se trataría pues de pacientes hipertensos o con insuficiencia cardiaca y que no pueden tolerar los IECA por tos.

Los ARA II no se posicionan como buena alternativa en pacientes que han experimentado otras RAM, como angioedema inducido por IECA, ya que se han comunicado casos igualmente de angioedema con ARA II en pacientes que lo habían presentado previamente con IECA por lo que será preferible utilizar otro tipo de tratamiento en pacientes con RAM previas. En este estudio hemos comprobado como muchos pacientes padecieron RAM reiteradas con el mismo fármaco, en el caso del enalapril hasta un 87 % de las segundas RAM se producía con el mismo fármaco. Se han estudiado también los cambios de grupo terapéutico o el cambio de fármaco dentro del mismo grupo se constata como las sospechas de RAM en ambos casos se producen nuevamente. El cambio dentro del mismo grupo terapéutico que reproduce la sospecha de RAM más frecuente es el que se produce dentro del grupo de los IECA en 172 sospechas de RAM, el cambio de un ARA II a otro ARA II da lugar a 104 nuevas sospechas de RAM. Entre grupos el paso de IECA al de ARA II origina 75 nuevas sospechas de RAM y el paso de ARA II a IECA 22 nuevas sospechas de RAM. Estos cambios de grupos terapéuticos no se habrían producido de tenerse en cuenta las recomendaciones de uso de estos fármacos.

Periódicamente se realizan estudios de seguimiento del “Plan de Actuación del ARA II” en la Comunidad de Madrid, en ellos se muestra la amplia variabilidad de uso de estos fármacos siendo en Atención Especializada empleados entre el 40-74% de las prescripciones del total de FASRAA (%ARA II/FASRAA) y en Atención Primaria entre el 19-62% del total de FASRAA. La traducción a nivel económico de estas cifras para el mismo periodo supone que el 90% del gasto corresponde a la financiación de ARA II, el 8% es para los IECA y el 2 % para IDR [556].

En países como Suecia, Austria, EEUU o Canadá se ha restringido la prescripción y financiación de los ARA II no siempre por criterios economicistas. Como resultado en Austria los ARA II representan menos del 27% del total del grupo de los FASRAA y en el Reino Unido apenas suponen el 30% [557].

Con respecto al uso combinado de FASRAA en abril de 2014 se publicó un documento de recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC. Esta revisión se inició después de la publicación de ensayos clínicos en las que se observó que la asociación de FASRAA podría incrementar el riesgo de RAM para las asociaciones de IECA y ARA II y de estos últimos con IDR. Las recomendaciones del PRAC son las siguientes [558]:

- No utilizar terapia combinada con FASRAA (IECA, ARA II o IDR) excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.
- En los casos en los que la combinación se considere imprescindible, debe llevarse a cabo con la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, monitorizando la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.
- La combinación de IDR (aliskireno) con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave está contraindicada.

En la serie de casos utilizada para realizar este trabajo se describe el caso de dos pacientes uno con terapia combinada de ARA II e IECA, otro con IDR y ARA II en los que se retiró sucesivamente ambos fármacos por sospechas de RAM graves durante su uso. En ambos casos la sintomatología desapareció tras completarse la retirada de ambos fármacos.

### **Manejo de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA sugerido por el doctorando**

El propósito de este trabajo ha sido revisar detenidamente la casuística y proponer métodos diagnósticos y establecer una clasificación clínica útil y práctica, tras analizar los resultados de una larga serie recogida al efecto como estudio observacional en el Hospital Central de la Defensa durante seis años, pudiendo servir como guía de manejo de los pacientes. En ésta se han identificado mecanismos etiopatogénicos y una propuesta de clasificación de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA.

### ***Mecanismos etiopatogénicos***

Las RAM inducidas por FASRAA probablemente tengan mecanismos pluripatogénicos en su origen. En líneas generales, apuntan a cuatro mecanismos básicos con las combinaciones subsiguientes:

1. **Mecanismo farmacológico:** debido al bloqueo de sistema renina angiotensina aldosterona y el acúmulo de bradiquinina y SP [137], [67].
2. **Mecanismo metabólico genético:** los genes que codifican la enzimas implicadas en el metabolismo de la bradiquinina DPPIV [142], APP [559], CPN [137], o los genes que determinan los niveles séricos de la ECA [486].
3. **Mecanismo influido por desencadenantes o gatillos:** los cuadros infecciosos, los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas potencian la liberación y el acúmulo de bradiquinina en determinadas zonas. Desde las fases más tempranas de la hipertensión arterial se producen daños vasculares y activación del sistema de la coagulación que podrían desempeñar un papel de gatillo en estas RAM [507].
4. **Mecanismo inmunológico:** todos los tipos de respuesta inmune tanto las mediadas por células como las mediadas por inmunoglobulinas se han descrito como RAM inducidas por FASRAA. Presumiblemente la IgE está

detrás de los casos de urticaria inmediata producida por FASRAA, al igual que el broncoespasmo por losartan, aunque hasta la fecha no hallamos descrito este anticuerpo con unas pruebas cutáneas o IgE específica si se han visto estudios de provocación positivos [275]. Algunos autores especulan con la posibilidad de encontrar autoanticuerpos IgG o IgA anti-IECA e incluso autoanticuerpos dirigidos contra la fracción C1-estearasa inhibidor que sea responsable de la clínica de angioedema [98].

El mecanismo mediado por linfocitos T con pruebas epicutáneas positivas se ha mostrado en los casos de dermatitis de contacto [175] y DRESS [232], PEAG [230] y en SJS [225].

En las RAM con mecanismo inmunológico no suele existir reactividad cruzada. Las RAM de origen no inmunológico se caracterizan por la presencia de reactividad cruzada.

### ***Clasificación de RAM inducidas por FASRAA***

Los FASRAA son fármacos muy eficaces y son ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, post infarto, fallo renal y nefropatía diabética. Su acción está basada balance del efecto fibrinolítico al disminuir la angiotensina II que es pro-trombótica e incrementan la bradiquinina antitrombótica además aumentan la adiponectina y la sensibilidad a insulina.

Son también causa frecuente de RAM (incluidas reacciones de hipersensibilidad a fármacos). Aunque en muchas reacciones se liberan mediadores inflamatorios en ausencia de reconocimiento inmunológico específico (intolerancia cruzada), un pequeño porcentaje de estas reacciones se producen a través de mecanismos inmunológicos (reacciones selectivas) en ellas pueden participar IgE específicas o células T; produciéndose un conjunto heterogéneo de entidades que comprende desde manifestaciones clínicas de poca gravedad como la tos y el prurito hasta otras como el angioedema y el Síndrome de Stevens Johnson inducidos por FASRAA que pueden suponer una amenaza para la vida. Las reacciones mediadas por linfocitos T son menos frecuentes aunque se han descrito con todos los grupos.

Sin embargo no todas las RAM inducidas por FASRAA están inmunológicamente mediadas.

Basándonos en la clasificación de las reacciones de hipersensibilidad en otros grupos farmacológicos como los AINES se propone una para los FASRAA.

#### **RAM No inmunológicas con reactividad cruzada**

- RAM inducidas por FASRAA que exacerban enfermedad respiratoria: se manifiestan con obstrucción bronquial, tos, congestión nasal, rinorrea.

---

Ocurren en pacientes con patología respiratoria previa (asma, rinitis, sinusitis) [560], [266], [275], [260].

- RAM inducidas por FASRAA que exacerban enfermedades cutáneas: se manifiestan con prurito, exantema, descamación y lesiones características de cada patología. Ocurren en pacientes con enfermedad cutánea previa (urticaria crónica, dermatitis atópica, prurito crónico, liquen plano, lupus) [158].
- RAM inducidas por FASRAA que inducen angioedema y/o urticaria. Considerando que la tos es debida al angioedema de las vías respiratorias [561].
- RAM inducidas por FASRAA que exacerban enfermedades alérgicas; se manifiestan como angioedema, hipotensión, prurito, congestión. Ocurren en pacientes con patología alergológica previa (anafilaxia, rinitis, dermatitis de contacto) [478]-[482], [562], [563], [486].

#### RAM Inmunológicas sin reactividad cruzada intergrupos

- RAM por FASRAA inmediatas mediadas por un mecanismo inmunológico anticuerpos: Angioedema, urticaria o anafilaxia [103],[104], vasculitis [220].
- RAM por FASRAA retardadas mediadas por un mecanismo inmunológico celular linfocitos T: Exantema [157], exantema fijo, SJS [225], TEN [226], PEAG [230], nefritis [432], [441], hepatitis [336],[344], pancreatitis [319], [320], enteritis [7].

### **Clínica**

Las formas clínicas de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA son increíblemente variadas (descritas en la clasificación). Esta entidad se puede presentar con manifestaciones clínicas benignas o leves y otras mucho más agresivas que pueden ser mortales. La secuencia temporal de aparición de estas manifestaciones clínicas es igualmente variada en algunos casos es muy rápida en la primera semana de administración del tratamiento con FASRAA y en otras se describen periodos de latencia superiores a los 10 años.

### **Diagnóstico**

Se trata de un diagnóstico clínico y de exclusión. El estudio alergológico con pruebas complementarias no muestra resultados que confirmen el diagnóstico. El algoritmo de Karch Lasagna modificado permite establecer una relación de causalidad entre la sospecha de RAM y los FASRAA.

### **Tratamiento**

El tratamiento de elección es la retirada del FASRAA. En el momento agudo los tratamientos específicos con corticoides, antihistamínicos e inhibidores de los receptores de bradiquinina pueden resultar útiles solo en casos seleccionados.

---

## 6. Resumen



## Resumen

El uso de Fármacos Activos en el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (FASRAA) se ha generalizado desde el inicio de su comercialización en 1981, dadas sus indicaciones para el tratamiento de unas patologías tan extendidas como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia post-infarto de miocardio, el fallo renal y la nefropatía diabética.

Los FASRAA incluyen: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII) e Inhibidores Directos de la Renina (IDR).

El sistema renina angiotensina aldosterona es el que emplea el organismo para el control de la presión sanguínea sistémica y la perfusión renal. Su acción está basada en el balance del efecto fibrinolítico al disminuir la angiotensina II, que es protrombótica, e incrementar la bradiquinina antitrombótica, además de aumentar la adiponectina y la sensibilidad a insulina.

Actualmente se calcula que un tercio de la población de los países occidentales padece hipertensión arterial; más de cuarenta millones de personas emplean este tipo de fármacos en el mundo. El uso de FASRAA se estima en un 5% de los habitantes de los países desarrollados. Así pues, en España con una población de 47 millones de habitantes, 2.350.000 los emplean diariamente. Dado que, en los estudios de seguimiento y control de los pacientes que emplean estos fármacos se apunta que un 20% presentan Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), en España 470.000 personas pueden presentar sospechas de RAM por su consumo. En los últimos 15 años se ha incrementado el uso de FASRAA en un 350%. Los IECA son el séptimo y los ARA II el octavo de los cuarenta fármacos más vendidos en España.

La RAM se define como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Una parte importante de los pacientes que acuden a las consultas de Alergología lo hacen por una sospecha de RAM, lo que representa el 14.7% del total según Alergológica 2005. A pesar de que el mecanismo inmunológico se demuestra en pocas ocasiones (6-10% de las RAM son atribuibles a este tipo de mecanismo), los alergólogos pueden contribuir a su estudio, diagnóstico y tratamiento.

En los 35 años transcurridos desde la comercialización de los primeros IECA (el captopril) hasta la actualidad se han descrito multitud de sospechas de RAM con estos fármacos muy variopintas (hipo, afonía, abdomen agudo, diarrea, anafilaxia

refractaria). En el mes de mayo de 2009 acudió a la consulta de Alergología del Hospital Central de la Defensa, remitida desde el servicio de Otorrinolaringología, una paciente que presentaba una rinitis persistente grave con anosmia. Se trataba de una paciente hipertensa en tratamiento con valsartan. Tras la sospecha de RAM se retiró el tratamiento antihipertensivo con resolución completa del cuadro clínico, y se inició el estudio de una serie de casos de RAM a FASRAA (n=45), publicado en la revista *Am J Cardiology* 2012: "Side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors antagonist: are we facing a new syndrome". Desde entonces, cada semana se presentan nuevos casos, con una clínica diferente; en ocasiones las reacciones adversas aparecen aisladas, en otras de forma combinada.

Se presenta una amplia serie de casos (n=300) de sospechas de RAM inducidas por FASRAA con seguimiento prospectivo en las consultas de Alergología, a lo largo de cinco años de estudio. Para valorar la causalidad entre el fármaco y la sospecha de RAM se ha tenido en cuenta el algoritmo de causalidad de Karch Lasagna modificado, empleado actualmente por el Servicio Español de Farmacovigilancia, que valora: secuencia temporal entre la toma del fármaco y la RAM, conocimiento previo de la RAM, efecto retirada, efecto re-exposición y causa alternativa. Se proponen ideas que permitan mejorar el conocimiento de los mecanismos implicados en estas RAM y su tratamiento. A los pacientes se les realiza un estudio alergológico clásico con pruebas cutáneas y pruebas epicutáneas con batería estándar, y determinación de la IgE total y específica con la cuantificación de un marcador sérico de la inflamación, proteína catiónica del eosinófilo. Asimismo, se realizaron pruebas cutáneas en cutirreacción e intradermorreacción; además de pruebas epicutáneas con los fármacos sospechosos de estar implicados.

El estudio abarca un total de n=679 sospechas de RAM inducidas por el uso de FASRAA. Los pacientes, con edades comprendidas entre los 22 y 91 años, con 204 mujeres (68%). El 98% de los pacientes recibían tratamiento con FASRAA por hipertensión arterial, en seis pacientes la indicación de uso fue insuficiencia cardiaca. La procedencia de derivación de estos pacientes se produce desde Atención Primaria y Urgencias mayoritariamente. Prácticamente un tercio de los pacientes estudiados eran atópicos y entre los antecedentes patológicos destacan la rino-conjuntivitis y asma alérgicos en 37 pacientes (12.3%). Un total de 59 pacientes (19.7%) recibían tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el momento de la aparición de la RAM, descartándose reacciones de hipersensibilidad a los mismos a través de las pruebas de provocación oral controlada.

El tipo de sospecha de RAM más frecuentemente encontrada, en 213 casos, fue lo que en el estudio se describe como Síndrome inducido por FASRAA (31.6% de las sospechas de RAM); el segundo tipo de manifestación más frecuente fue el angioedema en 107 sospechas (15.75%) y quedó relegada al tercer puesto la tos con 87 casos (12.81%). La tos, junto con el angioedema, constituyen las manifestaciones clínicas clásicas de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA. Al relacionar la variable edad con los diferentes tipos de sospechas de RAM encontramos diferencias estadísticamente significativas en tres tipos de RAM: la tos, más frecuente en jóvenes, seguido del Síndrome inducido por FASRAA en edades discretamente más elevadas y, por último, el tipo de RAM que se observó en pacientes de mayor edad fue el

angioedema. Otros tipos de manifestaciones clínicas como las anafilaxias refractarias a tratamiento se describió en 4.12% casos del estudio.

Con respecto a los fármacos implicados en las sospechas de RAM, los IECA constituyen el grupo más numeroso con n= 394 sospechas (58%), frente a los ARA II con n=279 (41%) y los IDR con 6 (1%). El 65% del total de las sospechas de RAM estaba producido por enalapril y valsartan. En el grupo de IECA, en el 83% de los casos el fármaco sospechoso fue el enalapril. En el grupo de los ARA II el fármaco predominante fue el valsartan con 116 sospechas de RAM con un 42% del total de 279. Las sospechas de RAM inducidas por valsartan y losartan constituyen el 61% del grupo ARA II.

Con respecto a la duración del tratamiento con el fármaco que produce la sospecha de RAM (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento en el que el paciente acude a la consulta de Alergología y se retira el fármaco) encontramos diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes que recibía tratamiento con ARA II frente a los que recibían tratamiento con IECA. Con respecto al tiempo de latencia de las sospechas de RAM (tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento con FASRAA hasta que aparece una sospecha de RAM) encontramos que este es más elevado en los pacientes de mayor edad y en el grupo de pacientes en tratamiento con ARA II frente al grupo de pacientes que recibían tratamiento con IECA. La duración de las sospechas de RAM es mayor en los pacientes de mayor edad y en los no atópicos. Los pacientes con duración de sospecha de RAM más alta tienen tiempos de latencia de aparición de las mismas y duraciones totales del tratamiento mayores. Al mismo tiempo, este tipo de pacientes son los que han sufrido más hospitalizaciones y más episodios de asistencia a urgencias. Como en el resto de variables temporales, la duración de las sospechas de RAM es mayor en el grupo de pacientes en tratamiento con ARA II que la que presentaban los pacientes en tratamiento con IECA.

Dos tercios de los pacientes estudiados acudieron a urgencias por la sintomatología atribuible a RAM en nuestro estudio y 63 pacientes (21% del total) ingresan a causa de las mismas, 23 de ellos (7.6% del total) en dos o más ocasiones. El tipo de sospecha de RAM que precisa más veces asistencia urgente es el Síndrome inducido por FASRAA y la causa de ingreso más frecuente es el angioedema. Tenemos constancia del tratamiento recibido en 579 de las sospechas de RAM de la serie de estudio, de las que 499 reciben tratamiento con corticoides y antihistamínicos. En 23 casos el tratamiento con icatibant fuera de ficha técnica resultó efectivo en casos de angioedema con compromiso de la vía respiratoria.

Las pruebas complementarias efectuadas demostraron la ausencia de relación entre la patología alergológica y las sospechas de RAM. El diagnóstico de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA es clínico. Las pruebas cutáneas y epicutáneas con los medicamentos implicados en las reacciones resultaron sistemáticamente negativas. Destacar que 88 pacientes (29.4% del total de la muestra) fueron sometidos a un estudio de hipersensibilidad con otros medicamentos con resultado negativo. El algoritmo de causalidad aplicado a las sospechas de RAM estudiadas permite calificar a 603 de ellas como reacciones definidas al obtener una

puntuación de ocho o más puntos en su aplicación, principalmente por re-exposición a grupo farmacológico y no existir causa alternativa que explicara la sintomatología.

Un total de 183 sospechas de RAM (26.95% del total de la muestra) reúnen las condiciones para ser consideradas como RAM graves (poner en peligro la vida, causar ingreso, prolongar la hospitalización, importantes desde el punto de vista médico).

Desde el punto de vista alergológico se debe tener en cuenta que la clínica que presentan las sospechas de RAM es muy similar a la patología alergológica: tos, rinitis, conjuntivitis y disnea; signos y síntomas digestivos que simulan alergia alimentaria; manifestaciones cutáneas como urticaria, angioedema, prurito, lesiones eccematosas, liquenoides o exacerbación de patologías previas.

Es posible que estos pacientes sufran un retraso en el diagnóstico de las RAM que padecen por considerarlos "alérgicos", al ser achacados sus síntomas a reacciones de hipersensibilidad frente a otros fármacos, inhalantes o alimentos. El paciente alérgico puede desarrollar con más facilidad una RAM o volver a tener síntomas alérgicos, tras muchos años asintomático, como consecuencia del tratamiento con FASRAA.

Pacientes alérgicos en tratamiento con FASRAA, al ser sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos habituales (como las pruebas de provocación o el tratamiento con inmunoterapia), pueden sufrir RAM muy graves, como anafilaxia refractaria que no responde al uso de la medicación de rescate (observado en sensibilizados a Anisakis). La combinación de alergia y FASRAA puede originar un aumento de mediadores como bradiquinina (elevado *per se* en las reacciones alérgicas) y la falta de degradación de esta por efecto farmacológico puede poner en peligro la vida del paciente.

El tratamiento de elección de las sospechas de RAM inducidas por FASRAA es la retirada del fármaco causante. En el momento agudo, un reducido grupo de pacientes puede beneficiarse de tratamientos específicos con corticoides, antihistamínicos o inhibidores de los receptores de bradiquinina que pueden actuar como medicación de alivio sintomático.

---

## 7. Conclusiones

---

---

## Conclusiones

- Las sospechas de RAM producidas por los FASRAA son difícilmente reconocibles, con un espectro clínico de presentaciones muy amplio, temporalmente impredecibles, por lo que permanecen largos periodos de tiempo sin diagnosticar y tratar.
- El Síndrome inducido por FASRAA es la forma de manifestación más frecuente de las sospechas de RAM inducidas por estos fármacos. Consiste en la aparición gradual de varios signos y síntomas asociados a un tratamiento con FASRAA. La aparición de este Síndrome es más frecuente que las clásicas tos y angioedema descritas en la literatura y conocidas por el profesional sanitario.
- Resulta de vital importancia tener presentes las RAM inducidas por el conjunto de los FASRAA, no solo los IECA. Sin esta visión de conjunto, más del cuarenta por ciento de las sospechas de RAM estudiadas hubieran pasado desapercibidas.
- El 27% de las sospechas de RAM estudiadas fueron consideradas graves y el 21% de los pacientes requirió ingreso hospitalario como consecuencia de las mismas.
- El diagnóstico de las RAM inducidas por FASRAA es clínico. No hay pruebas de laboratorio que confirmen el diagnóstico de estas RAM. Por lo tanto, el clínico, en concreto el alergólogo, debe estar alerta ante la aparición de estas RAM que merman la calidad de vida del paciente y pueden ser mortales.
- Los mecanismos por los que se producen los diferentes tipos de RAM no son del todo conocidos. Se han propuesto mecanismos farmacológicos, inmunológicos, metabólico-genéticos e influencia de desencadenantes o gatillos como causas de estas RAM, sin poder descartarse que más de uno actúe en el mismo paciente para dar como consecuencia una RAM.
- Presentan un gran coste social (calidad de vida del paciente) y al Sistema Sanitario por la cantidad de episodios de asistencia especializada, urgente e ingresos hospitalarios que generan. Además de ser fármacos frecuentemente utilizados.

- 
- Se aprecia incredulidad por parte del profesional sanitario respecto a las RAM inducidas por FASRAA, por considerarlos fármacos seguros, lo que implica re-exposición al mismo fármaco o grupo farmacológico.
  - Pacientes alérgicos, especialmente los sensibilizados frente a *Anisakis simplex*, presentan un mayor riesgo de padecer RAM graves con estos fármacos.
  - Ante la sospecha de una RAM inducida por FASRAA, el tratamiento de elección es la suspensión del fármaco sospechoso. Solo un porcentaje muy pequeño de RAM se beneficia de un tratamiento específico (icatibant, antihistamínico, corticoide).
  - Al comparar el conjunto de los FASRAA compuesto por IECA, ARA II e IDR, con el perfil de RAM, encontramos la misma sintomatología entre los grupos. Si bien los ARA II son fármacos mejor tolerados, presentan tiempos de duración del tratamiento mayores, tiempos de latencia y duración de las sospechas de RAM más largos.
  - Por último, consideramos necesario planificar medidas de intervención de tipo formativo, con difusión de resultados dirigidos a los profesionales sanitarios del área hospitalaria (atención primaria y especializada), con el objetivo de mejorar la calidad de la asistencia al usuario.

---

## 8. Referencias bibliográficas



## Referencias bibliográficas

- [1]. Holland JS. Venenos que curan. *National Geographic* 2013; 32(2):36-55.
- [2]. Encyclopædia Britannica Online, s.v. "jararaca", accessed July 18, 2013, <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/301372/jararaca>.
- [3]. Warrell DA. Snakebites in Central and South America: Epidemiology, Clinical Features, and Clinical Management. "En": Campbell JA, Lamar WW, editors. *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. London: Comstock Publishing Associates; 2004. p. 870-1500.
- [4]. Brown JH. *Toxicology and Pharmacology of Venoms from Poisonous Snakes.*, Illinois: Springfield; 1973. p. 184-199.
- [5]. Marín R, Álvarez-Navascués R, Fernández-Vega F. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en hipertensión arterial, diabetes y nefropatía. *Rev Esp Cardiol* 2008;8:30-38.
- [6]. Brunier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonist. *Lancet* 2000;355:637-645.
- [7]. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):732-738.
- [8]. O'Hollaren MT, Porter GA. Angiotensin converting enzyme inhibitors and the allergist. *Ann Allergy* 1990;64(6):503-506.
- [9]. Santeliz H, Romano L, González A, Hernández H. Sistema renina angiotensina aldosterona en la presión arterial. *Rev Mex Cardiol* 2008;19(1):21-29.
- [10]. Roisman GL, Danel CJ, Lacronique JG, Alhenc-Gelas F, Dusser DJ. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:402-410.
- [11]. Mehta JL, Li DY, Yang H, Raizada MK. Angiotensin II and IV stimulate expression and realase of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Cardivas Pharmacol* 2002;39:789-794.
- [12]. Hagaman JR, Moyer JS, Bachman ES, Siboni M, Magyar PL, Welch JE, et al. Angiotensin-converting enzyme and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2552-2557.
- [13]. Millik F, Gewurz AT. Risk factors for angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):S146.
- [14]. Blais C Jr, Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Muñoz C, et al. Serum metabolism of bradikinin and des-arg9-bradikinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 1999;43 (2-3):293-302.
- [15]. Campo P, Fernandez D, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by ACE inhibitors. *Curr Op Allergy Clin Immunol*. 2013; 4:337-344.
- [16]. Niedoszytko M, Ratajska M, Chelminska M, Makowiecki M, Malek E, Sieminska A. The angiotensin AGT p M235T gene polymorphism may be responsible for the development of severe anaphylactic reactions to insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(2):166-172.

- 
- [17]. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
- [18]. Disponible en URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=M01AB](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01AB), consultada el 17 de agosto de 2013.
- [19]. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Catálogo de medicamentos. Madrid: Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos; 2010.
- [20]. Medimecum Guía de Terapia farmacológica. Madrid: Adis;2012.p.:320-334.
- [21]. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148(1):16-29.
- [22]. Guía de Prescripción Terapéutica. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Adaptado *British National Formulary, 51 March 2006*. London: BMJ Publishing Group Ltd;2006.
- [23]. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fabard R, Germano G et al 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- [24]. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
- [25]. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA. Lewis JB, et al. for The Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist ibersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- [26]. JBS2: British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91 (Suppl V): v1-v52.
- [27]. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- [28]. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: A 7 years follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-289.
- [29]. Fox KM. Efficacy on perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPE Study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
- [30]. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio.
- [31]. Directiva 2000/38/CE de la Comisión Europea, de 5 de junio de 2000, por la que se modifica el capítulo V bis, «Farmacovigilancia», de la Directiva 75/319/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
- [32]. Ramírez E, Cabañas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized
-

- patients: a Nested case- control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013;43:344-352.
- [33]. Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use. Ginebra: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1999.
- [34]. Capellá D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Med Clín (Barc)* 1988; 91: 93-6.
- [35]. Demoly P, Adkinson F, Brockow K, Castells M, Chirac AM, Greenberger A, et al. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.
- [36]. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139:683–693.
- [37]. Pichler WJ, Werner J. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept: *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301-305.
- [38]. Thien F, Puy RM. Facilitation of drug hypersensitivity reactions-the role of acid suppression?. *Clin Exp Allergy* 2013;43:271-272.
- [39]. Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Teo K, Copland I, Ramos B, et al. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
- [40]. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012;13:1285-1306.
- [41]. Greene L, Ferreira SH, Stewart JA. Bradikinin Potentiating Factor. *Chest* 1971; 59:59.
- [42]. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Med Toxicol* 1986;1(2):122-141.
- [43]. Benehamed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arc Intern Med* 2005;165:1500-1505.
- [44]. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunat A, Liss Y, Bork K. ALDEN an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:60-68.
- [45]. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012;61:545-557.
- [46]. Caballero T, Prior N. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon;2007:1050-1072.
- [47]. Kaplan AP. Angioedema. *WAO Journal* 2008;June:103-113.
- [48]. Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendall WM. The captopril-induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol* 1980; 116: 902-905.
- [49]. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by a angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995;333:1572.
- [50]. Lang DM, Abere W, Bernstein JA, Chung HH, Sevciovic-Grumach A, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:395-402.

- 
- [51]. Yusuf S, Teo K, Aderson C and The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-1183.
- [52]. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. European Commission under Article 20 Regulation (EC) N726/2004.
- [53]. Holm JP, Ovesen T. Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angio-edema. *Dan Med J* 2012; 59(6):A4449.
- [54]. Cohen EG, Soliman AMS. Changing trends in angioedema. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:701-706.
- [55]. Ulmer JL, Garvey MJ. Fatal angioedema associated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 1992;26:1245-1246.
- [56]. Slater EF, Merrill DD, Guess HA. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor. *JAMA* 1988;260:967-970.
- [57]. Farkas H. Current Pharmacotherapy of bradykinin mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:571-586.
- [58]. Cupido C, Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril. *SAMJ* 2007; 97(4):244.
- [59]. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition angioedema. *Lancet* 2000;117:608-609.
- [60]. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
- [61]. Pavletic A. Late angioedema caused by ACE inhibitors underestimated. *Am Fam Physician* 2002;66(6):956-958.
- [62]. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo C, Reshef A, Hersu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:502-507.
- [63]. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Angioedema: The Silent Epidemic. *Am J Cardiol* 2012;109:774-777.
- [64]. Miller DR, Oliveira SA, Berlowtz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008;51(6):1624-1630.
- [65]. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24(8):599-606.
- [66]. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18:171-188.
- [67]. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:57-63.
- [68]. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Southworth MR, Ding X, Hernandez AF, et al. Comparative Risk for Angioedema Associated With the Use of Drugs that Target the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.
-

- 
- [69]. Brown NJ, Ray WA, Snowden M. Black Americans have an increased risk rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
- [70]. Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting inhibitor-induced angioedema: Clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 2004;126:400-404.
- [71]. Hoover T, Lippman M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angioedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:50-61.
- [72]. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacologic targets. *J Pharmacol Sci* 2005;99:6-38.
- [73]. Gibbs CR, Lip GY, Beevers DG. Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48 (6):861-865.
- [74]. Bork K. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with Angiotensin II receptor antagonist, and female sex. *Am J Med* 2004;116:644-645.
- [75]. Roberts DS, Mahoney EJ, Huchinson CT, Alphas A, Grundfast KM. Analysis of recurrent angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope* 2008;118:2115-2120.
- [76]. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:17.
- [77]. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol* 1997;136:153-158.
- [78]. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren, Levy E. Incidence and Characteristics of Angioedema Associated With Enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-1642.
- [79]. Kampitak T. Recurrent severe angioedema associated with imidapril and diclofenac. *Allergol Int* 2008;57:441-443.
- [80]. Banerji A, Oren E, Hesterberg P, Hsu Y, Camargo CA Jr, Wong JT. Ten year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an impatient allergy/immunology consult service. *Allergy Asthma Proc* 2008;29 (1):88-92.
- [81]. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo C. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(4):327-332.
- [82]. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Serger AC, So JW, Cook EF, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;10(4):499-509.
- [83]. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Hery D, Levy E. Omaprilat and enalapril in patients with hypertension: the Omaprilat Cardiovascular Treatment Versus Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-111.
- [84]. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anaesth* 2006; 53(10):994-1003.
-

- 
- [85]. Schiller PI, Messmer SL, Haefeli WE, Schlienger RG, Bircher AJ. Angiotensin-converting enzyme induced angioedema: late onset, irregular course, and potential role of tiggers. *Allergy* 1997;52:432-435.
- [86]. Lin RY, Levine RJ, Lin H. Adverse drug effects and angioedema hospitalizations in the United States from 2000 to 2009. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:65-71.
- [87]. Anderson JA, Abbosh JM, Levine AB, Kupin WL. Increased prevalence of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) drug induced angioedema in cardiac transplant and renal transplant patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(3):34.
- [88]. Hedner T, Samuelsson O, Lunde H, Lindholm L, Andrén L, Wiholm BE. Angioedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1992;304:941-946.
- [89]. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Authors' response to: is angioedema a class of side effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:599.
- [90]. Cugno M, Agostoni P, Mar D, Meroni PL, Gregorini L, Busotti M, et al. Impaired bradykinin response to ischaemia and exercise in patients with mild congestive heart failure during angiotensin-converting enzyme treatment. Relationships with endothelial function, coagulation and inflammation. *Br J Haematol* 2005;130:113-120.
- [91]. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, Molinaro G, Meijer IA, Dion P. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Am Hum Genet* 2005;77:617-626.
- [92]. Nikpoor B, Duan QL, Rouleau GA. Acute adverse reactions associated with angiotensin converting enzyme inhibitors: genetics factors and therapeutics implications. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(11):773-775.
- [93]. Sprinke TJ, Stone AA, Venema RC, Denslow ND, Caldwell C, Ryan JW. Assignment of the membrane-bound human aminopeptidase P gene (XPNPEP2) to chromosome Xq25. *Genomics* 1998;50(1):114-116.
- [94]. Mahmoudpour SH, Leusink M, van der Putten L, Terreehorst I, Asselbergs FN, de Boer A, et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitors-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(3):249-260.
- [95]. Lin RY, Cannon AG, Teitel AD. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:159-166.
- [96]. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicentre review and algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:834-840.
- [97]. Sica DA, Black HR. ACE inhibitor-related angioedema: can angiotensin-receptor blockers be safely used? *J Clin Hypertens* 2002;4:375-380.
- [98]. Abdi R, Dong V, Lee CJ, Nioso KA. Angiotensin II Receptor Blocker-Associated Angioedema: On the Heels of ACE Inhibitor Angioedema. *Pharmacotherapy* 2002;22:1173-1175.
-

- 
- [99]. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists; Challenging our knowledge of angioedema and its etiology. *Laryngoscope* 2001;111:1729-1731.
- [100]. Dyer PD. Late-onset angioedema after interruption of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:947-948.
- [101]. SEAIC. *Alergológica* 1992. Madrid: Nilo;1995.
- [102]. SEAIC. *Alergológica* 2005. Madrid: Luzan;2006.
- [103]. Wood SM, Mann RD, Rawlins MD. Angioedema and urticaria associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J Clin Res* 1987;294:1201-1204.
- [104]. Rupprecht R, Vente C, Grafe A, Fuchs T. Angioedema due to losartan. *Allergy* 1999;54:81-82.
- [105]. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997;278:232-233.
- [106]. Gabb GM, Ryan P, Wing LM, Huchinson KA. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. *Aus NZJ Med* 1996;26:777-782.
- [107]. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Imunol Allergy Clin North Am* 2006;26:725-737.
- [108]. Henson EB, Bess DT, Abraham L, Bracikowski JP. Penile angioedema possibly related to lisinopril. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56(17):1773-1774.
- [109]. McCabe J, Stork C, Mailloux D, Su M. Penile angioedema associated with the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65: 420-421.
- [110]. Miller DG, Sweis RT, Toerne TS. Penile angioedema developing after 3 years of ACEI therapy. *J Emerg Med* 2012;43:273-275.
- [111]. Shiber JR. Images in clinical medicine. Angioedema of arytenoids. *New Engl J Med* 2005;353:e15.
- [112]. Kuo DC, Bairsh RA. Isolated uvular angioedema associated with ACE inhibitor use. *J Emer Med* 1995;13:327-330.
- [113]. Ishoo E, Shah UK, Grillone GA, Stram JR, Fuleihan NS. Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:263-268.
- [114]. Zingale L, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, Cicardi M. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175 (9):1065-170.
- [115]. Shahzad G, Korste MA, Blatt C, Motwani P. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema of the stomach and small intestine: a case report. *Mt Sinai J Med* 2006;73(8):1123-1125.
- [116]. Matsumura M, Haruki K, Kajinami K, Takada T. Angioedema likely related to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Int Med* 1993;32:424-426.
- [117]. Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema of the intestine: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2002;324:106-108.
- [118]. Jacobs R, Hoberman L, Goldstein H. Angioedema of the small bowel caused by an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 127-128.
-

- [119]. Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, Messerli FH. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(5):297-304.
- [120]. Scheirey CD, Scholz FJ, Shortsleeve MJ, Katz DS. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced small-bowel angioedema: clinical and imaging findings in 20 patients. *Am J Roentgenol* 2011;197(2):393-398.
- [121]. Byrne TJ, Douglas DD, Landis ME, Heppell JP. Isolated visceral angioedema: an underdiagnosed complication of ACE inhibitors? *Mayo Clin Proc* 2000;75:1201-1204.
- [122]. Campbell T, Peckler B, Hackstadt RD, Payor. ACE Inhibitors-Induced Angioedema of Bowel. *Case Rep Med* 2010;2010:690695. doi: 10.1155/2010/690695. Epub 2010 Dec 1.
- [123]. Chuah HS, O'Donnell D. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and visceral angio-edema. *Emerg Med Australas* 2012;24(2):207-208.
- [124]. Oudit G, Girgrah N, Allard J. ACE inhibitor-induced angioedema of the intestine: Case report, incidence, pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2001;15:827-832.
- [125]. Tojo A, Onozato ML, Fujita T. Repeated subileus due to angioedema during rennin-angiotensin system blockade. *Southern Society of Clinical Investigation* 2006;332(1):36-38.
- [126]. Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, MacDermott RP. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(3):254-257.
- [127]. Augenstein VA, Heniford BT, Sing RF. Intestinal angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: an underrecognized cause of abdominal pain? *J Am Osteopath Assoc* 2013;113:221-223.
- [128]. Decloedt E, Freercks R, Maartens G. Cerebral angioedema associated with enalapril. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(2):271-273.
- [129]. Schuster C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptors antagonist: analysis of 98 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:362-369.
- [130]. Wernze H. ACE inhibitor-induced angioedema: remarkable new perspectives for intensive care/emergency medicine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:637-641.
- [131]. Bas M, Hoffmann TK, Bier H. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:233-238.
- [132]. Weiner JM. Failure to recognize the association of life-threatening angioedema and angiotensin converting-enzyme inhibitor therapy. *Aust NZ J Med* 1995;25:241-242.
- [133]. Finley CJ, Silverman MA, Nunez AE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: still unrecognized. *Am J Emerg Med* 1992;10(6):550-552.
- [134]. Kloth N, Lane AS. ACE Inhibitor-induced angioedema: a case report and review of current management. *Crit Care Resusc* 2011;13(1):33-47.
- [135]. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradikinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195-209.
- [136]. Kaplan AP, Ghebrehiwet B. The plasma bradikinin forming pathways and its interrelations with complement. *Mol Immunol* 2010;47:2161-2169.

- [137]. Molinaro G, Cugno M, Perez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by slower degradation of des-arginine-bradykinin. *JPharmacol Exp Ther* 2002;303:332-237.
- [138]. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C. Plasma bradykinin in angio-edema. *Lancet* 1998;351:1693-1697.
- [139]. Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl Peptidase IV in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension* 2008;51:141-147.
- [140]. Adam A, Cugno M, Molinaro G. Aminopeptidasa P in individuals with a history of angio-edema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-2089.
- [141]. Sigler C, Annis K, Cooper K. Examination of baseline levels of carboxypeptidase N and complement components as potential predictors of angioedema associated with the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Arch Dermatol* 1997;133:972-975.
- [142]. Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV, Shan RJ, Simmons WH, Brown NJ. Dipeptidyl Peptidase IV Activity in Patients With ACE-Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension* 2002;39(2):460-464.
- [143]. Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P, Figini M, Bunnett NW, Parisi D, et al. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension* 1998;31:1299-1304.
- [144]. Grouzmann E, Buclin T. Is Dipeptidylpeptidase IV the missing link in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-induced angioedema?. *Hypertension* 2008;51(1):45-47.
- [145]. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Nakamura T, et al. Effect of long term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotense postmenopausal women. *Menopause* 2001;8:210-215.
- [146]. Chen LM, Chung P, Chao S, Chao L, Chao J. Differential regulation of kininogen gene expression by estrogen and progesterone in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1992;1131(2):145-151.
- [147]. Tisch M, Lampl L, Groh A, Maier H. Angioneurotic edemas of the upper aerodigestive tract after ACE-inhibitor treatment. *Eur Arch Otorhinolaringol* 2002;259:419-421.
- [148]. Lapostolle F, Borron SW, Bekka R. Lingual angioedema after perindopril use. *Am J Cardiol* 1998;81:523.
- [149]. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009;54:516-523.
- [150]. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, et al. Therapeutic Efficacy of Icatibant in Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors : A Case Series. *Ann Emerg Med* 2010;56:278-282.
- [151]. Bas M, Kojda G, Steller K. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced angioedema: new therapy options. *Anaesthesist* 2011;60(12):1141-1145.

- 
- [152]. Javaud N, Fain O, Adnet F, Lapostolle F. Bradykinin-mediated angioedema secondary to angiotensin converting enzyme: initiate treatment from the prehospital phase. *Ann FR Anesth Reanim* 2011;30(11):848-850.
- [153]. Pérez DV, Infante S, Marco G, Zubeldia JM. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Two cases of successful treatment with a novel B2 bradykinin antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):SAB105.
- [154]. Montoro AM, Garcia A, Burgos AM, De Vicente T, Tabbakov A, García DJ, Fonseca JA, Puerro M. Angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors antagonists. *Allergy* 2013;97S:140.
- [155]. Stewart M, McGlone R. Fresh frozen plasma in the treatment of ACE inhibitor-induced angioedema. *BMJ Case Rep* 2012 Aug 24;2012. pii: bcr2012006849. doi: 10.1136/bcr-2012-006849.
- 
- [156]. Nasir M, Sharma G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker-induced angioedema: overuse of ineffective treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):SAB105.
- [157]. Requena L, Fernández J. Clasificación clínica de las erupciones cutáneas medicamentosas. En: Fernández Herrera J, Requena Fernández L editores. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Barcelona:Signament;2003:29-35.
- [158]. Anderson RG, Karlberg BE, Lindgren BR, Persson K, Rosenqvist U. Enalaprilat, but not cilazaprilat, increases inflammatory skin reactions in guinea pigs. *Drugs* 1991;41 Suppl 1:48-53.
- [159]. Ruiz R, Blasco J, Linares J, Serrano S. Lichen Planus-like eruption due to enalapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(4):437-439.
- [160]. Furness PN, Goodfield MJ, Maclennan KA, Stevens A, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril; histological study and comparison with early mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 1986;39:902-907.
- [161]. Brasó JV. Prurito. En: Brasó JV, Jorro G editores. *Manual de Alergia Clínica*. Barcelona:Masson;2003.p.323-331. .
- [162]. Rapp U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(5):420-427.
- [163]. Kaplan KP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:363-366.
- [164]. Kuechle MK, Hutton KP, Muller SA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induced pemphigus: three cases report and literature review. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1166-1171.
- [165]. Kuechle MK, Stregemeir E, Maynard B, Gibson LE, Lieferman KM, Peters MS. Drugs-induced linear IgA bullos dermatosis: report of six cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:187-92.
- [166]. Feng S, Zhou W, Zhang J, Jin P. Analysis of 6 cases of drug induced pemphigus. *Eur J Dermatol* 2011;21(5):696-699.
- [167]. Katz RA, Hood AF, Anhalt GJ. Pemphigus-like eruption from captopril: *Arch Dermatol* 1987;123:20-21.
- [168]. Roucco V, Satriano RA, Guerrera V. "Two step" pemphigus induction by ACE-inhibitors. *Int J Dermatol* 1992;31:33-36.
-

- [169]. Vignes S, Paul C, Flageul B. Ramipril-induced superficial pemphigous. *Br J Dermatol* 1996;135:657-658.
- [170]. Orion E, Gazit E, Brenner S. Pemphigus vulgaris possibly triggered by cilazapril. *Acta Derm Venereol* 2000;80(3):220.
- [171]. Parodi A, Cozzani E, Milesi C. Fosinopril as a posible pemphigus-inducing drug. *Dermatology* 2002;204(2):139-141.
- [172]. Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ. Severe childhood pemphigous vulgaris aggravated by enalapril. *Dermatology* 2001;202(4):341.
- [173]. Flageul B, Foldes C, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Cottenot F. Captopril-induced lichen planus pemphigoides with pemphigus-like features. A case report. *Dermatologica* 1986;173(5):248-255.
- [174]. Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG. Captopril triggered linear IgA bullosus dermatosi. *Int J Dermatol* 1998;3:608-612.
- [175]. Martínez JC, Fuentes MJ, Armentia A, Vega JM, Fernández A. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol* 2001;29:279-280.
- [176]. Lluch-Bernal M, Novalbos A, Umpiérrez A, Figueredo E, Bombín C. Cutaneous reaction to captopril with positive patch test and lack of cross-sensitivity to enalapril and benazepril. *Contact Dermatitis* 1998;39:316-317.
- [177]. Balieva F, Steinkjer B. Contact dermatitis to captopril. *Contact Dermatitis* 2009;61(3):177-178.
- [178]. Pfützner W, Ruĕf F, Przybilla B. Systemic contact dermatitis due to captopril without cross-sensitivity to fosinopril, quinapril and benazepril. *Act Derm Venerol* 2004;84(1):91-92.
- [179]. Montoro AM, García A, Burgos AM, Tabakov A, Mateos JM, Puerro M. Contact allergic dermatitis exacerbated by enalapril. *Allergy* 2013; 68(S97):601.
- [180]. Habbab KM, Moles DR, Porter SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis* 2010;16(8):769-73.
- [181]. Bascones C, González MA, Carrillo A, Bascones A. Liquen plano oral. Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. *Av Odontoestomatol* 2006;22(1):11-19.
- [182]. Rotstein E, Rotstein H. Drug eruptions with lichenoid histology produced by captopril. *Australas J Dermatol* 1989;30:9-14.
- [183]. McCartan BE, Lamey P. Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug reactions. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:585-587.
- [184]. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:41-44.
- [185]. Pérez F, Olalquiaga J, Tejedor A, Goicoechea M. Lichenoid dermatitis secondary to captopril. *Rev Clin Esp* 1992;191(9):501-502.
- [186]. Kanwar AJ, Dhar S, Ghosh S: Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. *Dermatology* 1993; 187:80.
- [187]. Ogg GS, Bhogal BS, Hasimoto T. Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 1997;136:412-414.
- [188]. Blanco A, Otero E, Peñamaría M, Diniz M. Diagnóstico del liquen plano oral. *Av Odontoestomatol* 2008;24(1):11-31.

- [189]. Kitamura K, Aihara M, Osawa J, Naito S, Ikezawa Z. Sulfhydryl drug-induced eruption: a clinical and histological study. *J Dermatol* 1990;17(1):44-51.
- [190]. Genocoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:334-335.
- [191]. Pfab F, Athnasiadis GI, Kollmar A, Ring J, Ollert M. Lichenoid drug eruption due to an antihypertensive drug containing ibersartan and hydrochlorothiazide. *Allergy* 2006;61:786-787.
- [192]. Pretel M, Marqués L, España A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(1):18-30.
- [193]. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301(1):99-105.
- [194]. Fernández-Díaz ML, Herraz P, Suárez-Marrero MC, Borbujo J, Manzano R, Casado M. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with cilazapril. *Lancet* 1995;345:398.
- [195]. Yung RL, Richardson BC. Drug induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:61-86.
- [196]. Pelayo M., Vargas V., González A., Vallano A., Esteban R., Guardia J.. Drug - like reaction to captopril. *Ann Pharmacother* 1993;27:1542.
- [197]. Patri P, Nigro A, induced lupus Rebora A. Lupus erythematosus-like eruption from captopril. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1985;65:447-448.
- [198]. Carter JD, Valeriano-Marcet J, Kanik KS, Vasey FB. Antinuclear antibody-negative, drug induced lupus caused by Lisinopril. *South Med J* 2001;94(11):1222-1223.
- [199]. Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Bambara LM. Sclerodermia and eosinophilic fasciitis in patients taking fosinopril. *J Rheumatol* 1997;24:1242.
- [200]. Sánchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(5):621-622.
- [201]. O'Neil MB, Balfe JW, Geary DF: Captopril related hyperpigmentation. *Br Med J* 1987; 295:333.
- [202]. Wagner SN, Welke F, & Goos M: Occupational UVA-induced allergic photodermatitis in a welder due to hydrochlorothiazide and ramipril. *Contact Dermatitis* 2000; 43:245-246.
- [203]. Rodríguez MT, Abalde T, García I, De la Torre C. Systemic photosensitivity to quinapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(3)389-390.
- [204]. Frye CB, Pettigrew TJ. Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan. *Pharmacotherapy* 1998;18:866-868.
- [205]. Motel PJ. Captopril and alopecia: a case report and review of known cutaneous reactions in captopril use. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:124-125.
- [206]. Ahmad S. Enalapril-induced acute psychosis. *DICP* 1991; 25(5):558-559.
- [207]. Borders JV. Captopril and onycholysis. *Ann Intern Med* 1986;105:305-306.
- [208]. Brueggemyer CD, Ramirez G. Onycholysis associated with captopril. *Lancet* 1984;323(8390):1352-1353.
- [209]. Sztern B, Salhadin A, Parent D, Jamart S, Sztern-Espen A. Pruritic rash after ingestion of Lisinopril. *Presse Med* 1993;22(29):967.

- [210]. Ada S, Yalamanchili M, Friedenber W. Immune thrombocytopenia after losartan therapy. *Ann Inter Med* 2002;137(8):704.
- [211]. Grosbois B, Milton D, Beneton C, Jacomy D. Thrombocytopenia induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1989;298:189-190.
- [212]. Ackroyd JF. Thrombocytopenia and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1989;298:964.
- [213]. Lotti T, Casigliani R, Benci M, Simonelli P, Lattari P. Palpable purpura by captopril. *G Ital Dermatol Venereol* 1988;123(12):657-659.
- [214]. Carrington PR, Sanisu ID, Zahra S, Winder PR. Enalapril associated erythema and vasculitis. *Cutis* 1993;51:121-3.
- [215]. Neumann J, Andrassy K, Walter-Sack I, Berg PA. Henoch-Schönlein purpura and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephron* 1994;67(1):117.
- [216]. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician* 2009;80(7):697-704.
- [217]. Goncalves R, Cortez H, Serejo F, Ramalho F. Adult Schönlein Henoch purpura after enalapril. *J Intern Med* 1998;244(4):356-357.
- [218]. Disdier P, Harlé JR, Verrot D, Jouglard J, Weiler PJ. Adult Schölein Henoch purpura after Lisinopril. *Lancet* 1992;340(8814):985.
- [219]. Moots RJ, Keeling PJ, Morgan SH. Adult Schönlein Henoch purpura after enalapril. *Lancet* 1992;340(8814):304-305.
- [220]. Bosch X. Henoch-Schönlein purpura induced by losartan therapy. *Arch Inter Med* 1998;158(2):191-192.
- [221]. Jensen ON, Ahlquist P. Schoenlein-Henoch purpura in a geriatric patient after captopril therapy. *Ugest Laeger* 1996;158(35):4926-7.
- [222]. Brouard M, Pigué V, Chavaz P, Borradori L. Schölein-Henoch purpura associated with losartan treatment and presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies of X specificity. *Br J Dermatol* 2001;145(2):362-363.
- [223]. Goodfield MJ, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril. *Br Med J* 1985;290:1111.
- [224]. Bellón T; Roustan G, De Abajo F. PIELenRed: una plataforma para la investigación de las reacciones cutáneas. *RAM* 2014;21(2):1-4.
- [225]. Winfred RI, Nanda S, Horvath G, Elnicki M. Captopril-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Soth Med J* 1999;92(9):918-920.
- [226]. Alkurtass DA, Al-Jazairi AS. Possible captopril-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacoteher* 2003;37(3):380-383.
- [227]. Pennell DJ, Nunan TO, O'Doherty MJ, Croft DN. Fatal Stevens-Johnson Syndrome in a patient on captopril and allopurinol. *Lancet* 1984;1(8374):463.
- [228]. Bonnici H, Bygum A. Losartan-induced Stevens-Johnson Syndrome in a geriatric patient. *Ugest Laeger* 2007;169(13):1233-1234.
- [229]. Carroll J, Haler M, Grossman E, Alder A, Trau H, Rosenthal T. Generalized pustular eruption associated with converting enzyme inhibitor therapy. *Cutis* 1995;56:276-28.

- 
- [230]. Ericksen JG, Christianesen JJ, Asmussen I. Pustulosis palmoplantaris caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ugeskr Laeger* 1995; 157(23):3335-3336.
- [231]. Ferguson JE, Chalmers RJG. Enalapril-induced toxic pustuloderma. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:54-55.
- [232]. Chaabane A, Fadhl NB, Chadly Z, Fredj NB, Boughattas NA, Aouam K. Captopril-induced DRESS: first reported case confirmed by patch test. *Dermatitis* 2013;24(5):255-257.
- [233]. Pileri A, Brunasso AM, Tilz H, Wolf P, Massone C. Ramipril-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol* 2011;21(4):624-625.
- [234]. Lalloo UG, Barnes P, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98 Suppl 2:S91-97.
- [235]. Chung H, Pavord D: Prevalence, pathogenesis, and cause of chronic cough. *Lancet* 2008, 371:1364-1374.
- [236]. Sandhu GS, KuchaiR. The larynx in cough. *Cough* 2013;9:16. doi:10.1186/1745-9974-9-16.
- [237]. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult. The spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:413-417.
- [238]. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117: 234-242.
- [239]. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. Angiotensin IIblockade compared with other pharmacological methods of inhibiting the renin angiotensin system. *J Hypertens* 1993;11:553-558.
- [240]. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158: 2063-2065.
- [241]. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(2):374-380.
- [242]. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23(2):115-133.
- [243]. Havelka J, Vetter H, Studer A, Greminger P, Lüscher T, Wollnik S, et al. Acute and chronic effects of the angiotensin converting-enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol* 1982;49(6):1467-1474.
- [244]. Inman WH, Rawson NS, Wilton LV, Pearce GL, Speirs CJ. Postmarketing surveillance enalapril. Results of prescription-event monitoring. *BMJ* 1988;297:826-829.
- [245]. Schoenberger JA, Tesa M, Ross AD, Brennan WK. Efficacy, safety, and quality-of-life assessment of captopril antihypertensive therapy in clinical practice, *Arch Intern Med* 1990;150:301-306.
- [246]. Satura T, Nishikawa K. Characteristics of a new angiotensin converting enzyme inhibitor: delapril. *Am J Hypertens* 1991;4:23s-28s.
- [247]. Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy (letter) *Am J Med* 1988;85:887.
-

- [248]. Israel Biet D, Delaisements C, Chretien J. Enalapril-induced cough (letter) *Lancet* 1986;2:918.
- [249]. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Ther Clin Risk Manag* . 2011;7:459-471.
- [250]. Obergassel L, Carlsson J, Tebbe U. ACE inhibitors-associated interstitial lung infiltrates. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(38):1273-1277.
- [251]. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 1996;15:72-78.
- [252]. Shionori H, Takasaki I, Minamisawa K, Ueda S, Kihara M, Shindo K, et al. Cough-challenge trial with a new angiotensin converting enzyme inhibitor, imidapril. *J Clin Pharmacol* 1998;38(5):442-446.
- [253]. Yeo WW, Higgins KS, Foster G, Jackson PR, Ramsay LE. Effect of dose adjustment on enalapril-induced cough and the response to inhaled capsaicin. *Br J Pharmacol* 1995;39:271-276.
- [254]. Reisin L, Schneeweiss A. Complete spontaneous remission of cough induced by ACE inhibitors during chronic therapy in hypertensive patients, *J Hum Hypertens* 1992;6:333-335.
- [255]. Ujiie Y, Sezikawa K, Aikawa T, Sasaki H. Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 1628-1632.
- [256]. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86(4):1343-1346.
- [257]. Fox AJ, Lallo UG, Belvisi MG, et al. Bradykinin evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med* 1996;2:814-817.
- [258]. Hargreaves MR, Benson MK. Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin-converting enzyme inhibitors cough. *Lancet* 1995;345:13-16.
- [259]. Morice AH, Brown MJ, Higenbottam T. Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(3):S59-S62.
- [260]. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE Inhibitor-Induced Bronchial Reactivity in Patients with Respiratory Dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1058-1567.
- [261]. Gabbay Y, Small T, Corris PA. Angiotensin converting enzyme inhibitor cough: Lessons from heart-lung transplantation. *Respirology* 1998;3:39-40.
- [262]. Fuller RW, Dixon CM, Cuss FM, Barnes PJ. Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans: mode of action. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:176-180.
- [263]. Trifilieff A, Da Silva A, Gies JP. Kinins and respiratory tract diseases. *Eur Respir J* 1993;6(4):576-587.
- [264]. Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T, Itoh A, Hizawa N, Ohnuma N et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and susceptibility to cough. *Lancet* 1994;343(8893):354.
- [265]. De Blasio F, Virchow JC, Polverino H, Zanasi A, Behrakis BK, Kilinc G, et al. Cough management: a practical approach. *Cough* 2011 10;7(1):7. doi: 10.1186/1745-9974-7-7.

- 
- [266]. Diopinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129Suppl 1:S69-173.
- [267]. Oparil S. Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with cough. *Curr Ther Res* 1999;60:1-14.
- [268]. Álvarez J, Benito L, Blanco F, Greciano V, Grifo MJ, Martínez H. Criterios para establecer el lugar en la terapéutica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Ed Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid 2010. ISSN:2174-405X. Disponible en :<http://bit.ly/CriteriosARAI>.
- [269]. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427.
- [270]. Samizo K, Kawabe E, Hinotsu S, Sato T, Kageyama S, Hamada C, et al. Comparison of losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonist: a pilot study of prescription-event monitoring in Japan. *Drug Saf* 2002;25(11):811-821.
- [271]. Popa V. Captopril-related (and induced) asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:999-1000.
- [272]. Lipworth BJ, McMurray JJ, Clark RA. Development of persistent late onset asthma following treatment with captopril. *Eur Respir J* 1989;2:586-588.
- [273]. Borazan A, Üstün H, Yilmaz A. Angioedema induced by angiotensin II blocker telmisartan. *Allergy* 2003;58:454.
- [274]. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lotvall J, Andersen L, Lindhol L. Dysnea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994;308(6920):18-21.
- [275]. Diopinigaitis PV, Thomas SA, Sherman MB. Losartan induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1128-1130.
- [276]. Kaufmann J, Schmitt S, Barnard J, Busse W. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest* 1992; 101:922-95.
- [277]. Robertson C, Nagy SM. Asthmogenic drugs. *West J Med* 1989;150(3):337-338.
- [278]. Myou S, Fujimara M, Kamio Y, Kita T, Watanabe K, Ishiura Y, et al. Effect of candesartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyper-responsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(6):622-626.
- [279]. Lipworth B, McMurray JJ, Clark RA, Struthers AD. Development of persistent late onset asthma following treatment with captopril. *Eur Respir* 1989;2:586-558.
- [280]. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schlueter DP. Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 1989;95(3):544-548.
- [281]. Watanabe K, Nishimura K, Shiode M, Sekiya M, Ikeda S, Inoue Y, et al. Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, induced pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern Med* 1996;35(2):142-145.
- [282]. Schatz PL, Mesologites D, Hyun J, Smith GJ, Lahiri B. Captopril induced hypersensitivity lung disease. An immunocomplex mediated phenomenon. *Chest* 1989;95(3):685-687.
-

- 
- [283]. Benzaquen-Forner H, Dournovo P, Tandjaoui-Lambiotte H, Sullerot A, Mahé C, Bonin A, et al. Hipoxic eosinophilic pneumonia in two patients treated with AE inhibidor. *Rev Mal Respir* 1998;15(6):804-810.
- [284]. Melloni B, Vergnenegre A, Bonnaud F, Antoni MT, Gaillard S, Touraine F, et al. Pneumopathy induced by perindopril. A case report. *Rev Mal Respir* 1994;11(3):308-311.
- [285]. Rochford AP, Smith PR, Khan SJ, Pearson AJG. Perindopril and pulmonary eosinophilic syndrome. *J R Soc Med* 2005;98:163-165.
- [286]. Siesnick TC, Mott AR, Fraser CD, Chang AC. Captopril induced pulmonary infiltrates with eosinophilia in an infant with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26(5):690-693.
- [287]. Thickett DR, Millar AB. Drug-induced antisynthetasa syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73(857):165-166.
- [288]. Fernández Parra B. Rinitis no alérgica. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007.p.517-528.
- [289]. Peláez A, Morales C. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007.p.493-516.
- [290]. Navarro A, Colas C, Antón E, Dávila I, Dordal MT, Fernández-Parra B, et al. Epidemiology of allergic rinitis in allergy consultations in Spain: *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl2:S7-13.
- [291]. Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38(3):393-404.
- [292]. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:494-508.
- [293]. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev; ARIA workshop group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 Suppl 5: S147-333.
- [294]. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
- [295]. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5(3):175-182.
- [296]. Ciprandi G, Passalacqua G. Allergy and the nose. *Clin Exp Immunol* 2008;158 Suppl 1:S22-26.
- [297]. Quillen DM, Feller DB. Diagnosing Rhinitis: Allergic vs. Nonallergic. *Am Fam Physician* 2006;73:1583-90.
- [298]. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis Medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(3):148-155.
- [299]. Montoro AM, García A, Burgos AM, Tabakov A, Mateos JM, Puerro M. Rinitis inducida por fármacos. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22 Suppl 1:S131.
- [300]. Burgos A, Fonseca J, García D, Montoro A. Rinitis emergente a propósito de 5 casos. *Casos Clínicos de Residentes en alergología*. Madrid:Luzan 201.p.65-71.
-

- 
- [301]. Burgos A, Montoro A, Garcia A, Chivato T, Mateos JM, Puerro M. Rhinitis associated to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blocker. *Basic & Pharmacology & Toxicology* 2011;109 Supl 3:S57.
- [302]. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40(3):381-384.
- [303]. Montoro AM, Garcia A, Burgos AM, Fonseca JA, De Vicente T, Puerro M, Mateos JM. Non allergic rhinitis associated with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Allergy* 2013;97 Suppl 1:S381-382.
- [304]. Jerez J, Collado JA. Inmunopatología del ojo. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica IV*. Madrid: Luzán; 1986.p.172-237.
- [305]. Torre F, Sánchez I, Matheu V, Álvarez J. Alergia ocular. En: Pelaez A, Davila JJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007.p.561-579.
- [306]. Bloch-Michel E, Helleboid L. Conjunctivitis allergiques. *Ophtalmologie* 1994;21:1-10.
- [307]. Brown MD, Dubin HV. Penicillamide-induced bullous pemphigoid-like eruption. *Arch Dermatol* 1987;123:1119-1120.
- [308]. Van Joost T, Crone RA, Overdijk AD. Ocular cicatricial pemphigoid associated with practol therapy. *Br J Dermatol* 1976;94:447-450.
- [309]. Varnell RJ, Freeman JY, Maitchouk D, Beuerman RW, Gebhardt BM. Detection of substance P in human tears by laser desorption mass spectrometry and immunoassay. *Curr Eye Res* 1997;16:960-963.
- [310]. Fujishima H, Takeyama M, Takeuchi T, Saito I. Elevated levels of substance P in tears of patients with allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1997;22:372-378.
- [311]. Alessandri M, Fusco BM, Maggi CA, Fanciulacci M. In vivo pupillary constrictor effects of substance P in man. *Life Sci* 1991;48:2301-2308.
- [312]. Chikama T, Fukuda K, Morishige N, Nishida t. Treatment of neurotrophic keratopathy with substance P-derived peptide (FGML) and insulin like growth factor. *Lancet* 1998;351(9118):1783-1784.
- [313]. Yamada M, Ogata M, Kawai M, Mashima Y, Nishida T. Substance P and its metabolites in normal human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):2622-2625
- [314]. Inman WH, Rawson NS, Wilton LV, Pearce GL, Speirs CJ. Postmarketing surveillance of enalapril. I: results of prescription-event monitoring. *BMJ* 1988;297(6652):826-829.
- [315]. Spector SL, Raizman MB. Conjunctivitis medicamentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:134-136.
- [316]. Corchuelo CM, De Vega MF, Bayol AP, Valsecia ME, Malgor LA. Reacciones adversas gastrointestinales producidas por medicamentos. [http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/3\\_medicas/m\\_pdf/m\\_024.pdf](http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/3_medicas/m_pdf/m_024.pdf)
- [317]. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw WD, Haffner SM, Solomon SD, et al: Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23):2204-2213.
-

- [318]. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111(8):1012-1018.
- [319]. Standridge JB. Fulminant pancreatitis associated with lisinopril therapy. *South Med J* 1994;87:179-181.
- [320]. Maliekal J, Drake CF. Acute pancreatitis associated with the use of lisinopril. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1465-1466.
- [321]. Bedrossian S, Vahid B. A case of fatal necrotizing pancreatitis: complication of hydrochlorothiazide and lisinopril therapy. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2):558-560.
- [322]. Anagnostopoulos GK, Kostopoulos P, Tsiakos S, Margantinis G, Arvanitidis D. Fulminant pancreatitis associated with ramipril therapy. *Pancreas* 2003; 27(3):278-279.
- [323]. Fisher AA, Bassett ML. Acute pancreatitis associated with angiotensin II receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 2002;36(12):1883-1886.
- [324]. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Acute pancreatitis associated with ibersartan therapy. *Pancreas* 2005;31(3):294-295.
- [325]. Kanabay M, Korkmaz M, Yilmaz G, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis due to Ramipril therapy. *Postgrad Med J* 2004;89:617-618.
- [326]. Borgia MC, Celestini A, Caravella P, Catalano C. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor administration must be monitored for serum amylase and lipase in order to prevent an acute pancreatitis. *Angiology* 2001; 52(9):645-647.
- [327]. Marinella MA, Billi JE. Lisinopril therapy associated with acute pancreatitis. *West J Med* 1995; 163:77-78.
- [328]. Muchnick JS, Mehta JL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin Cardiol* 1999; 22:50-51.
- [329]. Nissan A, Spira RM, Seror D. Captopril-associated pseudochoolangitis: a case report and review of the literature. *Arch Surg* 1996; 131:670-671.
- [330]. Jeserich M, Ihling C, Allgaier H-P, Berg PA, Heilmann P. Acute liver failure due to enalapril. *Herz* 2000; 25(7):689-693.
- [331]. Yeung E, Wong FS, Wanless IR, Shiota K, Guindi M, Joshi S, et al. Ramipril-associated hepatotoxicity. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(11):1493-1497.
- [332]. Douros A, Kauffmann W, Bronder E, Klimpel A, Garbe E, Kreutz R. Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature. *Am J Hypertens* 2013;26(9):1070-1075.
- [333]. Nunes AC, Amaro P, Macas F, Cipriano A, Martins I, Roca A, et al. Fosinopril-induced prolonged cholestatic jaundice and pruritus: first case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(3):279-282.
- [334]. Romero-Gomez M, Miralles EJ, Gracia EG, Robles A, Suarez E, Castro M. Hepatotoxicity induced by fosinopril. *J Hepatol* 2001; 35(2):309-310.
- [335]. Gonzalez M, Calderon E, Espinosa R, Rincón M, Varela JM. Fatal hepatotoxicity associated with enalapril. *Ann Pharmacother* 2001; 35(11):1492.
- [336]. Anon: Netzwerk aktuell. Hepatitis durch angiotensin-II-blocker Valsartan (Diovan). *Arzneimittel-telegramm* 1997; 1:15.
- [337]. Anon: FDC Reports: Prescription and OTC Pharmaceuticals - The Pink Sheet. ; 60:T&G6, February 2, 1998.

- [338]. Zimran A, Abraham AS, Hershko C. Reversible cholestatic jaundice and hyperamylasaemia associated with captopril treatment. *Br Med J* 1983; 287(6406):1676.
- [339]. Schattner A, Kozak N, Friedman J. Captopril-induced jaundice: report of 2 cases and a review of 13 additional reports in the literature. *Am J Med Sci* 2001; 322(4):236-240.
- [340]. Ellis ML, Patterson JH. A new class of antihypertensive therapy: angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy* 1996; 16:849-860.
- [341]. Hagley MT, Benak RL, Hulisz DT. Suspected cross-reactivity of enalapril- and catopril-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1992; 26:780-781.
- [342]. Kitai E, Sandiuk A, Zalewski S. Enalapril-induced immunologic impairment of hepatic function. *J Fam Pract* 1991; 33:301-302.
- [343]. Hagley MT, Hulisz DT, Burns CM. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1993; 27:228-231.
- [344]. Tabak F, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G, senturk H, et al. Losartan-induced hepatic injury. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(5):585-586.
- [345]. De Petris G, Gaitus Caldero S, Chen L, Xiao SY, Dhungel BM, Wendel-Spizcka AJ, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to medications: an update for surgical pathologist. *Int J Sur Pathol* 2014;22(2):120-128.
- [346]. Talbot GH. Small bowel histopathologic findings suggestive of celiac disease in an asymptomatic patient receiving olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(12):1230-1232.
- [347]. Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohnen AE. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. *Case Rep Gastrointestinal Med* 2013;2013:618071.doi:10.1155/2013/618071. Epub 2013 Mar 2013.
- [348]. Nielsen JA, Steephen A, Lewin M. Angiotensin-II inhibitor (olmesartan)-induced collagenous sprue with resolution discontinuation of drug. *World J Gastroenterol* 2013;19(40):6928-6930.
- [349]. Takai D, JIn D, Miyazaki M. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: chymase as an important target to prevent organ damage. *J of Pharmacol Sciences* 2010;113(4):301-309.
- [350]. Feagins LA. Role of Transforming growth factor  $\beta$  in inflammatory bowel disease and colitis associated colon cancer. *Inflammtory Bowel Disease* 2010;16(11):1963-1968.
- [351]. Capponi M, Accatino L, González-Hernandez J. Hipo o singluto: fisiopatología y enfrentamiento del paciente. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010;6:25-31.
- [352]. Howes D. Hiccups: A new explanation for the mysterious reflex. *Bioessays* 2012;34:451-453.
- [353]. Rudy E. Rare adverse drug reactions: drug-induced hiccups. *Drug Therapy Topics* 2004;140(2):124-126.
- [354]. R.A.M. Reacciones adversas a medicamentos 2013;20(3):1-3.
- [355]. Jones JS, Lloyd T, Cannon L. Persistent hiccups as an unusual manifestation of hyponatremia. *J Emerg Med* 1987;5(4):283-287.

- [356]. Collier JG, Webb DJ. Severe thiazide-induced hyponatraemia during treatment with enalapril. *Postgrad Med J* 1987; 63:1105-1106
- [357]. Moussa NA, Osman AR, Yahya TM. Acute hyponatremic encephalopathy after a cerebrovascular accident. *Am J Med Sci* 1998; 316(1):56-59.
- [358]. Hume AL, Jack BW, Levinson P. Severe hyponatremia: an association with lisinopril?. *DICP* 1990; 24:1169-1172.
- [359]. Castrillon JL, Mediavilla A, Mendez MA, Cavada E, Carrascosa M, Valle R. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. *J Intern Med* 1993; 233(1):89-91.
- [360]. Crozier IG, Ikram H, Nicholls G, Jans S. Acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of ramipril in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59(10):155-163.
- [361]. Al-Mufti HI, Arieff AI. Captopril-induced hyponatremia with irreversible neurologic damage. *Am J Med* 1985; 79:769-771.
- [362]. Peacock ME. Transient hiccups associated with oral dexamethasone. *Case Rep Dent* 2013; 2013:426178.
- [363]. McKenney JM, Goodman RP, Wright JT. Use of antihypertensive agents in patients with glucose intolerance. *Clin Pharm* 1985;4:649-656.
- [364]. Oksa A, Gajdos M, Fedelesova V, Spustova V, Dzurik R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(1):79-86.
- [365]. Malacco E, Magenta M, Noia E. Captopril in the treatment of hypertension in type II diabetics. *Curr Ther Res* 1988; 44:454-460.
- [366]. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J. Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102(1):134-135.
- [367]. Rett K, Wicklmayr M, Dietze GJ. Hypoglycemia in hypertensive diabetic patients treated with sulfonylureas, biguanides, and captopril. *N Engl J Med* 1988; 319(24):1609.
- [368]. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Rios JM, Rakin P.: Hypoglycemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin-dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy. *Am J Med* 1990; 89(6):811-813.
- [369]. McMurray J, Fraser DM. Captopril, enalapril, and blood glucose. *Lancet* 1986; 1(8488):1035.
- [370]. Sakaguchi H, Maeda S, Fukunaga Y, Inoue D, Koshiyama H. Hypoglycemia associated with the administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor in a patient with diabetes mellitus. *Intern Med* 1997; 36(1):77.
- [371]. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A. Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345(8959):1195-1198.
- [372]. Deininger E, Oltmanns KM, Wellhoener P, Frehwald-Schuttes B, Kern N, Heuer B, et al. Losartan attenuates symptomatic and hormonal responses to hypoglycemia in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(4):362-369.
- [373]. De Mattia G, Ferri C, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Piccoli H, Santucci A. Circulating catecholamines and metabolic effects of captopril in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19(3):226-230.

- [374]. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321(13):868-873.
- [375]. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders: Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Saf* 1994; 11: 318-7.
- [376]. Mimran A, Ribstein J. Angiotensin receptors blockers: Pharmacology and clinical significance. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 12:S273-276.
- [377]. Bromley SM. Smell and taste disorders: A primary care approach. *Am Fam Physician* 2000;61:427-438.
- [378]. Cullen MM, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *Med Clin North Am* 1999;83:57-74.
- [379]. Chen C, Chervrot D, Contamin C, Romanet T, Allenet B, Mallaret M. Stomatitis and ageusia induced by candesartan. *Nephrologie* 2004;25(3):97-9.
- [380]. Unnikrishnan D, Murakonda P, Dharmarajan TS. If it is not cough, it must be dysgeusia: differing adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the same individual. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:107-110.
- [381]. Materson BJ. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinalapril. *Am J Cardiol* 1992;69:46-53.
- [382]. Kostis JB, Shelton B, Gossekin G, Goulet C, Hood WB, Kohn RM, et al. Adverse effects of enalapril in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction SOLVD. *Am Heart J* 1996;131(2):350-355.
- [383]. Stroedter D, Zeissig I, Heath R. Angiotensin-II-Antagonist cGP 48933 (Valsartan) - Ergebnisse einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Multicenter-Studie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1994; 23:217-220.
- [384]. Ratrema M, Guy C, Nelva A. Drug induced taste disorders: Analysis of the french Pharmacovigilance database and literatura review. *Therapie* 2001;156:41-50.
- [385]. Frohlich ED, Cooper RA, Lewis EJ. Review of the overall experience of captopril in hypertension. *Arch Intern Med* 1984;144:1441-1444.
- [386]. Gavras I, Gavras H. Leukopenia. Idiopathic or drug induced? *New Engl J Med* 1982;306(8):484.
- [387]. Cooper RA. Captopril-associated neutropenia: who is at risk? *Arch Intern Med* 1983;143:659-660.
- [388]. Ackroyd JF. Thrombocytopenia and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1989;298(6678):964.
- [389]. Grosbois B, Milton D, Beneton C, Jacomy D. Thrombocytopenia induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1989;298(6667):189-190.
- [390]. Ripamonti V, Racca V, Calvo MG, Castiglioni P, Ferratini M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors slow recovery from anemia following cardiac surgery. *Chest* 2006;130(1):79-84.
- [391]. Kim CR, Maley MB, Mohler ER. Captopril and aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1989; 111: 187-8.
- [392]. Harrison BD, Laidlaw ST, Reilly JT. Fatal aplastic anaemia associated with lisinopril. *Lancet* 1995; 346(8969): 247-8.

- [393]. Ok E, Fehmi A, Hüseyin T, Seyhun K, Mahmut T, Ali B, et al. Comparison of the effects of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1623-45.
- [394]. Hernández E, Morales jm, Andrés A, Ortuño B, Praga m, Alcazar JM, et al. Usefulness and safety of treatment with captopril in post-transplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 1995; 27(4): 2239-2241.
- [395]. Klaassen RJL, var Gelder T, Rische-Vos J, Deinum J, Man't Veld A, Weimar W. Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 1997; 64: 780-2.
- [396]. Yildiz A, Cine N, Akkaya V, Sahin S, Ismailoglu V, Türk S, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation* 2001; 72: 542-5.
- [397]. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt b, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/ erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 174-95.
- [398]. Plata R, Cornejo A, Arratia C, Anabaya A, Perna A, Dimitrov B, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9307): 663-6.
- [399]. Levine TB, Levine AB, Kathawala M, Narins B, Kaminski P. Paradoxical hypertension after reversal of heart failure in patients treated with intensive vasodilator therapy. *Am J Hypertens* 1998; 11(9):1041-1047.
- [400]. Navookarasu NT, Rahman A, Abdullah I. First-dose response to angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive cardiac failure: a Malaysian experience. *Int J Clin Pract* 1999; 53(1):25-30
- [401]. Squire IB, MacFayden RJ, Reid JL, Devlin A, Lees KR. Differing early blood pressure and renin-angiotensin system responses to the first dose of angiotensin- converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27(5):657-666.
- [402]. MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Differences in first dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: a placebo controlled study. *Br Heart J* 1991; 66(3):206-211
- [403]. Murray L, Squire IB, Reid JL, Lees KR. Determinants of the blood pressure response to the first dose of ACE inhibitor in mild to moderate congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(6):559-566.
- [404]. Bagger JP. Adverse event with first-dose perindopril in congestive heart failure. *Lancet* 1997; 349(9066):1671-1672
- [405]. MacFadyen RJ. Adverse event with first-dose perindopril in congestive heart failure. *Lancet* 1997; 350(9076):520.
- [406]. Lees KR, Reid JL. Adverse event with first-dose perindopril in congestive heart failure (letter). *Lancet* 1997; 350(9076):520-521.
- [407]. Cleland JG. Adverse event with first-dose perindopril in congestive heart failure (letter). *Lancet* 1997; 350(9076):521-522.

- [408]. Hood WB, Youngblood M, Ghali JK, Reid M, Rogers WJ, Howe D, et al. Initial blood pressure response to enalapril in hospitalized patients (studies of left ventricular dysfunction SOLVD). *Am J Cardiol* 1991; 68(15):1465-1468.
- [409]. Mason J, Young P, Freemantle N, Hobbs P. Safety and costs of initiating angiotensin converting enzyme inhibitors for heart failure in primary care: analysis of individual patient data from studies of left ventricular dysfunction. *BMJ* 2000; 321(7269):1113-1116.
- [410]. Fagan SC, Robert S, Ewing JR, Levine Sr, Ramada NM, Welch KM. Cerebral blood flow changes with enalapril. *Pharmacotherapy* 1992; 12(4):319-323. Erratum in *Pharmacotherapy* 1992;12(5):precedi.
- [411]. Brabant SM, Eyraud D, Bertrand M, Coriat P. Refractory hypotension after induction of anesthesia in a patient chronically treated with angiotensin receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 89(4):887-888
- [412]. Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptors antagonist. *Anesth Analg* 1999;88(6):1388-1392.
- [413]. Van den Meiracker AH, Admiraal PJJ, Janssen JA, Kroodsma JM, de Ronde WA, Boomsma F, et al. Hemodynamic and biochemical effects of the AT1 receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 1995; 25:22-29
- [414]. Smith SW, Ferguson KL, Hoffman RS, Nelson LS, Greller HA. Prolonged severe hypotension following combined amlodipine and valsartan ingestion. *Clinical Toxicol* 2008;46:470-474.
- [415]. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: the prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996; 30:625-636.
- [416]. Ryckwaert f, Colson P. Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1997;84:945-949.
- [417]. Licker M, Neidhart P, Lustenberg S, Valloton MB, Kalonji T, Fathi M, et al. Long term angiotensin-converting enzyme inhibitors treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996;81:299-307.
- [418]. De Vicente TM, Montoro. Anafilaxia en pacientes hipertensos. *J Investig Clin Immunol* 2013; 23 Suppl 2:S152.
- [419]. Peitz GJ, Malesker MA, Sojka SG. Aliskiren-induced QT interval prolongation. *South Med J* 2009; 102(4):411-412.
- [420]. Peppers MP. Myalgia and arthralgia associated with enalapril and ramipril. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52:203-204.
- [421]. Stumpe KO, Kolloch R, Overlack A. Captopril and enalapril: evaluation of therapeutic efficacy and safety. *Pract Cardiol* 1984; 10:111-124.
- [422]. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997; 17(1):67-76.
- [423]. Wynckel A, Ebikili B, Melin JP, Randoux C, Lavaud S, Chanard J. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998; 11(9):1080-1086.
- [424]. Keane WF, Anderson S, Aurell M, de Zeeuw D, Narins RG, Povar G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med* 1989; 111(6):503-516

- [425]. Keane WF, Polis A, Wolf D, Faison E, Shahinfar S. The long-term tolerability of enalapril in hypertensive patients with renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 Suppl 2:S75-81
- [426]. Albareda MM, Corcoy R. Reversible impairment of renal function associated with enalapril in a diabetic patient. *Can Med Assoc J* 1998; 159:1279-1281.
- [427]. Wargo KA, Chong K, Chan EC. Acute renal failure secondary to angiotension II receptor blockade in a patient with bilateral renal artery stenosis. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9):1199-1204.
- [428]. Cohen LS, Friedman EA. Losartan-induced azotemia in a diabetic recipient of a kidney transplant. *N Engl J Med* 1996; 334(19):1271.
- [429]. Venzin RM, Cohen CD, Maggiorini M, Wüthrich RP. Aliskiren-associated acute renal failure with hyperkalemia. *Clin Nephrol* 2009; 71(3):326-328.
- [430]. Grcevska L, Polenakovic M, Dzikova S, Grozdanovski R. Acute renal failure with severe tubulointerstitial changes in a patient with minimal change nephrotic syndrome treated with enalapril. *Clin Nephrol* 1997; 48(5):331-334.
- [431]. Shohaib S, Raweily E. Acute tubular necrosis due to captopril. *Am J Nephrol* 2000; 20(2):149-152.
- [432]. Smith WR, Neill J, Cushman WC, Butkus DE. Captopril-associated acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1989;9(3):230-235.
- [433]. Hannedouche T, Godin M, Fries D, Fillatre JP. Acute renal thrombosis induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with renovascular hypertension. *Nephron* 1991;57(2):230-231.
- [434]. Speirs CJ, Dollery CT, Inman WH, Rawson NS, Wilton LV. Postmarketing surveillance of enalapril II: Investigation of the potential role of enalapril in deaths with renal failure. *Br Med J* 1988; 297(6652):830-832.
- [435]. Woodhouse K, Farrow PR, Wilkinson R. Reversible renal failure during treatment with captopril. *Br Med J* 1979; 2(6198):1147-1148.
- [436]. Williams ME, Shaffer D. ACE inhibitor-induced transplant acute renal failure due to donor fibromuscular dysplasia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:760-764.
- [437]. Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, Alivannis P, Derveniotis V, Tourkantonis A. Renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients: effects of calcium antagonists and ACE inhibitors. *Kidney Int* 1996; 49 Suppl 55:S97-100.
- [438]. Hays R, Aquino A, Lee BB, Lo R, Currier CD. Captopril-induced acute renal failure in kidney transplant recipient. *Clin Nephrol* 1983; 19(6):320-321.
- [439]. Cooke HM, De Besse A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction: recommendations for prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32:65.
- [440]. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme (ACE) in inhibitors. *Med Toxicol* 1986; 1:122-141.
- [441]. Steinman T, Silva P. Acute renal failure, skin rash, and eosinophilia associated with captopril therapy. *Am J Med* 1983; 75:154-156.
- [442]. Scott AA, Purohit DM. Neonatal renal failure: a complication of maternal antihypertensive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1223-1224.]
- [443]. Schubiger G, Flury G, Nussberger J. Enalapril for pregnancy-induced hypertension: acute renal failure in a neonate. *Ann Intern Med* 1988;108(2):215-216.

- [444]. Saine DR, Ahrens ER. Renal impairment associated with losartan. *Ann Intern Med* 1996; 124(8):775.
- [445]. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomom SD. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23):2204-2213.
- [446]. Maillard JO, Descombes E, Fellay G, Regamey C. Repeated transient anuria following losartan administration in a patient with a solitary kidney. *Ren Fail* 2001; 23(1):143-147.
- [447]. Kiykim AA, Boz M, Ozer C, Camsari A, Yildiz A. Two episodes of anuria and acute pulmonary edema in a losartan-treated patient with solitary kidney. *Heart Vessels* 2004; 19:52-54
- [448]. Kojima S, Shida M, Takano H, Inami S, Yodogaw K, Yokoyama H, et al. Effects of losartan on blood pressure and humoral factors in a patient who suffered from anaphylactoid reaction when treated with ACE inhibitors durin LDL apheresis. *Hypertens Resp* 2001;24:595-598.
- [449]. Peces R. Anaphylactoid reaction induced by ACEI during haemodialysis with a surface-treated AN69 membrane *Nephrol. Dial. Transplant.* (2002) 17 (10): 1859-1860 doi:10.1093/ndt/17.10.1859
- [450]. Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reaction during hemodialysis with AN69 membrane. *Kidney Int* 1994;45:1497–1503
- [451]. Krieter DH, Grude M, Lemke HD, Fink E, Bönner G, Schölkens BA, et al. Anaphylactoid reaction during hemodialysis in sheep are ACE inhibitor dose-dependent and mediated by bradykinin. *Kidney Int* 1998;53:1026–1035.
- [452]. Shlepsova VA, Malyuchenco NV, Kulikova MA. Role of renin-angiotensin system in the formulation of emotional state in humans. *Bull Exp Biol Med* 2008;34(3):391-394.
- [453]. Hobgood DK. ACE inhibitors could be therapeutic for antisocial personality disorder. *Med Hypotheses* 2013;81:757-759.
- [454]. Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Horowitz ZP, Naylos RJ, Williams TJ. Angiotensin II inhibits cortical cholinergic function: implications for cognition. *J Cardivasc Pharmacol* 1990;16:234-238.
- [455]. Bulpitt CJ, Fletcher AE. Cognitive function and angiotensin-converting enzyme inhibitors in comparison with other antihypertensive drugs. *J Cardivasc Pharmacol* 1992;19:100-104.
- [456]. Liu J, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Zou K, Komano H. Differential effects of angiotensin II receptor blockers on A $\beta$  generation. *Neurosci Lett* 2014;567:51-56.
- [457]. Patterson JF. Depression associated with enalapril. *South Med J* 1989;82:402-403.
- [458]. Gunduz H, Georges JL, Fleishman S. Quinalapril and Depression. *Am J Psyqchiatry* 1999;156:1114-1115.
- [459]. Ullrich H, Passenberg P, Agenlink MW. Deressive episode mit suizidversuch nach einnahme von valsartan mi hydrochlorthiazid [Episodes of depression with attempted suicide after taking valsartan and hydrochlorthiazide]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2434-2536.

- [460]. Tarlow MM, Scoyni R, Wolf-Klein G. Quinapril-associated acute psychosis in an older woman. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(11):1533.
- [461]. Ahmad S. Losartan and reversible psychosis. *Cardiology* 1996; 87:569-570.
- [462]. Gillman MA, Sandyk R. Reversal of captopril-induced psychosis with naloxone. *AM J Psychiatry* 1985;142:270.
- [463]. Haffner CA, Smith BS, Pepper C. Hallucinations as an adverse effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Postgrad Med J* 1993; 69:240.
- [464]. Rabinowitz I, Reis S. Doctor, there's a fly in my soup! Angiotensin-converting enzyme inhibitors, endogenous opioids and visual hallucinations. *Isr Med Assoc J* 2001; 3(12):963-964.
- [465]. Walker A. Visual hallucinations after quinapril. *N Z Med J* 1999; 112:83.
- [466]. Ferguson RK, Vlasses PH, Swanson BN, Mojaverian P, Hichens M, Irvin JD, et a. Effects of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32(1):48-53.
- [467]. Bolton MR, Doole-Hash SL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *J Emerg Med* 2011;40: e89-e106.
- [468]. Burgos AM, Fonseca JA, Montoro AM, García A, Nuñez MA, De Vicente T. Recurrent angioedema by antihypertensive. *Allergy* 2013; 97Suppl 1:S388-389.
- [469]. Burgos AM, Fonseca JA, Tabakov A, Montoro AM, García A. Angioedema recidivante por antihipertensivos. *J Investig Allergol Clin Inmunol* 2012; 22 Suppl1:S165.
- [470]. Burgos A, García A, Montoro A, Núñez MA, Fernández M, Puerro M. Angioedema by enalapril: a case report. *Basic Pharmacol Toxicol* 2011; 109 Suppl3:S57.
- [471]. Montoro AM, Garcia A, Tabakov A, Mateos JM, Burgos A, Fernandez M. Angioedema by losartan: A case report. *EAACI-DHM5* 2012; 50.
- [472]. Montoro AM, Garcia A, Burgos A, Tabakov A, Fonseca JA, Puerro M. Non allergic rhinitis associated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonist. *EAACI-DHM5* 2012;87-88
- [473]. Montoro AM, Garcia A, Fernandez M, Puerro M. Side Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists: Are We Facing a New Syndrome. *Am J Cardiol* 2012;110(10):1552-1553.
- [474]. Montoro AM, García A, Burgos AM, Fonseca JA, De Viciente TM, Mateos JM. Reacciones adversas causadas por fármacos antihipertensivos activos sobre el sistema renina angiotensina: un nuevo síndrome. *JInvestig Allergol Clin Immunol* 2013;23 Suppl 2:S83.
- [475]. Agostini A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Goiffre D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999;44: 21-5.
- [476]. Igea Aznar JM. En: *Diccionario ingles-español Alergología en Inmunología Clínica*. Madrid: Just in Time; 2008.p.23
- [477]. Tuñón-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992;340(8824):908.

- [478]. Hermann K, Ring J. The renin-angiotensin system and Hymenoptera venom anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:762-769.
- [479]. Hermann K, Ring J. Histamine, tryptase, norepinephrine, angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme, angiotensin I and II in plasma of patients with Hymenoptera venom anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:379-384.
- [480]. Hermann K, Donhauser S, Ring J. Angiotensin in human leukocytes of patients with insect venom anaphylaxis and healthy volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:385-386.
- [481]. Hermann K, Ring J. Association between the renin angiotensin system and anaphylaxis. *Adv Exp Med Biol* 1995;377:299-309.
- [482]. Hermann K, Ring J. The renin-angiotensin system in patients with repeated anaphylactic reactions during Hymenoptera venom hyposensitization and sting challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:251-256.
- [483]. Ober AI, MacLean JA, Hannaway PJ. Life-threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in a patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1008-1009.
- [484]. Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Arberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of base line serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-1054.
- [485]. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:426-430.
- [486]. Varney VA, Warner A, Ghosh A, Nicholas A, Sumar N. IgE-mediated anaphylaxis to foods, venom and drugs: influence of serum angiotensin converting enzyme levels and genotype. *J Allergy* 2012; article ID 258145, 9 pages doi10.1155/2012/258145.
- [487]. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy Of Allergy Asthma and Immunology and The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S465-528.
- [488]. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:963-980.
- [489]. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy* 2003;90:1-40.
- [490]. Sociedad Española de Alergología en Inmunología Clínica. Guía de Actuación y Manejo de Anafilaxia GALAXIA 2009
- [491]. Lieberman P. Anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2006;90:77-95.
- [492]. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:316-320.
- [493]. Simons E. Anaphylaxis *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 Suppl 1 :S161-181.
- [494]. Kemp SF, Lieberman P. Inhibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk for anaphylaxis? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78: 527-529.

- 
- [495]. Raja SG, Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors/ angiotensin II receptor antagonist be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative vasodilatation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; doi:10.1510/.174698.
- [496]. Bandedali SJ, Kayani WT, Lee VV, Pan W, Elayda MAA, Nambi V, Jneid HM, Alam M, Wilson JM, Birnbaum Y, Ballantyne CM, Virani SS. Outcomes of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2012;110:919-923.
- [497]. Orfan N, Patterson R, Dykewicz MS. Severe angioedema related to ACE inhibitors in patients with history of idiopathic angioedema. *JAMA* 1990;264(10):1287-1289.
- [498]. Mercader P, Pardo J, Torrijos A, Pitarch G. Angioedema asociado a losartan. *Actas Dermosifilogr* 2003;94(8):566-568.
- [499]. Bramante RM, Rand M. Images in clinical medicine. Angioedema. *N Engl J Med* 2011;365(2):e4.
- [500]. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica W, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *WAO Journal* 2012;5:125-147.
- [501]. Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA). Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):422-441.
- [502]. Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:98-105.
- [503]. Flais MJ. Literature Reports of angiotensin receptor Antagonist-Induced Angioedema in Patients With a History of Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitor-Induced Angioedema. *Arch Intern Med* 2003;1463:1488.
- [504]. Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(12):1416-1419.
- [505]. Haymore BR, Yoon J, Mikita C, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:495-499.
- [506]. Straka B, Nian H, Sloan C, Byrd JB, Wood-Grice A, Yu C, et al. Pollen count and presentation of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(5):468-473.
- [507]. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:407-410.
- [508]. Ferner RE, Simpson JM, Rawl MD. Effects on intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. *Br Med J* 1987;294:1119-1120.
- [509]. Lindgren BR, Grundstorm N, Andersson RGG. Effects on alpha-adrenoceptor agonist on angiotensin converting enzyme inhibitors induced hypotension and potential allergen evoked inflammatory skin responses. *J Pharmacol Exp Therp* 1988;245(3):932-935.
-

- [510]. Regner K, Reigert-Johnson DL, Volcheck GW. Serial Measurement of Serum Tryptase in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Associated Angioedema. *Mayo Clin Proc* 2003;78:655-656.
- [511]. Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica*. 5ª edición. Madrid, Interamericana.;1977.p.176-203.
- [512]. Demoly P, Kropf R, Bricher A, Pichler WJ. Drug Hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
- [513]. Brown HM, Su S, Thantrey N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. *Clin Allergy* 1981;11:95-98.
- [514]. SEAIC. *Alergia a Medicamentos*. Madrid: Sanidad Ediciones;2005.p.288.
- [515]. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. *Drug Allergy*. London: Pharmacia&Upjohn;2000.p.152-153.
- [516]. Yates AB, dShazo RD. Delayed hypersensitivity skin testing. *Immunol Clin North Am* 2001;21:383-397.
- [517]. Bruce M, Conde-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White IR, Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. *Contact Dermatitis* 1999;41:241-250.
- [518]. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin test with drugs in the investigation of cutaneous adverse drugs reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-328.
- [519]. Martínez JC, Dominguez FJ, Méndez J, Fuentes MJ. Angioedema due valsartan. *Allergy* 2003;58:367-369.
- [520]. Osawa J, Naito S, AiHara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990;17:235-239.
- [521]. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP System: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1039-1043.
- [522]. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de usuario FEDRA@2.0 30/10/08.
- [523]. World Medical Association <http://www.wma.net/en/10home/inde.html>.
- [524]. International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS- Ginebra 1991.
- [525]. Arigmón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de Investigación Clínica y epidemiológica*. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
- [526]. León Gordis. *Epidemiología*. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
- [527]. Delgadillo J. Estudio de la concordancia intercentros en la aplicación del algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia. Tesis doctoral, 1996.
- [528]. Abellán A, Vilches J, Pujol R. Un perfil de las personas mayores en España 2014. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes envejecimiento en red nº6 (14-02-2014).<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos14pdf>.
- [529]. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker IJ, van der Bemt PM. Frequency of and risk factors for prevalence medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-1896.

- 
- [530]. Kratzsch D, Treudler R. Dermatologic therapy in geriatric patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(8):653-663.
- [531]. Somers A, Petrovic M. Major drug related problems leading to hospital admissions in the elderly. *J Pharm Belg* 2014;6(2):34-38.
- [532]. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42(7):1017-1025.
- [533]. Tuchinda P, Chularojanamontri L, Sukakul T, Thanomkitti K, Nitayavardhana S, Jonjareanprasert K, et al. Cutaneous adverse drug reactions in the elderly: a retrospective analysis in Thailand. *Drugs Aging* 2014;31(11):815-821.
- [534]. Scheen AJ. Pharmacotherapy in the elderly: primum non nocere. *Rev Med Liege* 2014;69(5-6):282-286.
- [535]. Mertz TL, Peric AN, Ishmael FT. Retrospective review of adverse reaction profile of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2S):AB106 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.526>.
- [536]. Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Novella JL, Jolly D, Dramé M, Trenque T. Adverse drug reactions in elderly subjects hospitalized in a specialized dementia management unit. *Drug Aging* 2014;9(9):PMID:25200414.
- [537]. Corduras Martínez A, Del Llano Señaris J, Caicoya Gómez Morán J. La diabetes tipo II en España: Estudio crítico de la situación. Madrid: Fundación Gaspar Casal © Fundación Gaspar Casal, para la investigación y el desarrollo de la salud; 2012.
- [538]. Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997;23:793-796.
- [539]. Chan NJ, Soliman AM. Angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema: onset, presentation and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124:89-96.
- [540]. Baç M, Greve J, Steller K, Havel M, Strassen U, Rotter N, Veit J, Schossow B, Hapfelmeier A, Kehl V, Kojda G, Hoffmann TK. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372(5):418-425.
- [541]. Norman JL, Holmes WL, Bell WA, et al. Life threatening ACE inhibitor-induced angioedema after 11 years on lisinopril. *J Pharm Pract* 2012;78-83.
- [542]. Kaur S, Thami GP, Srinivasan V, Singh R, Kanwar AJ. Severe angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: role of precipitating factors. *J Dermatol* 2002;29(6):336-338.
- [543]. Knecht SE, Dunn SP, Macaulay TE. Angioedema related to angiotensin inhibitors. *Journal of Pharmacy Pract* 2014;27(5):461-465.
- [544]. Thalanayar PM, Ghobrial I, Lubin F, Karnik R, Bhasin R. Drug-induced visceral angioedema. *J Community Hosp Inter Med Perspect* 2014;4:25260-<http://dx.doi.org/10.3402/jchimp.v4.25260>.
- [545]. Loftus PA, Tan M, Patel G, Lin J, Helman S, Badhey A, et al. Risk factors associated with severe and recurrent angioedema: an epidemic linked to ACE-inhibitors. *Laryngoscope* 2014;124(11):2502-2507.
-

- [546]. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induced angioedema. A dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014;94:260-264.
- [547]. Oike Y, Ogata Y, Higashi D, Matsumura T, Numata Y. Fatal angioedema associated with enalapril. *Int Med* 1993;32:308-310.
- [548]. Kim SJ, Brooks JC, Sheikh J, Kaplan MS, Goldberg BJ. Angioedema deaths in the United States, 1979-2010. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:630-634.
- [549]. Fernandez J, Blanca M, Moreno F, García J, Segurado Z, Del Cano A, Aguilar F. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Allergy Immunol* 1995;107(1-3):160-162.
- [550]. Assem ES. Release of eosinophil cationic protein (ECP) in anaphylactoid anaesthetic reactions in vivo and in vitro. *Agents Actions* 1994;41:11-13.
- [551]. Roy S, Janal MN, Crosby J, Donnelly E. Plasma markers of inflammation and prediction of cardiovascular disease and mortality in African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;12.piiSO168-8227(16) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806456>.
- [552]. Montoro A, Perteger MJ, Chivato T, Laguna R, Cuellar C. Recidivous acute urticaria caused by *Anisakis simplex*. *Allergy* 1997;53:985-991.
- [553]. Alonso MA, García MV, Hernández JE, Moro MM, Ezquerro PE, Ingelmo AR, Albelda CV. Recurrence of anaphylaxis in Spanish series. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):383-91.
- [554]. Waldelius, M, Marshall SE, Islander G, Nordang L, Karawajczyk M, Yue QY, et al. Phenotype standardization of angioedema in the head and neck region caused by agents acting on the angiotensin system. *Clin Pharmacol Therap* 2014;96(4):477-481.
- [555]. Fuchs SA, Koopmans RP, Guchellaar HJ. Are angiotensin II receptors antagonist safe in patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema? *Hypertension* 2001;37:e1.
- [556]. Aranguren A, Ramírez E. Plan de Actuación del ARA II en la Comunidad de Madrid y consumo de medicamentos del sistema renina-angiotensina en la prescripción a través de receta del Hospital. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2012;10(2):115-117.
- [557]. Peña S, Ricote I, Santos B, Hidalgo FJ, Climent B, García B. Evaluación de la Utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial. *Farm Hosp* 2013;37(5):394-398.
- [558]. AEMPS 2014 MUH(FV), 6/2014.
- [559]. Orr KK, Myers JR. Intermittent visceral angioedema induced by long-term enalapril administration. *Ann Pharmacother* 2004;38:825-827.
- [560]. Hinojosa M, Quirce S, Puyana J, Codina J, García-Rull S. Bronchial Hyperreactivity and cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:818-819.
- [561]. Peacock ME, Park DS, Swiec GD, Erley KJ. Perioral angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Periodontol* 2005;76(4):651-654.
- [562]. Scholzen TE, Ständer S, Reimann H, Brzoska T, Luger TA. Modulation of cutaneous inflammation by angiotensin-converting enzyme. *J Immunol* 2003;170:3866-3873.

- [563]. Scholzen TE, Steinhoff M, Bonaccorsi P, Klein R, Amadesi S, Geppetti P, et al. Neutral endopeptidase terminates substance P-induced inflammation in allergic contact dermatitis. *J Immunol* 2001;166:1285-1291.



---

Anexo 1:  
Fármacos activos sobre el  
sistema renina angiotensina  
aldosterona

---

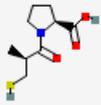
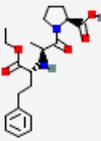
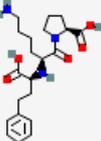
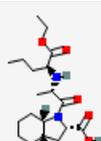
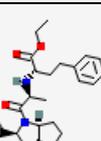
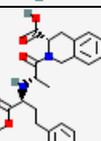
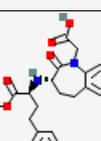


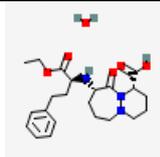
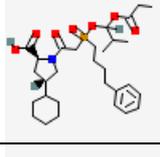
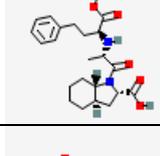
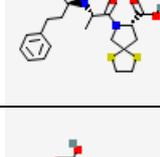
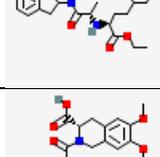
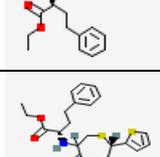
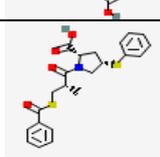
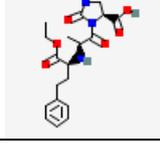
## Anexo 1

### Clasificación y principios activos de los FASRAA

#### C09 ANTIHIPERTENSIVOS CON ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

##### C09AA INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Nombre/ Principio Activo	ATC	DDD mg	Vía admón	Fórmula	PM	Estructura química
CAPTOPRIL	C09AA 01	50	Oral	$C_9H_{15}NO_3S$	217.28	
ENALAPRIL * **	C09AA 02	10	Oral/ Par	$C_{20}H_{28}N_2O_5$	376.45	
LISINOPRIL *	C09AA 03	10	Oral	$C_{21}H_{31}N_3O_7P$	405.49	
PERINDOPRIL *	C09AA 04	4	Oral	$C_{19}H_{32}N_2O_5$	368.47	
RAMIPRIL * **	C09AA 05	2.5	Oral	$C_{23}H_{32}N_2O_5$	416.52	
QUINAPRIL *	C09AA 06	15	Oral/Par	$C_{25}H_{30}N_2O_5$	438.52	
BENZAPRIL *	C09AA 07	7.5	Oral	$C_{24}H_{28}N_2O_5$	424.5	

Nombre/ Principio Activo	ATC	DDD mg	Vía admón	Fórmula	PM	Estructura química
CILAZAPRIL *	C09AA 08	2.5	Oral	$C_{22}H_{31}N_3O_5$	417.51	
FOSINOPRIL *	C09AA 09	15	Oral	$C_{30}H_{46}NO_7P$	563.67	
TRANDOLAPRIL **	C09AA 10	2	Oral	$C_{24}H_{34}N_2O_5$	430.54	
ESPIRAPRIL	C09AA 11	6	Oral	$C_{22}H_{30}N_2O_5S_2$	466.61	
DELAPRIL	C09AA 12	30	Oral	$C_{26}H_{32}N_2O_5$	452.54	
MOEXIPRIL	C09AA 13	15	Oral	$C_{27}H_{34}N_2O_7$	498.56	
TEMOCAPRIL	C09AA 14	10	Oral	$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2$	476.60	
ZOFENOPRIL	C09AA 15	30	Oral	$C_{22}H_{23}NO_4S_2$	429.55	
IMIDAPRIL	C09AA 16	10	Oral	$C_{20}H_{27}N_3O_6$	405.45	

\*Asociación con diuréticos C09BA

\*\*Asociación con bloqueantes de los canales del calcio C09BB

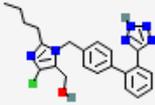
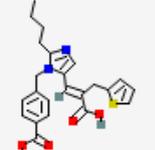
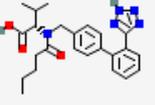
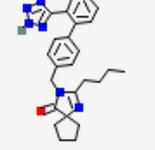
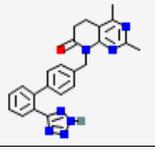
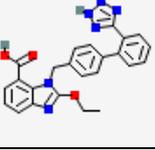
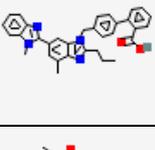
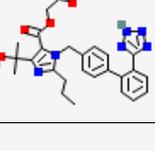
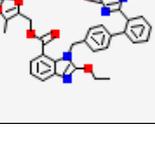
O

S-H

N

H

**C09CA ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II**

Nombre/ Principio Activo	ATC	DDD mg	Vía admón	Fórmula	PM	Estructura química
LOSARTAN *	C09CA 01	50	Oral	$C_{22}H_{23}N_6OCl$	422.91	
EPROSARTAN *	C09CA 02	600	Oral	$C_{23}H_{24}N_2O_4S$	424.51	
VALSARTAN * ** ****	C09CA 03	80	Oral	$C_{24}H_{29}N_5O_3$	435.53	
IBERSARTAN *	C09CA 04	150	Oral	$C_{25}H_{28}N_6O$	428.54	
TASOSARTAN	C09CA 05	-	-	$C_{23}H_{21}N_7O$	411.45	
CANDESARTAN *	C09CA 06	8	Oral	$C_{24}H_{20}N_6O_3$	440.46	
TELMISARTAN *	C09CA 07	40	Oral	$C_{33}H_{30}N_4O_2$	514.63	
OLMESARTAN MEDOXOMILO * ** ***	C09CA 08	20	Oral	$C_{29}H_{30}N_6O_6$	558.58	
AZILSARTAN MEDOXOMILO	C09CA 09	-	-	$C_{30}H_{24}KN_4O$	568.53	

\* Asociación con hidroclotiazida C09DA

\*\* Asociación con bloqueantes de canales del calcio C09DB

\*\*\*Asociación de bloqueantes de los canales del calcio y diuréticos C09DX

\*\*\*\*Asociación con inhibidor de la renina C09DX0

O

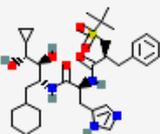
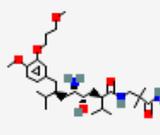
S-H

N

H

CL

**C09XA INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA**

Nombre/ Principio Activo	ATC	DDD mg	Vía admón	Fórmula	PM	Estructura química
REMIKIREN	C09XA 01	-	-	$C_{33}H_{50}N_4O_6S$	630.83	
ALISKIRENO * ** ***	C09XA 02	15	Oral	$C_{30}H_{55}N_3O_6$	551.76	

\*Asociación con hidroclotiazida C09XA 52

\*\*Asociación con amlodipino C09XA 53

\*\*\*Asociación con hidroclortiazida+amlodipino C09XA54

O

S-H

N

H

*Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC)*

*En el año 1976 el Nordic Council of Medicines, con representación de cuatro países escandinavos e Islandia desarrolló la clasificación ATC y la DDD (Dosis Diaria Definida), utilizados como parámetros para la evaluación estadística del consumo de los medicamentos en las países nórdicos. Este sistema es recomendado internacionalmente por el Drug Utilization Research Group (DRIG) de la OMS. El Ministerio de sanidad y Consumo adopta esta clasificación desde 1 de enero de 2004. Consulta <http://www.whooc.no>*



---

Anexo 2:  
Interacciones farmacológicas  
producidas por los fármacos  
activos sobre el sistema renina  
angiotensina aldosterona

---

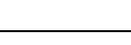


## Anexo 2

### Interacciones de los FASRAA

#### INTERACCIONES DESCRITAS PARA LOS IECA

Fármaco/Sustancia	Efecto hipotensor aumento	Efecto hipotensor disminución	Observaciones
Alcohol			
Adesleukina			
Alopurinol			Toxicidad en IR
Analgésicos			Aumenta riesgo de IR Riesgo de hiperpotasemia con ketorolaco AAS riesgo IR dosis>300mg
Anestésicos generales			
Ansiolíticos e hipnóticos			
Antagonistas de los canales del calcio			
Antagonistas de los receptores $\alpha$ -adrenérgicos			
Antagonistas de los receptores de angiotensina II			
Antiácidos			Reduce la absorción de: captopril, enalapril y fosinopril
Antiarrítmicos			Toxicidad captopril y procainamida en IR
Antibióticos			Reduce la concentración plasmática de imidapril administrado con rifampicina Quimidapril reduce la absorción de tetraciclina
Anticoagulantes			Riesgo de hiperpotasemia la administración de IECA y heparinas
Antidepresivos			Los IMAO
Antidiabéticos			Los IECA aumentan efecto hipoglucemiante de: insulina, metformina y sulfonilureas

Fármaco/Sustancia	Efecto hipotensor aumento	Efecto hipotensor disminución	Observaciones
Antihipertensivos vasodilatadores			Administración de IECA junto con hidralacina, minoxidil y nitroprusiato
Antipsicóticos			
ARA II			
β Bloqueantes			
Ciclosporina 			Riesgo de hiperpotasemia
Citostáticos			Riesgo de leucopenia la administración de captopril y azatioprina
Clonidina			
Corticoides			
Diazóxido			
Diuréticos 			Riesgo de hiperpotasemia grave con diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona
Dopaminérgico			Administración IECA con levodopa
Epoetina			
Estrógenos			
Glucósidos cardiotónicos			Captopril aumenta la concentración plasmática de digoxina
Litio 			Los IECA reducen la excreción y aumentan la concentración plasmática de litio
Metildopa			
Miorelajantes			Baclofeno y tizanidina
Moxisilita(timoxamina)			
Moxonidina			
Nitratos			
Probenecid			Disminuye la excreción de captopril
Progestágenos			Riesgo de hiperpotasemia si se administran IECA con drospirenona
Prostaglandinas			Alprostadilo
Sales de potasio 			Riesgo de hiperpotasemia

 Potencialmente peligrosas

*Fuentes:*



Guía de Prescripción Terapéutica  
Información de medicamentos autorizados en España

Adaptación de la versión electrónica española: © 2006. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** © 2006. **Pharma Editores, S.L.** [www.ArsXXI.com](http://www.ArsXXI.com)

Edición electrónica adaptada de: *British National Formulary, 51 March 2006* © 2006. **BMJ**

**Publishing Group Ltd.** Tavistock Square, London WC1H 9JP, UK y **RPS Publishing**<sup>1</sup>

Lambeth High Street, London, SE1 7JN, UK ISBN 0 85369 668 3

## INTERACCIONES DESCRITAS PARA LOS ARA II

Fármaco/Sustancia	Efecto hipotensor aumento	Efecto hipotensor disminución	Observaciones
Alcohol			
Adesleukina			
Analgésicos			Aumenta riesgo de IR Riesgo de hiperpotasemia con ketorolaco AAS riesgo IR dosis>300mg
Anestésicos generales			
Ansiolíticos e hipnóticos			
Antagonistas de los canales del calcio			
Antagonistas de los receptores $\alpha$ -adrenérgicos			
Anticoagulantes			Riesgo de hiperpotasemia la administración de ARAII y heparinas
Antidepresivos			Los IMAO
Antidiabéticos			Los ARAII aumentan efecto hipoglucemiante de: insulina, metformina y sulfonilureas
Antihipertensivos vasodilatadores			Administración de ARAII junto con hidralacina, minoxidil y nitroprusiato
Antipsicóticos			
$\beta$ Bloqueantes			
Ciclosporina			Riesgo de hiperpotasemia
Bloqueantes adrenérgicos			
Clonidina			
Corticoides			
Diazóxido			

Fármaco/Sustancia	Efecto hipotensor aumento	Efecto hipotensor disminución	Observaciones
Diuréticos 			Riesgo de hiperpotasemia grave con diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona
Dopaminérgico			Administración ARAII con levodopa
Epoetina			
Estrógenos			
Glucósidos cardiotónicos 			Telmisartan aumenta la concentración plasmática de digoxina
IECA			
Litio 			Los ARA II reducen la excreción y aumentan la concentración plasmática de litio
Metildopa			
Miorelajantes			Baclofeno y tizanidina
Moxisilita(timoxamina)			
Moxonidina			
Nitratos			
Progestágenos			Riesgo de hiperpotasemia si se administran ARAII con drospirenona
Prostaglandinas			Alprostadilo
Sales de potásio 			Riesgo de hiperpotasemia

 Potencialmente peligrosas

Fuentes:



Guía de Prescripción Terapéutica  
Información de medicamentos autorizados en España

Adaptación de la versión electrónica española: © 2006. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** © 2006. **Pharma Editores, S.L.** [www.ArsXXI.com](http://www.ArsXXI.com)  
Edición electrónica adaptada de: *British National Formulary, 51 March 2006* © 2006. **BMJ Publishing Group Ltd.** Tavistock Square, London WC1H 9JP, UK y **RPS Publishing**1 Lambeth High Street, London, SE1 7JN, UK ISBN 0 85369 668 3

## INTERACCIONES DESCRITAS PARA LOS IDR ALISKIRENO

Fármaco/Sustancia	Efecto hipotensor aumento	Efecto hipotensor disminución	Observaciones
Alimentos			Zumo de uva interacción con polipéptido de transporte de los aniones orgánicos (OATP)
Antiarrítmicos			Amiodarona inhibidor de P-glicoproteína
Antibióticos			Reduce la concentración plasmática de aliskireno administrado con rifampicina
Antifúngicos			Itraconazol, ketoconazol potente/ moderado inhibidores P-glicoproteína
Ciclosporina 			Aumento de la absorción de aliskireno potente inhibidor de P-glicoproteína Riesgo de hiperpotasemia
Analgésicos			Aumenta riesgo de IR Riesgo de hiperpotasemia con ketorolaco AAS riesgo IR dosis>300mg
ARA II  			Asociación no recomendada Contraindicada en diabéticos e IR 
Antagonistas de los canales del calcio			Verapamilo potente inhibidor P-glicoproteína
Citostáticos			Nilotinib inhibidor de P-glicoproteína
Diuréticos 			Riesgo de hiperpotasemia grave con diuréticos ahorradores de potasio amiloride espironolactona y antagonistas de aldosterona
Glucósidos cardiotónicos			Aliskireno disminuye la biodisponibilidad de digoxina
Hipolipemiantes			Lomitapide y atorvastatina inhibidor de P-glicoproteína
IECA  			Asociación no recomendada Contraindicada en diabéticos e IR 

Fármaco/Sustancia	Efecto hipotensor aumento	Efecto hipotensor disminución	Observaciones
Quinidina ▲	▲		Potente inhibidor P-glicoproteína
Sales de potásio ▲			Riesgo de hiperpotasemia

▲ Potencialmente peligrosas

Fuentes:

*Micromedex 2.0*

★ *Recomendaciones de la Agencia Europea del medicamento. Nuevas contraindicaciones y alertas para los medicamentos que contengan aliskireno.*

*European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. European Commission under Article 20 Regulation (EC) N726/2004.*



---

Anexo 3:  
Uso de fármacos  
antihipertensivos

---



# Criterios para establecer el lugar en la Terapéutica de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II)

Criterios

Fecha de aprobación 02/julio/2010.

## contenidos

### Mensajes Clave

**Introducción y Análisis de la Situación en la Comunidad de Madrid**

**Alcance y Objetivos**

**Indicaciones Autorizadas**

**Eficacia: ¿Qué dicen los ensayos clínicos?**

Hipertensión arterial  
Insuficiencia cardiaca  
Nefropatía diabética  
Nefropatía no diabética  
Pacientes de alto riesgo cardiovascular

**Seguridad**

**Bibliografía**

### Autores:

Documento original:

Jesús Álvarez Duque.  
*Farmacéutico de AP Área 2.*

Luis Benito Ortiz.  
*Médico de Familia.  
C.S. San Fernando II.*

Fabiola Blanco Urzaiz.  
*Médico de Familia.  
C.S. Santa Hortensia.*

Virginia Greciano Greciano.  
*Farmacéutica de AP Área 2.*

M<sup>a</sup> Jesús Grifo Peñuelas.  
*Médico de Familia.  
C.S. Velilla de S. Antonio.*

Henar Martínez Sanz.  
*Farmacéutica de AP Área 2.*

### Revisores:

Isabel González Anglada.  
*Médico internista. Servicio Medicina  
Interna Hospital de Alcorcón.*

### Coordinación:

Blanca Novella Arribas.  
*Médico de Familia. Subdirección  
General de C. de Farmacia y PS.*

Marta Alcaraz Borrajo.  
*Farmacéutica. Subdirección General  
de C. de Farmacia y PS.*

### Actualización prevista (2013):

Si se publica información científica relevante que modifique las recomendaciones del documento se podrán realizar revisiones parciales del mismo.

Este documento ha sido realizado siguiendo los procedimientos de trabajo establecidos por el Comité de Continuidad Asistencial en Farmacoterapia perteneciente al Consejo Asesor de Farmacia de la Comunidad de Madrid. El borrador del documento ha sido elaborado por un equipo multidisciplinar utilizando la mejor evidencia disponible en ese momento y posteriormente fue publicado en la página web de la Consejería para recibir propuestas y alegaciones de los profesionales del SERMAS. Tras el análisis de las mismas fue aprobado por el Consejo Asesor de Farmacia el 2 de julio y es de aplicación en los diferentes ámbitos sanitarios de la Comunidad de Madrid.

### Declaración conflicto de intereses:

Los autores y revisores del documento han realizado la declaración de intereses aprobada por el Consejo Asesor en Farmacia de la Comunidad de Madrid. Los autores, revisores y coordinadores del documento declaran no tener conflicto de intereses en relación con el tema desarrollado con la industria farmacéutica u otras industrias relacionadas con la salud.

Edita: Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

ISSN: 2174-405X.

Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>  
<http://bit.ly/CriteriosARAI>

Revisado y aprobado por el Comité de Continuidad en Farmacoterapia: 22 febrero 2010.

Fecha de revisión por los profesionales sanitarios: 7 - 21 junio 2010.

Fecha de aprobación por el Consejo Asesor en Farmacia: 2 julio 2010.

## ¿Cuál es el lugar en terapéutica de los ARA-II?

A pesar de las nuevas evidencias aparecidas en los últimos años, ningún ensayo clínico o metaanálisis ha demostrado que haya diferencias de eficacia entre los ARA-II y los IECA en términos de beneficio para la salud.

Si además consideramos que las evidencias científicas que sustentan las distintas indicaciones de estos fármacos son más sólidas con IECA y que actualmente el coste de los ARA-II es mayor, los IECA continúan siendo de elección en la mayoría de las situaciones clínicas que recomienden la utilización de un antagonista del sistema renina-angiotensina. Por tanto los ARA-II sólo deberían utilizarse:

- Como alternativa de tratamiento a los IECA en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca que no los puedan tolerar por tos.
- En pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos con macroalbuminuria e insuficiencia renal en los cuales podría utilizarse tanto ARA-II como IECA dependiendo del riesgo cardiovascular del paciente.

## ¿En qué casos pueden utilizarse los ARA-II en la hipertensión arterial?

En la hipertensión arterial **no complicada** los diuréticos tiazídicos a dosis bajas son los fármacos de primera línea debido a su eficacia demostrada, a que ningún otro grupo ha demostrado ser más eficaz y a su bajo coste. Los betabloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARA-II pueden ser de elección dependiendo de las condiciones asociadas, factores de riesgo o comorbilidad. Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia con los IECA en la reducción de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, en caso de que sea preciso bloquear el sistema renina-angiotensina para el tratamiento de la hipertensión arterial, los ARA-II serían una alternativa a los IECA cuando éstos no se toleran.

## ¿Qué beneficios han demostrado en la insuficiencia cardíaca?

Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia con los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca crónica ni a la insuficiencia cardíaca postinfarto. Son una alternativa a éstos cuando no se toleran.

## ¿Cuál es su papel en la nefropatía diabética?

En nefropatía diabética se deben utilizar fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II).

- En pacientes con microalbuminuria, los ARA-II tienen una eficacia similar a los IECA en prevención de la progresión de la nefropatía. Por tanto, en estos pacientes los IECA serían los fármacos de elección.
- En pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos, con macroalbuminuria y con insuficiencia renal, a falta de estudios con IECA, estaría indicada la utilización de ARA-II para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, siendo los IECA la alternativa.

## ¿Cuál es su papel en la nefropatía no diabética?

Los ARA-II pueden aportar algún beneficio cuando se añaden a los IECA en retrasar la progresión de la nefropatía no diabética. No obstante, no tienen autorizada esta indicación y no evitan la necesidad de diálisis.

## ¿Qué beneficios han demostrado en pacientes de alto riesgo cardiovascular?

En pacientes de alto riesgo cardiovascular se recomienda utilizar IECA. Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia con respecto a IECA o amlodipino. En los pacientes que no puedan tolerar los IECA, los ARA-II son una alternativa, al igual que otros fármacos.

## ¿Hay evidencia de su uso en combinación con los IECA?

La asociación de IECA y ARA-II sólo ha demostrado algún beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. En pacientes con nefropatía y con proteinuria manifiesta reduce la eliminación renal de albúmina. En ambos casos, este beneficio lleva asociado un **incremento significativo de las reacciones adversas**, por lo que debería reservarse a pacientes en estadios avanzados de la enfermedad cuando se han descartado otras alternativas y bajo estrecha monitorización. En otras condiciones la combinación no ha demostrado superioridad frente al uso de IECA en monoterapia.

## ¿Es indistinto utilizar cualquier principio activo?

No, hay que respetar las indicaciones autorizadas en ficha técnica para cada principio activo, pues coinciden con las situaciones clínicas en las que cada uno ha demostrado beneficios. El que tiene más indicaciones aprobadas es losartán, que además ya dispone de genérico.

## ¿En qué situaciones se consideran una alternativa a los IECA por intolerancia?

En pacientes con tos crónica que toman IECA se debe interrumpir el tratamiento y sustituir por un ARA-II una vez descartadas otras causas de tos.

En cambio, los ARA-II no son una buena alternativa en los pacientes que han experimentado angioedema con IECA, pues se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que ya lo habían presentado con IECA. Por tanto, en estos pacientes, es preferible utilizar otro tratamiento.

## ¿En qué pacientes deben utilizarse con precaución o están contraindicados?

Están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo y en insuficiencia hepática grave.

Debe tenerse especial precaución en los pacientes que presentan mayor riesgo de hiperkalemia: enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca descompensada, depleción de volumen y edad avanzada, así como aquellos tratados con la combinación de un IECA y un ARA-II. En estos pacientes se recomienda valorar la función renal, monitorizar el potasio sérico y suspender los fármacos que reducen la excreción renal de potasio, entre otras medidas.

## INTRODUCCIÓN Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

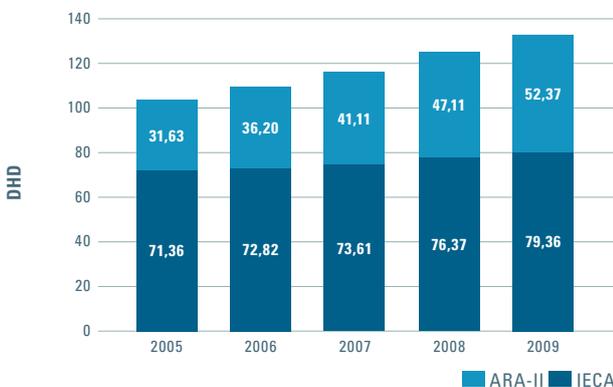
Los ARA-II, los IECA y aliskireno actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los ARA-II bloquean selectivamente los receptores tipo I de la angiotensina II, antagonizando así los efectos del péptido: la vasoconstricción, retención hidrosalina, la activación del sistema nervioso simpático y la fibrosis vascular y miocárdica. Los IECA impiden la conversión de angiotensina I a II. A diferencia de los ARA-II, los IECA también impiden la hidrólisis de bradiquininas y sustancia P, responsables de la tos achacable a estos fármacos. Aliskireno actúa inhibiendo directamente y de forma selectiva la renina humana, bloqueando de esta manera la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y reduciendo los niveles de angiotensina I y II. Por otro lado, a diferencia de los IECA y los ARA-II, parece que disminuye la actividad de la renina plasmática, aunque se desconoce la implicación clínica de este efecto<sup>1</sup>.

Los datos de utilización de IECA y ARA-II que se presentan a continuación proceden de las recetas oficiales prescritas, tanto por médicos de atención primaria como de especializada, que han sido dispensadas en oficinas de farmacia.

En la figura 1 se representa la evolución en el consumo (dosis por mil habitantes y día, DHD) que han tenido ambos grupos de fármacos (tanto monofármacos como asociados a otros grupos, principalmente diuréticos) en la Comunidad de Madrid. Desde el 2005 el grupo de ARA-II ha crecido un 65,5% y el de IECA aproximadamente un 11%. En el 2009, cerca del 40% de los pacientes que estaban en tratamiento con un medicamento del sistema renina angiotensina aldosterona estaban utilizando un ARA-II.

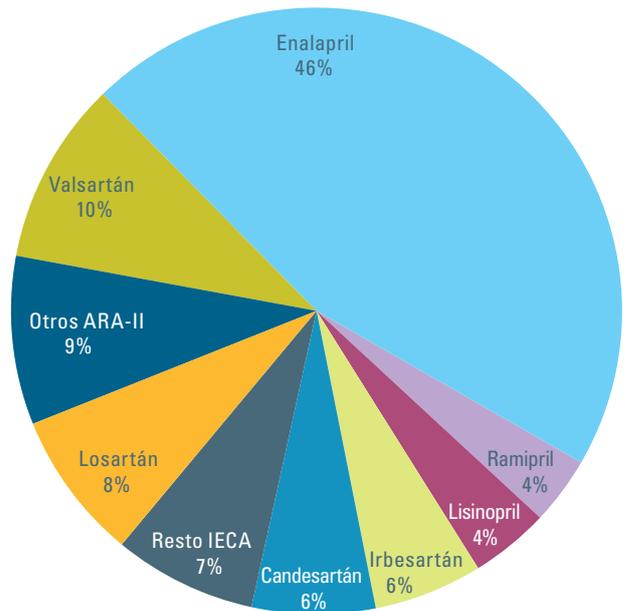
En cuanto a la selección de principios activos, en la figura 2 se puede ver que enalapril y sus asociaciones es el fármaco más prescrito en 2009.

### Evolución consumo fármacos que afectan Sistema Renina Angiotensina



**Figura 1:** Evolución del consumo de fármacos que afectan al sistema renina angiotensina aldosterona medido en DHD (dosis diaria definidas por 1.000 habitantes y día). Fuente: farm@drid.

### Perfil de utilización por principio activo (% DDD)



**Figura 2:** Consumo de dosis diarias definidas (DDD) de IECA y ARA-II por principio activo (monofármaco y asociaciones) en 2009. Fuente: farm@drid.

## ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo de este documento es realizar una revisión basada en la evidencia científica disponible para determinar el lugar en la terapéutica de los ARA-II. Para ello se evaluará su eficacia en comparación con los IECA en las distintas indicaciones en las que se utilizan, así como su seguridad y coste.

## INDICACIONES AUTORIZADAS

Los ARA-II están autorizados para su utilización en hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca crónica y en insuficiencia cardiaca en pacientes que han sufrido recientemente un infarto de miocardio, en nefropatía diabética en diabéticos tipo 2, así como para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Basándose en datos sobre eficacia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha aprobado indicaciones diferentes para cada uno de los fármacos (ver tabla 1)<sup>2</sup>. Aunque existen estudios que avalan su beneficio en la nefropatía no diabética, no deberían utilizarse por no tener la indicación autorizada.

**Tabla 1.** Indicaciones autorizadas de los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Indicación		LOS	VAL	IRB	CAN	TEL	EPR	OLM	IECA <sup>9</sup>	ALIS
HTA	Esencial	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X
	HVI	X <sup>2</sup>							X	
Nefropatía diabética	HTA + DM2 + Microalbuminuria			X					X	
	HTA + DM2 + Proteinuria	X		X					X	
	Diabetes tipo 1								X	
Insuficiencia cardíaca	IC crónica	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>		X <sup>5</sup>				X	
	IC post-IAM		X <sup>6</sup>						X	
Nefropatía no diabética									X	
Insuficiencia renal									X	
Reducción riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo						X <sup>7</sup>			X	

**LOS:** losartán; **VAL:** valsartán; **IRB:** irbesartán; **CAN:** candesartán; **TEL:** telmisartán; **EPR:** eprosartán; **OLM:** olmesartán. **ALIS:** aliskireno. **HTA:** hipertensión arterial; **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda; **DM2:** diabetes tipo 2; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IAM:** infarto agudo de miocardio.

- En adultos, niños y adolescentes de 6-18 años de edad.
- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes adultos hipertensos con HVI confirmada mediante ECG.
- Tratamiento IC crónica ( $\geq 60$  años), cuando no se pueden utilizar IECA. Los pacientes con IC que han sido estabilizados con IECA no deben cambiar a losartán. Deben tener una función sistólica ventricular izquierda (FEVI)  $\leq 40\%$  y deben estar clínicamente estabilizados y en tratamiento para la IC.
- Tratamiento de la IC sintomática cuando no se puedan utilizar IECA, o como tratamiento añadido a los IECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (FEVI  $\leq 40\%$ ) como tratamiento añadido a los IECA o cuando los IECA no se toleren.
- Tratamiento de pacientes clínicamente estables con IC sintomática o disfunción sistólica asintomática del VI después de un IAM (12 horas-10 días).
- Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria, ictus, o enfermedad vascular periférica) o diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana documentada.
- No todos los principios activos de IECA tienen autorizadas todas las indicaciones.

## EFICACIA: ¿QUÉ DICEN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Con el fin de obtener una visión de conjunto del grupo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a continuación se resumen los principales resultados de los ensayos clínicos realizados con los ARA-II junto con los IECA y aliskireno en las mismas indicaciones. La tabla 2 que aparece al final de este apartado recoge de manera simplificada toda la evidencia actual.

### 1. Hipertensión arterial

Los ARA-II parecen tener una eficacia similar a otros antihipertensivos en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos. Sin embargo, todavía no se han comparado con los diuréticos tiazídicos ni han demostrado beneficios frente a los IECA, fármacos de primera elección en la HTA no complicada. Por lo tanto, su papel sigue siendo el de una alternativa a los IECA cuando éstos no se toleran.

Con las evidencias actuales aliskireno no supone una alternativa clínica a IECA o a los ARA-II en pacientes hipertensos.

#### 1.1. Evidencias con los ARA-II

##### Efecto sobre la presión arterial

Todos los ARA-II han demostrado reducir significativamente las cifras de presión arterial frente a placebo y es por ello por lo

que están autorizados en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial:

- En un metaanálisis se demuestra que los 5 grandes grupos de antihipertensivos (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA y ARA-II) reducen las cifras de tensión arterial de forma similar<sup>3</sup>.
- Una revisión sistemática que compara específicamente los IECA y los ARA-II no encuentra diferencias entre los dos grupos de fármacos en cuanto a reducción de la presión arterial a largo plazo<sup>4</sup>.
- Una reciente revisión sistemática muestra que no hay diferencias entre los diferentes ARA-II en cuanto a su eficacia en reducir las cifras de presión arterial<sup>5</sup>.

##### Efecto sobre la morbi-mortalidad

Varios metaanálisis han demostrado que no hay diferencias significativas entre diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA y antagonistas del calcio en la reducción de los eventos cardiovasculares<sup>6-8</sup>, siendo los diuréticos tiazídicos a dosis bajas los que cuentan con una evidencia más robusta en pacientes sin patología cardiovascular previa en comparación con IECA, antagonistas del calcio y betabloqueantes<sup>9</sup>. No hay ensayos clínicos de ARA-II frente a placebo que evalúen morbi-mortalidad cardiovascular, de ahí que no hayan sido incluidos en los principales metaanálisis. Los ensayos clínicos que se han publicado proporcionan resultados discrepantes:

- Se han realizado ensayos clínicos comparándolos frente a otros antihipertensivos en pacientes con HTA y otro factor de riesgo:
  - Pacientes con *HTA + hipertrofia ventricular izquierda*<sup>10</sup> según criterios electrocardiográficos: en la población global para la cual había sido diseñado el estudio, losartán presentó una incidencia menor que atenolol en la variable combinada, que incluía mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, debido fundamentalmente a las diferencias observadas entre ambos fármacos en la incidencia de accidente cerebrovascular. Por otra parte, se encontraron diferencias a favor de losartán en el subgrupo de pacientes diabéticos y en la variable secundaria de accidente cerebrovascular.
  - Pacientes con *HTA de alto riesgo cardiovascular*<sup>11</sup>: no se encontraron diferencias entre valsartán y amlodipino en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiaca. Se observaron más infartos en el primer año (variable secundaria) en el grupo que recibió valsartán que en el de amlodipino.
  - Pacientes con *HTA y accidente cerebrovascular*<sup>12</sup>: un estudio abierto encuentra que eprosartán es más eficaz que nitrendipino en cuanto a la reducción de la mortalidad total y los eventos cardio y cerebrovasculares.
  - Pacientes con *HTA, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o su combinación*<sup>13</sup>: un estudio abierto realizado en Japón encontró que valsartán fue mejor que otros antihipertensivos (no ARA-II). No obstante, cuando se observaban beneficios en la variable principal combinada, éstos se debían a una reducción del ictus, pero sin encontrar diferencias en el infarto ni en la mortalidad.
- Se ha publicado un estudio de un régimen de antihipertensivos basado en candesartán en pacientes ancianos con HTA leve-moderada, que únicamente consiguió demostrar una reducción en el ictus no fatal<sup>14</sup>.

## 1.2. Evidencias frente a los IECA

No hay ensayos clínicos específicamente diseñados en HTA que comparen la eficacia de ARA-II frente a IECA en cuanto a reducción de morbi-mortalidad cardiovascular. Por otra parte, los IECA han demostrado de forma consistente su eficacia antihipertensiva frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos<sup>8,9</sup>. En comparación con otros antihipertensivos, se observa en numerosos ensayos que los IECA reducen la morbi-mortalidad de forma similar a diuréticos, betabloqueantes y antagonistas del calcio<sup>15-22</sup>. No obstante, tal y como muestra una reciente revisión de la Cochrane<sup>9</sup> los diuréticos a dosis bajas siguen siendo el tratamiento de elección en prevención primaria en pacientes hipertensos.

## 1.3. Evidencias con aliskireno

Aliskireno reduce la presión arterial en una magnitud similar a IECA y ARA-II en ensayos de corta duración<sup>23-27</sup>. Hasta el momento no hay resultados en morbi-mortalidad cardiovascular con aliskireno. Hay dos ensayos que evalúan su eficacia en hipertensos con lesión de órganos diana, pero únicamente se miden variables intermedias<sup>28,29</sup>. En un ensayo realizado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda tratados con aliskireno, losartán o la combinación de ambos, no se obtienen diferencias en la reducción de la masa ventricular izquierda entre los 3 grupos de comparación<sup>30</sup>.

## 2. Insuficiencia cardiaca

### 2.1. Insuficiencia cardiaca crónica

Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia respecto a los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Constituyen una alternativa válida en pacientes con disfunción sistólica que no toleran los IECA.

El tratamiento combinado puede aportar algún beneficio en cuanto a la reducción de hospitalizaciones en pacientes tratados con betabloqueantes si el paciente no puede recibir inhibidores de la aldosterona, a expensas de aumentar significativamente los efectos secundarios y requiriendo una cercana monitorización.

### Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- En el programa CHARM **candesartán** en monoterapia ha sido estudiado en 2 grupos de población diferentes: en pacientes con disfunción ventricular izquierda e intolerancia a IECA y en pacientes con función ventricular izquierda preservada.
  - Pacientes con intolerancia a IECA y disfunción ventricular izquierda (FE  $\leq 40\%$ ): en comparación con placebo, 32 mg al día de candesartán añadidos al régimen habitual reduce la variable compuesta de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por empeoramiento de insuficiencia cardíaca gracias, fundamentalmente, a la reducción de hospitalizaciones<sup>31,32</sup>.
  - Pacientes con fracción de eyección conservada (FE  $> 40\%$ ): no se encontraron diferencias entre placebo y candesartán añadido a la terapia habitual del paciente, en cuanto a la reducción del riesgo de la variable compuesta de mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca<sup>33</sup>.
- Añadir **irbesartán** a la terapia habitual no aporta beneficios en pacientes con fracción de eyección conservada (FE  $> 40\%$ )<sup>34</sup>.
- En el ensayo clínico ELITE II realizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca y FE  $\leq 40\%$ , no hubo diferencias significativas entre **losartán** y **captopril** en ninguna de las variables estudiadas, incluyendo todas las causas de mortalidad (variable principal), muerte súbita, hospitalizaciones o calidad de vida relacionada con la salud, aunque losartán pero fue mejor tolerado<sup>35</sup>.
- Un metaanálisis que compara la eficacia de IECA y ARA-II en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y alto riesgo de infarto de miocardio, no encuentra diferencias entre ambos grupos de fármacos a la hora de reducir el riesgo de mortalidad total ni de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca<sup>36</sup>.
- En un ensayo clínico recientemente publicado<sup>37</sup> realizado en pacientes con fracción de eyección reducida e intolerantes a IECA, se ha observado que cuando **losartán** se utiliza a dosis de 150 mg diarios (más alta que la dosis máxima recomendada en cualquier indicación) se obtiene un pequeño beneficio sobre la variable combinada (mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca) en comparación con la dosis habitual de 50 mg al día, aunque no disminuye la mortalidad global ni la cardiovascular. Por otro lado, aumenta significativamente la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro renal.

### Evidencias con los IECA en monoterapia

- Los IECA, en concreto **enalapril**, ha demostrado reducir la mortalidad y el número de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección conservada o reducida<sup>38-40</sup>.

### Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- **Valsartán** no ofrece beneficios adicionales en la morbi-mortalidad cuando se añade a la terapia estándar, aunque puede disminuir la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejorar la calidad de vida. No redujo la mortalidad global y se encontró que en el subgrupo de pacientes en tratamiento con IECA y betabloqueantes, añadir valsartán incrementó el riesgo de muerte<sup>41</sup>.
- Sin embargo el estudio CHARM-Añadido, de mejor calidad que el anterior, demostró que cuando se añade **candesartán** al tratamiento con IECA en pacientes betabloqueados se reduce la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con FE $\leq$ 40%, aunque el tratamiento combinado aumenta la incidencia de efectos adversos de forma relevante: un 4% presentaron hiperkalemia grave, un 11% duplicaron las cifras de creatinina y un 25% tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos<sup>42</sup>.
- La combinación de IECA y ARA-II se acompaña de un incremento importante de abandonos de tratamiento y de efectos adversos fundamentalmente hipotensión sintomática, hiperkalemia y empeoramiento de la función renal<sup>43,44</sup>.

### Evidencias con aliskireno e IECA en combinación

- En un ensayo clínico<sup>29</sup> de corta duración (3 meses) realizado en pacientes estables con insuficiencia cardíaca crónica y péptido natriurético cerebral plasmático (BNP) elevado, en tratamiento, salvo contraindicación, con IECA o ARA-II y un betabloqueante, mostró que la adición de aliskireno 150 mg al día redujo los niveles de la porción N-terminal inactiva del BNP.

## 2.2. Insuficiencia cardíaca post-infarto

Los ARA-II no son más eficaces que los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca post-infarto. Constituyen una alternativa válida en pacientes que no toleran los IECA. No se recomienda utilizarlos en combinación, pues no mejora la supervivencia y aumentan los efectos adversos.

### Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- Los ARA-II (**losartán** y **valsartán**) tienen una eficacia similar a los IECA (**captopril**) en reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes post-infartados complicados con fallo cardíaco<sup>45,46</sup>.

### Evidencias con los IECA en monoterapia

- Los IECA (**captopril**, **ramipril**, **trandolapril**) han demostrado reducir la mortalidad en pacientes post-infartados con disfunción sistólica<sup>47-49</sup>.

### Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- La combinación de IECA (**captopril**) y ARA-II (**valsartán**) no mejora la supervivencia en comparación con los fármacos por separado, mientras que aumenta significativamente los efectos adversos<sup>46</sup>.

## 3. Nefropatía diabética

En pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria, los ensayos clínicos muestran que los ARA-II tienen una eficacia similar a los IECA en cuanto a la progresión de la nefropatía; sin embargo los IECA han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad total cuando se utilizan a dosis altas, por lo que se consideran el tratamiento de elección.

En pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos con macroalbuminuria establecida e insuficiencia renal, a falta de estudios con IECA, estaría indicada la utilización de ARA-II (**losartán** o **irbesartán**), para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, siendo los IECA una alternativa, aunque hasta la fecha no han conseguido demostrar un aumento de la supervivencia en estos pacientes. Por otro lado los IECA han mostrado tener beneficios cardiovasculares en pacientes con nefropatía diabética que, hasta el momento, no han demostrado los ARA-II, por lo que en pacientes de alto riesgo cardiovascular los IECA podrían ser de elección. Por ello, distintas guías de práctica clínica de calidad recomiendan la utilización indistinta de IECA o ARA-II<sup>50,51</sup>.

En cuanto a la combinación de IECA y ARA-II, no se recomienda su utilización en pacientes con microalbuminuria por falta de evidencia en cuanto a su eficacia y el incremento de efectos adversos. Se podría considerar en pacientes seleccionados con patología renal avanzada cuyos niveles de proteinuria no se reduzcan pese al tratamiento con un IECA o ARA-II a dosis máximas, con una estrecha monitorización del potasio y los efectos adversos.

Tanto IECA como ARA-II presentan beneficios específicos en cuanto a protección renal en pacientes diabéticos, independientemente de las cifras de tensión arterial<sup>50</sup>. También se ha observado que, en individuos no diabéticos con enfermedad renal crónica, estos fármacos constituyen la base del tratamiento por su efecto renal, el cual está relacionado con la presencia o ausencia de albúmina en orina<sup>50</sup>, sin que se hayan encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de fármacos. En cuanto a los beneficios cardiovasculares en pacientes con nefropatía diabética, los datos son más limitados debido a la falta de ensayos clínicos que evalúen la reducción de eventos cardiovasculares como variable principal en este grupo de población. Se han realizado metaanálisis de ensayos clínicos y análisis secundarios de ensayos clínicos que muestran que los IECA a dosis altas podrían disminuir la mortalidad total<sup>52</sup> y los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética<sup>52,53</sup>.

En lo que respecta al **doble bloqueo** del sistema renina angiotensina en pacientes con nefropatía, los pocos ensayos clínicos que se han realizado, muestran que la combinación de IECA y ARA-II reduce los niveles de proteinuria en mayor grado que la monoterapia en pacientes con niveles más altos de proteinuria, pero con un incremento significativo de los efectos adversos. Se desconoce el efecto que esta reducción podría tener sobre variables renales y cardiovasculares clínicamente importantes.

Los ARA-II se han estudiado tanto en pacientes hipertensos o normotensos con diabetes tipo 2 y cifras normales de albuminuria, como en los dos estadios de la proteinuria: microalbuminuria y proteinuria franca o macroalbuminuria.

### 3.1. Pacientes con normoalbuminuria: prevención microalbuminuria

#### Evidencias con los IECA

- Una revisión sistemática<sup>54</sup> realizada por la Fundación Cochrane ha encontrado que, en pacientes diabéticos con normoalbuminuria, los IECA, en comparación con placebo, disminuyen el riesgo de desarrollar microalbuminuria. Parece que el efecto es independiente de la presión arterial inicial, la función renal y el tipo de diabetes, no obstante los datos son demasiado escasos para poder afirmarlo con rotundidad.

#### Evidencias de los ARA-II

- Una serie de ensayos clínicos realizados en diabéticos tipo 1 y 2, normotensos o con presión arterial controlada y con niveles normales de albuminuria, no encuentra que **candesartán** 32 mg al día durante 5 años prevenga el desarrollo de microalbuminuria<sup>55</sup>.
- Un ensayo clínico<sup>56</sup> realizado en pacientes diabéticos tipo 1 normotensos y con niveles normales de albuminuria en el que se compara enalapril 20 mg al día, losartán 100 mg al día y placebo durante 5 años no encuentra beneficio del tratamiento con enalapril o losartán en cuanto a la reducción del desarrollo de lesiones morfológicas, la incidencia de microalbuminuria o el deterioro de la función renal.

### 3.2. Pacientes con microalbuminuria: prevención de macroalbuminuria

#### Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- **Irbesartán** ha demostrado su eficacia frente a placebo retrasando la progresión a nefropatía. El efecto es dosis-dependiente, observándose diferencias significativas sólo con 300 mg al día y no con 150 mg al día de irbesartán<sup>57</sup>.
- En algunos estudios a pequeña escala en los que se han comparado directamente **ARA-II con IECA**, no se han podido encontrar diferencias entre ambos grupos de fármacos en la progresión de la nefropatía<sup>58-60</sup>.
- En otro estudio comparativo **valsartán** fue superior a amlodipino en la reducción de la albuminuria<sup>61</sup>, pero valsartán no tiene esta indicación aprobada.
- Distintos metaanálisis han mostrado que los ARA-II incrementan la probabilidad de regresión de microalbuminuria a normoalbuminuria<sup>52</sup>, reducen la progresión de micro a macroalbuminuria y disminuyen la albuminuria<sup>62,63</sup> en pacientes diabéticos.

#### Evidencias con los IECA en monoterapia

- La mayoría de los estudios con IECA se han realizado en diabéticos con microalbuminuria pero sin HTA, aunque también se ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes hipertensos<sup>52</sup> y sin que se hayan encontrado diferencias con diuréticos, antagonistas del calcio y betabloqueantes<sup>17,22,64</sup>.
- Al igual que con los ARA-II, distintos metaanálisis con los IECA han mostrado que incrementan la probabilidad de regresión de microalbuminuria a no albuminuria<sup>52</sup>, reducen la progresión de micro a macroalbuminuria y disminuyen la albuminuria<sup>62,63</sup> en pacientes diabéticos tipo 1 ó 2, normotensos o hipertensos.

### Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- Se ha estudiado la combinación de un IECA (lisinopril) con un ARA-II (candesartán) en un ensayo clínico que incluía pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos con microalbuminuria. En este estudio la combinación consiguió una mayor reducción de la presión arterial y de la albuminuria que cada uno de los fármacos por separado, pero no consiguió demostrar la superioridad en la reducción del índice albúmina/creatinina frente al uso del IECA solo<sup>65</sup>. No se pudo determinar si el beneficio de la combinación en la disminución de la excreción renal de albúmina era debido a la reducción de la presión arterial o a un bloqueo más completo del sistema renina angiotensina.
- Un ensayo clínico de corta duración<sup>66</sup> compara la eficacia de la combinación de valsartán 320 mg al día/lisinopril 20 mg al día, con cada uno de los fármacos en monoterapia (valsartán 320 mg al día, lisinopril 40 mg al día), en pacientes hipertensos con microalbuminuria (74% con diabetes tipo 2) en cuanto a la reducción del ratio albúmina/creatinina urinaria. La combinación consigue mayor reducción de la microalbuminuria que la monoterapia independientemente del descenso de la presión arterial.

### 3.3. Pacientes con macroalbuminuria: prevención de enfermedad renal terminal

Los pacientes con macroalbuminuria se benefician tanto del tratamiento con ARA-II como con IECA, al reducir la proteinuria y retardar la progresión a estadios más graves de enfermedad renal<sup>52,62</sup>. Aunque ninguno de ellos ha demostrado reducir la mortalidad, algunos estudios que comparan IECA a dosis máximas frente a placebo parecen aumentar la supervivencia en pacientes con nefropatía diabética<sup>52</sup>.

#### Evidencias con los ARA-II en monoterapia

Se han realizado dos grandes estudios que han consolidado el lugar en terapéutica de los ARA-II<sup>67-68</sup>. Ambos ensayos incluyeron diabéticos tipo 2, entre 50 y 60 años, hipertensos, con proteinuria franca e insuficiencia renal y evaluaron una variable que combinaba la duplicación de la creatinina sérica, la enfermedad renal terminal y la mortalidad.

- En el ensayo clínico RENAAL<sup>67</sup> **losartán** fue más eficaz que placebo en cuanto a progresión de la nefropatía pero no en la variable secundaria de reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.
- En el IDNT<sup>68</sup> **irbesartán** fue más eficaz que amlodipino en reducir la variable combinada, aunque con ninguno de los fármacos se observaron diferencias respecto a placebo en cuanto a la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>69</sup>.

#### Evidencias con los IECA en monoterapia

A diferencia de los ARA-II, no se han realizado grandes ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los IECA en retrasar o reducir la progresión de los pacientes con macroalbuminuria e insuficiencia renal a enfermedad renal terminal. La evidencia disponible se basa en metaanálisis en el que se agregan los datos de ensayos clínicos de pacientes con distintos grados de proteinuria.

- Una revisión sistemática que analiza los IECA y ARA-II en pacientes con nefropatía diabética muestra que frente a placebo, los IECA son eficaces en cuanto a la reducción del riesgo de insuficiencia renal terminal en pacientes diabéticos tipo 1 ó 2. En esta revisión concluyen que aunque ambos confieren una protección renal similar, sólo los IECA a dosis plenas reducen la **mortalidad** por todas las causas frente a placebo<sup>52</sup>.
- En otra revisión sistemática que compara el efecto sobre la reducción de proteinuria en pacientes con nefropatía independientemente de la causa, tampoco se encuentra diferencia entre IECA y ARA-II a corto o medio plazo<sup>62</sup>.

#### Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- Un metaanálisis realizado con estudios de pequeño tamaño, de corta duración y con población seleccionada, muestra que la combinación de IECA y ARA-II reduce la proteinuria más que cada uno de los fármacos por separado<sup>62</sup>.

#### Evidencias con aliskireno y ARA-II en combinación

- En un ensayo clínico de corta duración (6 meses) realizado en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con albuminuria, tratados con losartán 100 mg al día, la adición de aliskireno 150/300 mg al día reduce el índice albúmina/creatinina<sup>28</sup> en comparación con losartán en monoterapia.

## 4. Nefropatía no diabética

Los ARA-II pueden aportar algún beneficio cuando se añaden a los IECA retrasando la progresión de la nefropatía no diabética. No obstante, no tienen autorizada esta indicación y no evitan la necesidad de diálisis.

- Los IECA han demostrado ser más eficaces que otros fármacos antihipertensivos en retrasar la progresión de la enfermedad renal no diabética<sup>70</sup>.
- La adición de un ARA-II (losartán) al tratamiento con IECA (trandolapril) puede retardar la progresión de la nefropatía, pero es insuficiente para evitar la necesidad de diálisis<sup>71</sup>.

## 5. Pacientes de alto riesgo cardiovascular

Los ARA-II son igual de eficaces que los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo cardiovascular, por lo que ramipril 10 mg al día sigue siendo de elección. No se recomienda utilizarlos en combinación, pues ésta no mejora la supervivencia y aumentan los efectos adversos.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular que no puedan tolerar los IECA, los ARA-II son una alternativa, al igual que otros fármacos como el amlodipino.

## 5.1. Reducción de los eventos vasculares

### Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- En el estudio ONTARGET<sup>72</sup> realizado en pacientes con enfermedad vascular estable o diabetes con lesión de órgano diana, pero sin insuficiencia cardíaca, muestra que los **ARA-II** (telmisartán) no son más eficaces que los **IECA** (ramipril) en cuanto a la reducción de morbi-mortalidad cardiovascular. La asociación de ambos no aumenta los beneficios e incrementa significativamente los efectos adversos. Por otra parte, cuando el ARA-II se administró a los pacientes que previamente no toleraron el IECA<sup>73</sup>, no se encontraron diferencias entre telmisartán y placebo en cuanto a la reducción del riesgo de la variable principal compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e ingreso por insuficiencia cardíaca.
- En un ensayo clínico realizado en pacientes con ictus isquémico reciente no se encontraron diferencias entre **telmisartán** y **placebo** en cuanto a la reducción de las tasas de ictus recurrente ni los eventos cardiovasculares<sup>74</sup>.
- En el ensayo clínico VALUE<sup>11</sup> en el que se incluían pacientes con HTA de alto riesgo cardiovascular, no se encontraron diferencias entre **valsartán** y **amlodipino** en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardíacas. Se observaron más infartos en el primer año (variable secundaria) en el grupo que recibió valsartán que en el de amlodipino.

### Evidencias con los IECA en monoterapia

- En el ensayo clínico HOPE<sup>75</sup> realizado en pacientes mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular (evidencia de enfermedad vascular o diabetes tipo 2 más otro factor de riesgo cardiovascular) pero sin insuficiencia cardíaca, **ramipril** 10 mg al día administrado durante 5 años redujo, en comparación con placebo, el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiovascular.
- El ensayo clínico ADVANCE<sup>76</sup> realizado en pacientes diabéticos mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular (evidencia de enfermedad vascular u otro factor de riesgo cardiovascular), la asociación de **perindopril** e **indapamida** durante 5 años redujo ligeramente la incidencia de eventos micro y macrovasculares clínicamente relevantes en comparación con placebo.

## 5.2. Reducción de los eventos renales

- En un análisis secundario del estudio ONTARGET<sup>77</sup> realizado en pacientes con alto riesgo cardiovascular pero relativamente bajo riesgo renal, los efectos de **telmisartán** no difirieron de los de ramipril en la variable renal que combinaba la duplicación de la creatinina sérica, la diálisis y la mortalidad. Por otro lado, la asociación de **telmisartán** y **ramipril** a dosis plenas empeoró significativamente la variable renal combinada a pesar de reducir la proteinuria.
- El ensayo clínico TRANSCEND realizado en el mismo tipo de pacientes que el ONTARGET pero intolerantes a IECA y sin macroalbuminuria, al igual que el anterior, tras 4-5 años de tratamiento, no se encontraron diferencias entre **telmisartán** y **placebo** en cuanto a la prevención del deterioro de la función renal y la necesidad de diálisis<sup>78</sup>.



## ¿Son los ARA-II una alternativa a los IECA cuando aparece angioedema?

Los ARA-II deben utilizarse con extrema precaución en los pacientes que han experimentado angioedema con IECA, pues se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que ya habían presentado este efecto adverso con IECA. Por tanto, en estos pacientes sería preferible utilizar otro antihipertensivo.

- Aunque el angioedema es una reacción adversa poco frecuente (frecuencia 0,1-0,5%), en algunos ensayos clínicos se ha observado una incidencia algo menor con ARA-II que con IECA, por lo que algunos autores los han recomendado como alternativa a éstos cuando aparece este efecto adverso<sup>84</sup>.
- En el ONTARGET<sup>72</sup> no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que interrumpieron tratamiento con ramipril (0,3%) que con telmisartan (0,1%) debido al angioedema.
- Sin embargo, se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que ya habían experimentado este efecto adverso con IECA, por lo que deberían utilizarse con extrema precaución en estos pacientes<sup>85,86</sup>.

## ¿Producen los ARA-II menos hiperkaliemia que los IECA?

No se han demostrado diferencias en la incidencia de hiperkaliemia entre los IECA y los ARA-II. En los pacientes tratados con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona con mayor riesgo de este efecto adverso (enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca descompensada, edad avanzada, tratamiento combinado IECA y ARA-II) se recomienda valorar la función renal y monitorizar el potasio sérico, entre otras medidas.

- La hiperkaliemia se produce por una disminución en la secreción de aldosterona, por lo que es un efecto común a los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>87</sup>.
- Aunque se ha sugerido una menor incidencia con los ARA-II, en los ensayos que han comparado los IECA con los ARA-II no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de hiperkaliemia ni en la suspensión del fármaco por este efecto adverso<sup>35,45,46,60,65,71,72,75,77</sup>.
- Los pacientes con mayor riesgo de hiperkaliemia son aquellos con enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca descompensada, depleción de volumen y edad avanzada, y también aquellos en tratamiento combinado con un IECA y un ARA-II. En estos pacientes se recomienda valorar la función renal, monitorizar el potasio sérico, suspender los fármacos que reducen la excreción renal de potasio (AINE, diuréticos ahorradores de potasio), evitar sustitutivos de la sal y plantas medicinales que contengan potasio, administrar diuréticos tiazídicos o de asa para favorecer la excreción de potasio en el riñón e iniciar el tratamiento con IECA o ARA-II a dosis bajas<sup>87</sup>.

## Análisis de costes

En las figuras siguientes se compara el coste anual con distintas alternativas de IECA y ARA-II. Se han seleccionado los IECA que tienen indicación oficial para la patología y disponen de especialidad farmacéutica genérica y los ARA-II que cuentan con ensayos clínicos de morbi-mortalidad. Para el cálculo se ha utilizado el precio menor de la especialidad comercializada a julio de 2010 y las dosis autorizadas en la ficha técnica de los productos para cada una de las indicaciones.

### HTA dosis mantenimiento

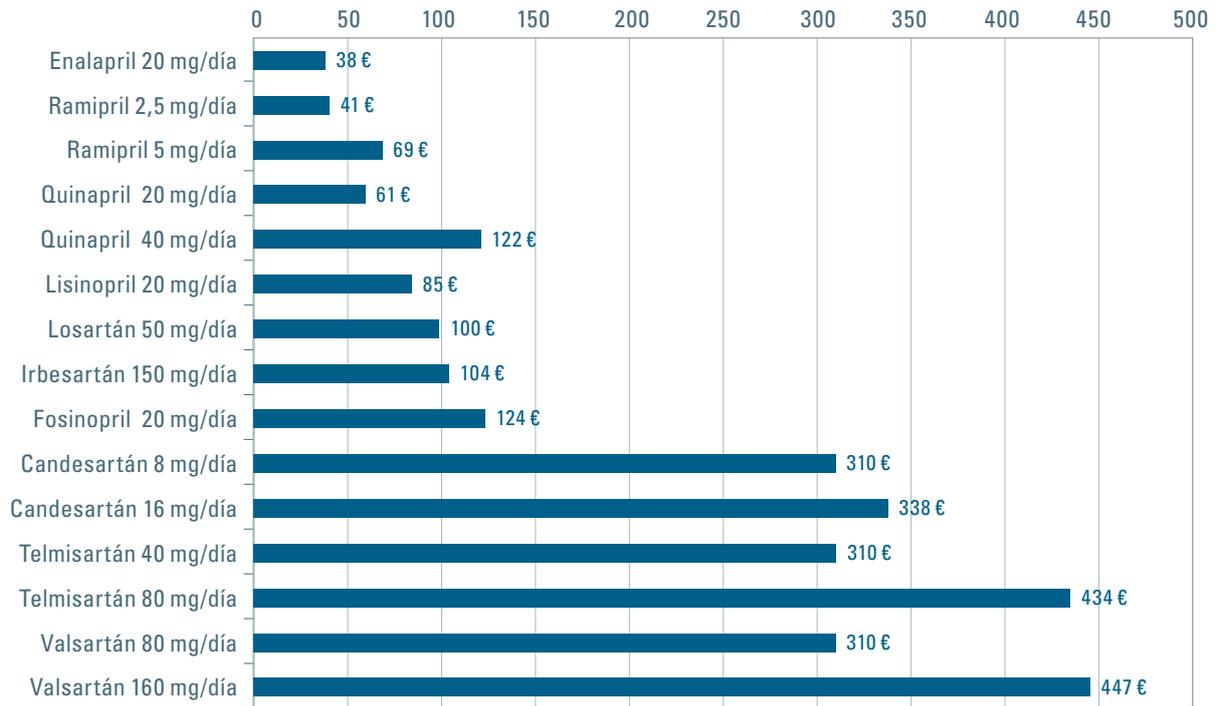
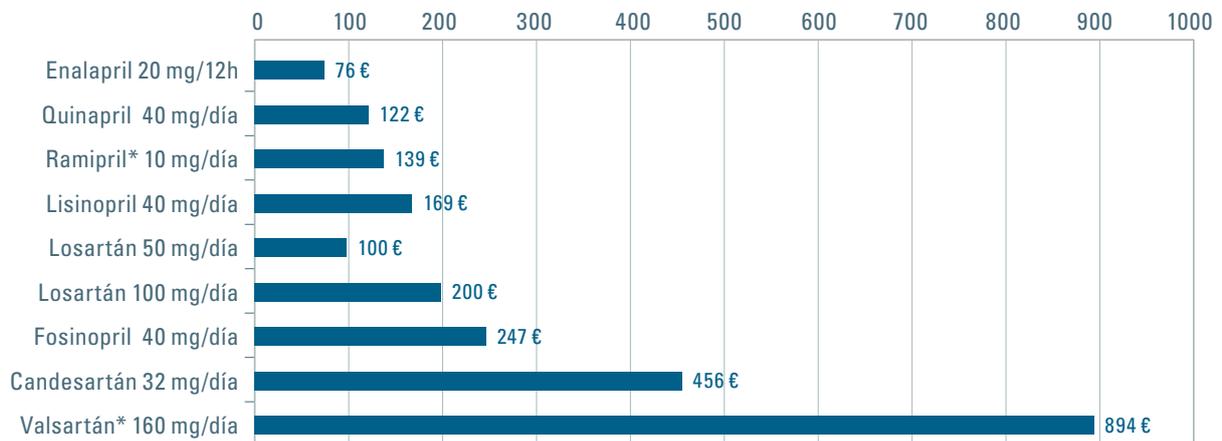


Figura 3. Coste anual de tratamiento de IECA y ARA-II en HTA.

### Insuficiencia cardiaca dosis objetivo/máxima



\* Autorizado para IC post infarto de miocardio

Figura 4. Coste anual de tratamiento de IECA y ARA-II en insuficiencia cardiaca.

Las figuras que aparecen a continuación pretenden servir de orientación sobre el coste comparativo de diferentes principios activos.

**Tabla 3.** Presentaciones, posología y seguridad de los ARA-II.

Principio activo	Presentaciones	Pauta	Observaciones
<b>Losartán</b>	<b>Losartán:</b> 12,5 mg, 7 comp. 50 mg, 28 comp. rec; 100 mg, 28 comp. <b>Losartán/HCTZ:</b> 50/12,5 mg, 28 comp. 100/25 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 50-100 mg/día; 6-18 años: si 20-50 kg, 25-50 mg/día, si > 50 kg, 50-100 mg/día Con HCTZ: 50/12,5 mg-100/25 mg/ día. <b>HTA + HVI:</b> 50-100 mg/día. <b>IC:</b> Inicio: 12,5 mg/día. Objetivo: 50 mg/día. <b>ND:</b> Inicio: 25-50 mg/día. Máxima: 100 mg/día.	<b>Pacientes con IC:</b> comenzar a dosis bajas y titular hasta el objetivo de dosis o, en su defecto, la dosis máxima tolerada doblando la dosis (normalmente cada 2 semanas). Una vez alcanzada, mantenerla indefinidamente si no aparecen complicaciones. Tras cada subida de dosis monitorizar la función renal y el potasio sérico. <b>Pacientes con HTA:</b> comenzar a dosis bajas e ir incrementando (normalmente cada 4 semanas) hasta conseguir un control óptimo de la PA o hasta la dosis máxima autorizada. Tras cada subida de dosis monitorizar la función renal y el potasio sérico.
<b>Valsartán</b>	<b>Valsartán:</b> 40 mg, 14 comp. 80 mg, 28 comp. 160 mg, 28 comp. 320 mg, 28 comp. <b>Valsartán/HCTZ:</b> 80/12,5 mg, 28 comp. 160/12,5-25 mg, 28 comp. 320/12,5-25 mg; 28 comp. <b>Valsartán/amlodipino:</b> 160/5-10 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 80-320 mg/día; Con HCTZ: 160/12,5 mg-320/25 mg/día. Con amlodipino: 5/160 mg-10/160 mg/día. <b>IC:</b> Inicio: 40 mg/12h. Objetivo: 160 mg/12h. <b>IC postIM:</b> Inicio 20 mg/12h. Objetivo: 160 mg/12 h.	<b>Pacientes con ND:</b> comenzar a dosis bajas y titular hasta la dosis máxima tolerada autorizada doblando la dosis cada 1-2 semanas. Tras cada subida de dosis monitorizar la función renal, niveles de potasio y PA. NO incrementar las dosis si hay empeoramiento de la función renal o hiperpotasemia.
<b>Irbesartán</b>	<b>Irbesartán:</b> 75 mg, 14-28 comp. 150 mg, 14-28 comp. 300 mg, 14-28 comp. <b>Irbesartán/HCTZ:</b> 150/12,5 mg, 28 comp. 300/12,5-25 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 150-300 mg/día (75 mg) <sup>1</sup> ; Con HCTZ: 150/12,5 mg-300/25 mg/día. <b>ND:</b> Inicio: 75 <sup>1</sup> -150 mg/día. Máxima: 300 mg/día.	<b>EFFECTOS ADVERSOS frecuentes (&gt;1%):</b> Hipotensión ortostática, mareo postural. En algunos son frecuentes también los síntomas de infección respiratoria, pseudogripal, fatiga, astenia... y síntomas gastrointestinales (dispepsia, diarrea, dolor abdominal...). Hiperkalemia
<b>Candesartán</b>	<b>Candesartán:</b> 4 mg, 14 comp. 8 mg, 28 comp. 16 mg, 28 comp. 32 mg, 28 comp. <b>Candesartán/HCTZ:</b> 16/12,5 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 8-32 mg/día; En IH: inicio: 2 mg/día. IR: inicio: 4 mg/día. Con HCTZ: 16/12,5-32/25 mg/día. <b>IC:</b> Inicio: 4 mg/día. Objetivo: 32 mg/día.	<b>PRECAUCIONES:</b> Pacientes con estenosis de la arteria renal. En pacientes con deterioro de la función hepática u obstrucción biliar. En estos casos, se recomienda comenzar con dosis bajas (losartán 25 mg/día; valsartán máx. 80 mg/día).
<b>Telmisartán</b>	<b>Telmisartán:</b> 20 mg, 28 comp. 40 mg, 28 comp. 80 mg, 28 comp.. <b>Telmisartán/HCTZ:</b> 40/12,5 mg, 28 comp. 80/12,5-25 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 20-80 mg/día; En IR grave y hemodiálisis: inicio: <20 mg/día. En IH no superar 40 mg/día. Con HCTZ: 40/12,5-80/25 mg/día. <b>Prevención cardiovascular:</b> 80 mg/día.	<b>CONTRAINDICACIONES:</b> Embarazo (especialmente durante el 2º-3º trimestre) e insuficiencia hepática grave (especialmente las asociaciones con HCTZ).
<b>Eprosartán</b>	<b>Eprosartán:</b> 600 mg, 28 comp. <b>Eprosartán/HCTZ:</b> 600/12,5 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 600 mg/día; Con HCTZ: 600/12,5 mg/día.	<b>INTERACCIONES</b> Con suplementos de potasio o fármacos que aumentan el potasio sérico: diuréticos ahorradores de potasio, AINE-coxib, heparinas, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) y litio.
<b>Olmesartán</b>	<b>Olmesartán:</b> 10 mg, 28 comp. 20 mg, 28 comp. 40 mg, 28 comp. <b>Olmesartán/HCTZ:</b> 20/12,5-25 mg, 28 comp. <b>Olmesartán/amlodipino:</b> 20/5 mg, 28 comp. 40/5-10 mg, 28 comp.	<b>HTA:</b> 10-40 mg/día; En IR leve-moderada y en IH moderada: Dosis máx: 20 mg/día.	

**HCTZ:** hidroclorotiazida; **HTA:** hipertensión arterial; **IC:** insuficiencia cardíaca; **ND:** nefropatía diabética; **post;** **IM:** insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo tras un infarto de miocardio reciente. **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda confirmada por ECG. **PA:** presión arterial. **IH:** función hepática alterada. **IR:** función renal alterada.

<sup>1</sup> En >75 años y/o hemodializados.

## Bibliografía

1. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368:1449-56.
2. Fichas Técnicas. Agencia Española de Medicamentos y PS. Disponible en: <https://sinaem4.agedem.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> (acceso: noviembre 2009).
3. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
4. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16-29.
5. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Eficacia de los bloqueantes de los receptores de angiotensina sobre la disminución de la presión arterial para la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
7. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;May 19;338:b1665.doi:10.1136/bmj.b1665
9. Wright JM, Musini VM. Fármacos de primera línea para la hipertensión arterial (Revisión Cochrane traducida) En: Biblioteca Cochrane Plus 2009. Número 3. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: [Http://www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art nº CD001841. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
11. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
12. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
13. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431-39.
14. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875-86.
15. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
16. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-20.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
19. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
21. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:597-603.
22. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-52.
23. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Eficacia de los inhibidores de la renina para reducir la presión arterial en la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
24. Stanton A. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*. 2003;42:1137-43.
25. Gradman AH. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111:1012-18.
26. Verdecchia P. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood press*. 2007;49:1047-55
27. Uresin Y. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007; 8:190-8.
28. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
29. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al; for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1:17-24.
30. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V et al; for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009;119:530-7.

31. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
32. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
33. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
34. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
35. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm JA et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-87.
36. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):693-704.
37. Konstam MA, TNeaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martínez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-48.
38. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*.1987;316:1429-35.
39. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
40. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
41. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
42. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
43. Phillips CP, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumhloz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med*. 2007;167(18):1930-6.
44. Lakhdar R, Al-Mallah M, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Card. Fail*. 2008;14:181-8.
45. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.
46. 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.
47. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
48. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
49. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
50. Chronic kidney disease: early identification and management in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 73 (2008). Disponible en: [www.nice.org.uk/CG073/fullguideline](http://www.nice.org.uk/CG073/fullguideline).
51. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. SIGN clinical guideline 103 (2008). Disponible en: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
52. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II para prevenir la progresión de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
53. HOPE Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-59.
54. Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Agentes antihipertensivos para la prevención de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
55. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. Three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009;151:11-20.
56. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 2009;361:40-51
57. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
58. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger NW, Botteri F, et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(12):650-60.
59. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58:762-9.
60. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.

61. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-8.
62. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148:30-48.
63. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, Mac Allister R. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes; systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
64. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004;22:1613-22.
65. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the CALM Study Group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
66. Menne J, Farsang C, Deák L, Klebs S, Meier M, Handrock R. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens*. 2008;26:1860-7.
67. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
68. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
69. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):542-9.
70. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135:73-87.
71. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
72. Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Teo K, Copland I, Ramos B, et al. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
73. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83
74. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al, for the PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-37.
75. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
76. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
77. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al, on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53.
78. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L, McQueen M, Schumacher H, Pogue J, et al, for the TRANSCEND investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes. *Ann Intern Med*. 2009;151:1-10.
79. Dicipinigitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006; 129 :169-73.
80. Inman WH, Rawson NS, Wilton LV, Pearce GL, Speirs CJ. Postmarketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring. *BMJ*. 1988;297:826-9.
81. Shoenberger JA, Testa M, Ross AD, Brennan WK, Bannon JA. Efficacy, safety, and quality-of-life assessment of captopril antihypertensive therapy in clinical practice. *Arch Intern Med*. 1990;150:301-6.
82. Anón. Fármacos cardiovasculares. En Martindale : Guía completa de consulta farmacoterapéutica 2006, 2ª ed.
83. Anón. ACE inhibitor-induced cough. En Micromex®DrugDex Consults. Disponible en <http://www.thomsonhc.com> .
84. Gavras I, Gavras H. Are patients who develop angioedema with ACE inhibition at risk of the same problem with AT1 receptor blockers? *Arch Intern Med*. 2003;163(2):240-1.
85. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2000;34(4):526-8.
86. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1173-5.
87. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351(6):585-92.



## UTILIZACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS EN ESPAÑA (1992-2006)<sup>\*</sup>

La hipertensión arterial es considerada actualmente como uno de los grandes problemas de salud pública en los países desarrollados, dado el papel que tiene como factor de riesgo cardiovascular. Se estima que actualmente sufren hipertensión arterial una cuarta parte de la población adulta mundial y que alrededor de 7 millones de fallecimientos pueden atribuirse a esta enfermedad. Su importancia es cada vez mayor por la superior esperanza media de vida y la alta prevalencia de factores contribuyentes, tales como la obesidad, el sedentarismo, el tipo de dieta, y el estrés, previéndose que afectará a 1.560 millones de habitantes en el año 2025. Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte, atribuyéndose el 52% de las muertes en Europa en el año 2005. Un control inadecuado de la presión arterial diastólica (>115mmHg) es responsable del 62% de los casos de enfermedad cerebrovascular y del 49% de los casos de cardiopatía isquémica. La prevalencia de la hipertensión arterial en España es similar a la de otros países de nuestro entorno, estimándose en un 35% de la población adulta.

A la hora de la interpretación de los resultados, debe destacarse de manera relevante las diferentes indicaciones de los medicamentos incluidos en estos subgrupos. El método utilizado se encuentra disponible en el documento de esta misma serie titulado "[Finalidad de los informes y método](#)". Los subgrupos de la clasificación ATC estudiados han sido C02 antihipertensivos, C03 diuréticos, C07 agentes beta-bloqueantes, C08 bloqueantes de canales de calcio y C09 agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.

### Comentario

Durante el periodo estudiado se han producido notables cambios en la oferta de antihipertensivos en España. Estas han venido dadas, sobre todo, por la introducción en el mercado de nuevos fármacos, tanto pertenecientes a nuevos grupos terapéuticos como los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), como otros de grupos ya existentes tales como distintos bloqueantes de canales del calcio (BCC) o betabloqueantes.

Igualmente, aparecen a lo largo del periodo estudiado algunas asociaciones a dosis fijas de dos principios activos. Entre estas destacan, sobre todo, las asociaciones de diuréticos con ARA II, así como otras asociaciones que combinan principios activos de distintos grupos, como un BCC con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

---

<sup>\*</sup>Informe elaborado por Dolores Montero Coroninas, Javier Garcia del Pozo y Francisco J. de Abajo Iglesias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).



El uso de antihipertensivos en España prácticamente se ha triplicado durante el periodo de estudio, pasando de 80,8 DHD en 1992 a 232,9 DHD en 2006, lo que supone un incremento medio anual de más de 10 DHD/año. Hay que destacar, sin embargo, que el crecimiento no ha sido el mismo para todos los grupos terapéuticos; así, el grupo que mayor crecimiento experimentó fue el de los agentes con actividad sobre el sistema renina-angiotensina, con un 350 %, mientras que el de menor crecimiento fue el de los diuréticos, con un 69 % (*tabla 1 y figura 1*).

Los BCC representan el 15,5% del consumo de todos los antihipertensivos en el año 2006. Dentro de estos destaca el amlodipino, que viene a representar el 45% del uso de BCC en el año 2006. Parece especialmente relevante el descenso en la utilización de nifedipino, hecho patente, sobre todo, desde finales de la década de los noventa (*figura 2*).

Los diuréticos representan en el año 2006 un 17% del uso total de antihipertensivos, pero su contribución porcentual ha venido descendiendo a lo largo de los años. Destacan en este grupo la furosemida y torasemida, por una parte, y la hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida, por la otra (*figura 3*). Debe subrayarse que los diuréticos de asa se utilizan fundamentalmente para indicaciones diferentes a las de la HTA.

De forma similar a los diuréticos, los betabloqueantes tampoco alcanzan niveles de utilización o de incremento de uso importantes, suponiendo un 8,4% del total de antihipertensivos en 2006. En este grupo destaca atenolol con 7,63 DHD en 2006, lo que viene a representar el 39% del uso de todo el subgrupo (*figura 4*).

Los fármacos con actividad sobre el sistema renina-angiotensina son los más utilizados a lo largo del periodo de estudio. Entre ellos destaca el enalapril como el principio activo más consumido del grupo. Igualmente, cabe mencionar el progresivo descenso de captopril. Por último, pese a que los IECA siguen constituyendo la mayoría del consumo del grupo, se puede apreciar la progresiva mayor presencia de los nuevos ARA II, y entre ellos especialmente por los principios activos valsartán y candesartán (*figuras 5, 6 y 7*).

Es destacable la cada vez mayor utilización de las asociaciones a dosis fijas, a expensas principalmente de las asociaciones de ARAII y diuréticos (*tabla 1 y figuras 5 y 6*). En el año 2006, las asociaciones constituyeron más del 15% del uso de todos los antihipertensivos.



**Tabla 1a. Utilización de antihipertensivos en España. Datos expresados en DDD/L.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>C02 antihipertensivos</b>															
Metildopa (racémica)	0,38	0,29	0,23	0,19	0,16	0,13	0,11	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04
Clonidina	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Guanfacina	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
Moxonidina						0,00	0,06	0,14	0,22	0,25	0,25	0,29	0,32	0,33	0,35
Prazosina	0,25	0,22	0,18	0,15	0,13	0,11	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04	0,03	0,03
Doxazosina	0,20	0,37	0,56	0,94	1,58	2,20	2,69	3,14	4,27	5,19	6,17	7,21	7,74	7,98	8,19
Hidralazina	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06
Minosidil	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Reserpina y diuréticos	0,39	0,32	0,26	0,22	0,18	0,13	0,09	0,08	0,07	0,06	0,03	0,02	0,02	0,01	0,00
Combinación de alcaloides de la rauwolfia y diuréticos	0,34	0,28	0,22	0,19	0,16	0,13	0,11	0,09	0,07	0,05	0,04	0,02	0,01	0,01	0,00
Reserpina y diuréticos, combinaciones con otros	0,79	0,65	0,53	0,44	0,37	0,31	0,26	0,21	0,18	0,14	0,12	0,10	0,09	0,04	0,01
Metildopa (levógiura) y diuréticos	0,15	0,12	0,09	0,08	0,06	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
<b>Total C02</b>	<b>2,56</b>	<b>2,30</b>	<b>2,14</b>	<b>2,26</b>	<b>2,70</b>	<b>3,08</b>	<b>3,47</b>	<b>3,89</b>	<b>5,02</b>	<b>5,88</b>	<b>6,78</b>	<b>7,80</b>	<b>8,33</b>	<b>8,52</b>	<b>8,70</b>
<b>C03 Diuréticos</b>															
Hidroclorotiazida	1,94	1,99	2,17	2,40	2,66	2,92	3,23	3,68	4,22	4,73	5,23	5,80	6,56	7,12	7,81
Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	0,06	0,06	0,06	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05
Clortalidona	5,88	5,62	5,54	5,54	5,55	5,25	5,20	5,16	5,17	5,12	5,01	5,02	5,21	5,20	5,23
Xipamida	1,25	1,18	1,14	1,09	1,02	0,95	0,88	0,80	0,74	0,66	0,59	0,53	0,47	0,41	0,37
Indapamida	2,76	2,83	3,05	3,45	3,85	4,14	4,32	4,43	4,65	4,75	4,80	5,03	5,10	4,95	4,89
Furosemida	4,02	4,47	5,00	5,50	5,81	6,32	6,81	7,27	7,75	8,13	8,43	8,24	9,21	9,77	10,66
Bumetanida	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Piretanida	0,15	0,13	0,11	0,09	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
Torasemida				0,10	0,62	1,02	1,37	1,89	2,47	3,07	3,72	4,34	4,72	4,82	4,93
Etazolina	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-
Espironolactona	1,16	1,22	1,36	1,46	1,53	1,64	1,71	1,82	2,02	2,12	2,16	2,23	2,11	2,20	2,17
Eplerenona														0,00	0,07
Hidroclorotiazida y agentes ahorradores de potasio	4,27	4,11	4,10	4,21	4,24	4,23	4,17	4,04	3,97	3,83	3,63	3,49	3,34	3,16	3,01
Altizida y agentes ahorradores de potasio	0,23	0,23	0,24	0,27	0,28	0,30	0,31	0,33	0,36	0,36	0,35	0,33	0,31	0,29	0,27
Mebutizida y agentes ahorradores de potasio	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,06	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Clortalidona y agentes ahorradores de potasio	0,27	0,25	0,24	0,23	0,21	0,19	0,17	0,16	0,15	0,14	0,11	0,10	0,10	0,09	0,09
Bendroflumetiazida y agentes ahorradores de potasio	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

3



Furosemida y agentes ahorradores de potasio	1,58	1,57	1,61	1,61	1,52	1,46	1,39	1,32	1,24	1,15	1,03	0,94	0,85	0,74	0,67
<b>Total C03 Diuréticos</b>	<b>23,86</b>	<b>23,92</b>	<b>24,87</b>	<b>26,22</b>	<b>27,61</b>	<b>28,68</b>	<b>29,80</b>	<b>31,06</b>	<b>32,85</b>	<b>34,16</b>	<b>35,15</b>	<b>36,15</b>	<b>38,06</b>	<b>38,83</b>	<b>40,25</b>

Tabla 1b. Utilización de antihipertensivos en España expresado en DDD/1.000 hab. y día. Datos del Sistema Nacional de Salud

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>C07 Beta-bloqueantes</b>															
Oxprenolol	0,14	0,12	0,11	0,10	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02
Propranolol	0,59	0,58	0,59	0,60	0,62	0,62	0,63	0,63	0,62	0,62	0,62	0,63	0,63	0,62	0,64
Timolol	0,03	0,03	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-
Sotalol	0,00	0,00	0,02	0,04	0,07	0,10	0,13	0,15	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,16
Nadolol	0,05	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,10
Carteolol	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Metoprolol	0,20	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,20	0,26	0,33	0,36	0,37	0,38	0,39	0,39	0,39
Atenolol	3,51	3,65	3,92	4,33	4,83	5,27	5,68	6,00	6,38	6,64	6,78	6,84	7,38	7,33	7,64
Acebutolol	0,15	0,13	0,11	0,10	0,09	0,09	0,08	0,06	0,06	0,05	0,04	0,00	0,00	0,00	-
Betaxolol	0,02	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	-	-	-	-	-
Bisoprolol	0,84	0,95	1,05	1,18	1,34	1,46	1,59	1,81	2,14	2,46	2,78	3,07	3,38	3,63	3,97
Celiprolol	0,20	0,18	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10	0,09	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05
Nebivolol							0,02	0,19	0,43	0,75	1,00	1,20	1,29	1,32	1,46
Labetalol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Carvedilol		0,01	0,10	0,17	0,28	0,50	0,70	0,91	1,11	1,30	1,53	1,78	2,04	2,28	2,52
Metoprolol y tiazidas	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Atenolol y tiazidas	0,11	0,10	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,03	0,03
Acebutolol y tiazidas	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Bisoprolol y tiazidas			0,00	0,09	0,15	0,21	0,26	0,31	0,39	0,46	0,51	0,57	0,64	0,67	0,70
Oxprenolol y otros diuréticos	0,42	0,36	0,31	0,27	0,24	0,21	0,18	0,14	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,04	0,04
Atenolol y otros diuréticos	1,66	1,59	1,55	1,54	1,56	1,56	1,56	1,54	1,54	1,51	1,46	1,43	1,42	1,38	1,35
Atenolol, tiazidas y otros diuréticos	0,09	0,07	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03
Propranolol y otros antihipertensivos	0,17	0,15	0,13	0,12	0,10	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06	0,05	0,04	0,00	0,00	0,00
Metoprolol y otros antihipertensivos						0,15	0,46	0,50	0,52	0,55	0,52	0,48	0,48	0,48	0,47
Atenolol y otros antihipertensivos	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,04	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01
<b>Total C07 Beta-bloqueantes</b>	<b>8,38</b>	<b>8,35</b>	<b>8,63</b>	<b>9,24</b>	<b>10,01</b>	<b>10,97</b>	<b>12,04</b>	<b>13,00</b>	<b>14,22</b>	<b>15,34</b>	<b>16,22</b>	<b>16,96</b>	<b>18,16</b>	<b>18,57</b>	<b>19,59</b>



**Tabla 1c. Utilización de antihipertensivos en España expresado en DDD/1.000 hab. y día. Datos del Sistema Nacional de Salud**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>C08 Bloqueantes de canales del calcio</b>															
Amlodipino	0,47	1,99	3,15	4,39	5,93	7,53	9,07	10,44	11,95	13,06	13,97	14,82	15,21	15,62	16,23
Felodipino	0,08	0,58	0,90	1,19	1,43	1,43	1,29	1,06	0,88	0,74	0,64	0,55	0,47	0,40	0,33
Nicardipino	1,86	1,76	1,65	1,49	1,35	1,31	1,26	1,20	1,16	1,04	0,96	0,90	0,84	0,75	0,67
Nifedipino	9,37	9,16	9,18	9,27	9,07	8,66	8,11	7,37	6,83	6,34	5,99	5,65	5,25	4,91	4,68
Nimodipino	1,54	2,31	3,05	3,75	4,18	4,17	3,92	3,64	3,42	3,09	2,76	2,39	2,05	1,71	1,49
Nisoldipino		0,05	0,21	0,33	0,35	0,33	0,31	0,32	0,25	0,19	0,16	0,13	0,11	0,09	0,07
Nitrendipino	1,72	1,67	1,59	1,44	1,28	1,14	0,96	0,79	0,68	0,57	0,49	0,43	0,38	0,33	0,30
Lacidipino		0,09	0,89	1,47	1,81	1,94	1,88	1,72	1,57	1,37	1,18	1,03	0,90	0,78	0,69
Manidipino												0,13	0,81	1,23	1,66
Barnidipino										0,00	0,16	0,33	0,46	0,52	0,56
Lercanidipino							0,07	0,67	1,06	1,40	1,58	1,67	1,84	2,24	2,67
Verapamilo	3,48	3,54	3,60	3,63	3,73	3,65	3,47	3,31	3,19	3,04	2,89	2,75	2,59	2,42	2,30
Diltiazem	2,31	2,65	3,17	3,74	4,26	4,53	4,67	4,77	4,85	4,77	4,70	4,64	4,55	4,42	4,35
<b>Total C08 Bloqueantes de canales de calcio</b>	<b>20,83</b>	<b>23,79</b>	<b>27,40</b>	<b>30,71</b>	<b>33,40</b>	<b>34,68</b>	<b>35,02</b>	<b>35,31</b>	<b>35,84</b>	<b>35,61</b>	<b>35,48</b>	<b>35,42</b>	<b>35,44</b>	<b>35,40</b>	<b>36,00</b>



Tabla 1d. Utilización de antihipertensivos en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>C09 Agentes del Sistema Renina-Angiotensina</b>															
<b>IECA y asociaciones</b>															
Captopril	9,95	9,86	9,85	9,87	9,69	9,36	8,80	8,29	8,00	7,53	6,93	6,09	5,69	4,77	4,63
Enalapril	13,98	15,76	17,15	18,70	20,32	21,95	23,34	24,42	26,39	28,25	29,25	29,81	32,15	31,49	35,14
Lisinopril	1,14	1,73	2,22	2,64	3,40	4,01	4,32	4,36	4,52	4,50	4,32	4,01	3,78	3,54	3,47
Perindopril	0,28	0,44	0,53	0,52	0,53	0,57	0,56	0,56	0,57	0,58	0,62	0,71	0,81	0,82	0,76
Ramipril	0,02	0,64	1,40	1,89	2,36	2,74	2,90	2,76	2,87	3,24	4,32	5,61	7,31	8,33	9,12
Quinapril	1,07	1,79	2,07	2,15	2,27	2,34	2,68	3,52	4,11	3,93	3,76	3,60	3,13	2,61	2,23
Benazepril	0,03	0,52	0,88	1,03	1,04	0,92	0,72	0,59	0,50	0,41	0,35	0,30	0,25	0,21	0,18
Cilazapril	0,03	0,76	1,51	1,95	2,18	2,34	2,22	2,15	1,95	1,64	1,34	1,12	0,94	0,77	0,65
Fosinopril		0,14	0,79	1,20	1,66	1,90	1,88	1,87	1,78	1,66	1,54	1,46	1,26	1,07	0,94
Trandolapril			0,07	0,39	0,62	0,68	0,62	0,56	0,50	0,44	0,38	0,35	0,31	0,26	0,24
Espirapril							0,08	0,22	0,22	0,22	0,24	0,26	0,25	0,23	0,19
Imidapril													0,00	0,06	0,15
Captopril y diuréticos	1,94	2,15	2,18	2,23	2,26	2,18	2,06	1,88	1,76	1,64	1,50	1,35	1,24	1,11	1,00
Enalapril y diuréticos	0,12	0,83	1,61	2,23	2,74	3,22	3,83	4,26	4,59	4,81	4,94	5,19	5,80	6,18	7,25
Lisinopril y diuréticos		0,17	0,43	0,69	0,95	1,25	1,44	1,54	1,62	1,64	1,58	1,50	1,42	1,33	1,32
Perindopril y diuréticos												0,01	0,18	0,33	0,48
Quinapril y diuréticos				0,33	0,67	0,87	0,98	1,04	1,08	1,01	0,94	0,89	0,80	0,69	0,62
Cilazapril y diuréticos				0,00	0,07	0,25	0,35	0,43	0,45	0,41	0,36	0,32	0,28	0,25	0,22
Fosinopril y diuréticos						0,03	0,26	0,41	0,47	0,50	0,51	0,53	0,49	0,44	0,40
Inhibidores de la ECA y BCC											0,10	0,47	0,80	0,89	0,89
Ramipril y BCC															0,03
Trandolapril y BCC						0,13	0,55	0,72	0,83	0,99	0,97	0,94	0,93	0,89	0,83
<b>Total IECA y asociaciones</b>	<b>28,56</b>	<b>34,79</b>	<b>40,69</b>	<b>45,82</b>	<b>50,76</b>	<b>54,74</b>	<b>57,59</b>	<b>59,58</b>	<b>62,21</b>	<b>63,4</b>	<b>63,95</b>	<b>64,52</b>	<b>67,82</b>	<b>66,27</b>	<b>70,75</b>



**Tabla 1e. Utilización de antihipertensivos en España. Datos expresado en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>ARA-II y asociaciones</b>															
Losartán					0,24	0,78	1,28	1,73	1,99	2,11	2,40	2,78	3,38	4,28	5,08
Eprosartán										0,68	1,62	2,18	2,60	2,50	2,26
Valsartán						0,14	1,16	2,10	3,39	4,86	6,88	8,73	9,98	9,85	9,81
Irbesartán							0,81	2,08	3,01	3,64	4,36	5,31	5,88	5,99	6,22
Candesartán							0,23	2,70	4,59	5,76	6,42	6,89	7,10	7,31	9,35
Telmisartán								0,61	2,77	3,88	4,80	4,74	4,62	4,56	4,81
Olmesartan													0,69	2,65	3,87
Losartán y diuréticos						0,06	0,41	0,79	1,09	1,55	2,14	2,63	3,04	3,25	3,43
Eprosartan y diuréticos														0,27	0,85
Valsartán y diuréticos								0,35	0,83	1,19	1,61	2,17	2,88	4,08	5,45
Irbesartan y diuréticos								0,06	0,55	1,25	1,79	2,35	2,97	3,19	3,50
Candesartán y diuréticos										0,54	0,94	1,15	1,28	1,48	1,50
Telmisartan y diuréticos											0,07	0,57	0,86	1,11	1,49
<i>Total ARA-II y asociaciones</i>	0	0	0	0	0,24	0,98	3,89	10,42	18,22	25,46	33,03	39,5	45,28	50,52	57,63
<i>Total CO9 Agentes del Sistema Renina-Angiotensina</i>	28,56	34,79	40,67	45,80	51,01	55,71	61,48	69,98	80,44	88,87	96,97	104,02	113,08	116,80	128,38
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>80,80</b>	<b>89,10</b>	<b>99,01</b>	<b>108,99</b>	<b>119,20</b>	<b>127,64</b>	<b>136,62</b>	<b>148,40</b>	<b>163,80</b>	<b>175,72</b>	<b>186,87</b>	<b>197,06</b>	<b>210,18</b>	<b>215,67</b>	<b>232,92</b>



**Figura 1. Utilización de antihipertensivos en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud.**

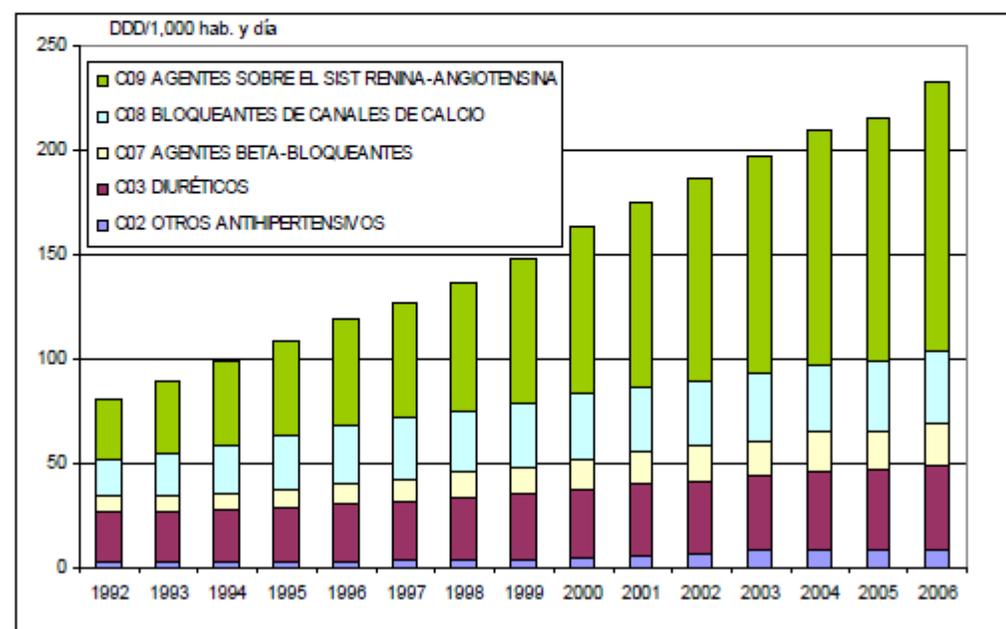




Figura 2. Bloqueantes de Canales del Calcio en 2006. Datos del Sistema Nacional de Salud.

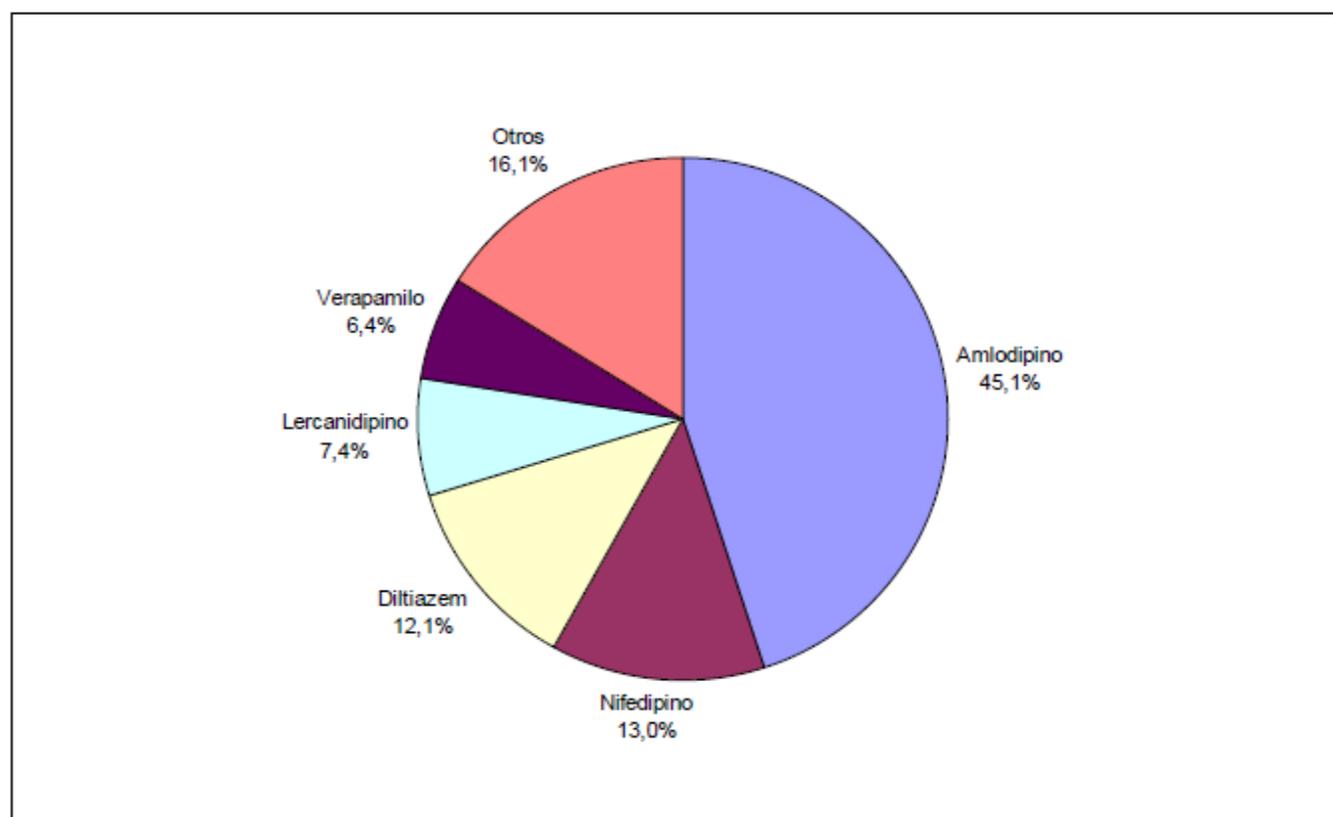
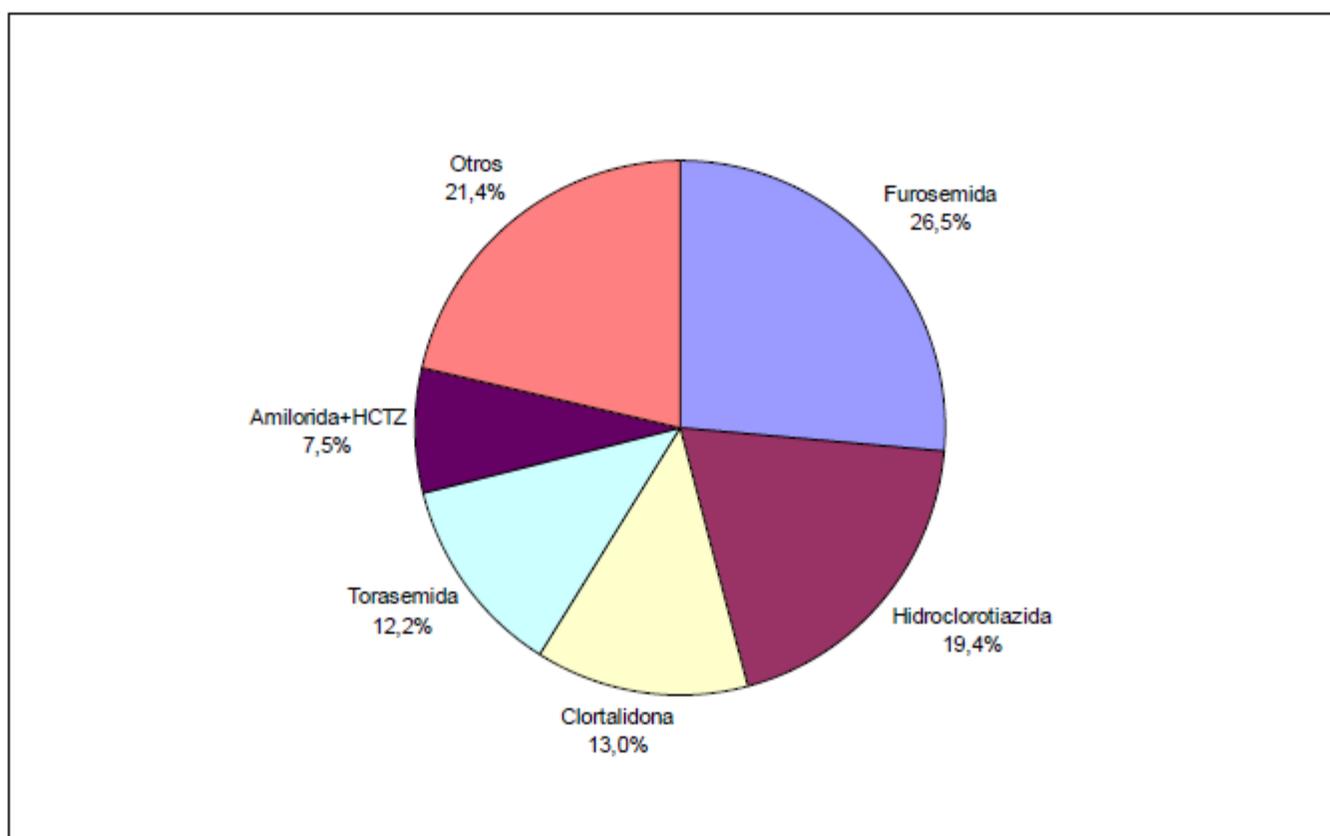




Figura 3. Utilización de diuréticos en 2006. Datos del Sistema Nacional de Salud.





**Figura 4. Utilización de betabloqueantes en 2006. Datos del Sistema Nacional de Salud.**

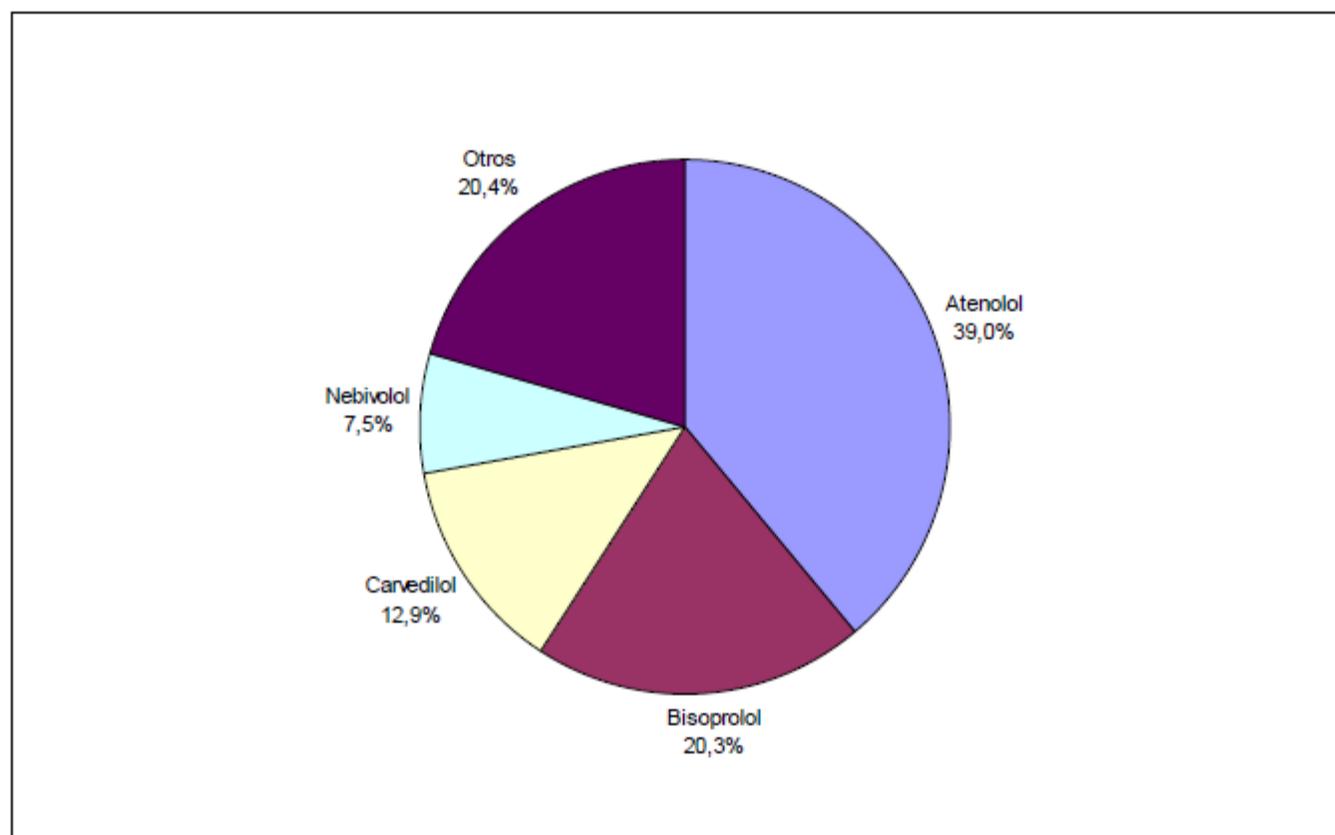




Figura 5. Utilización de IECA en 2006. Datos del Sistema Nacional de Salud.

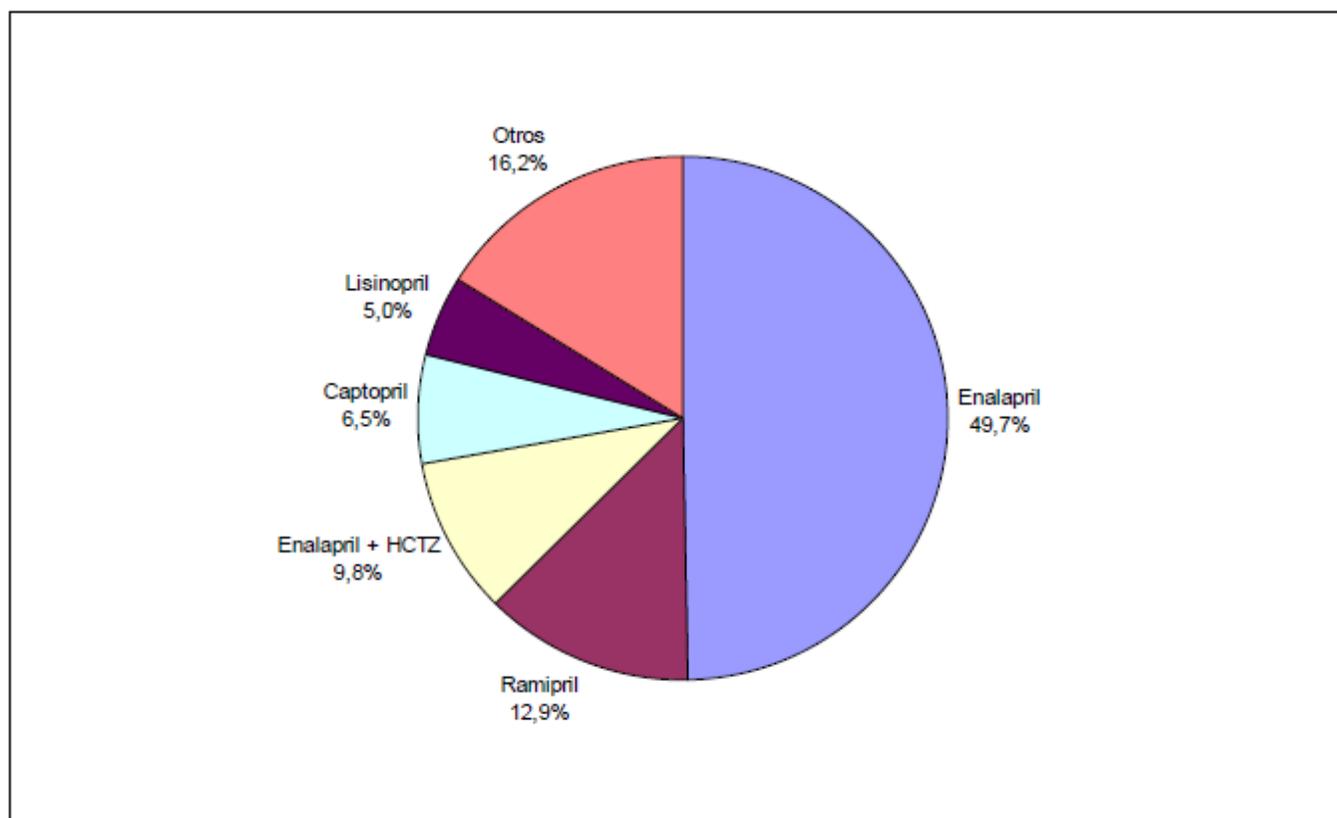
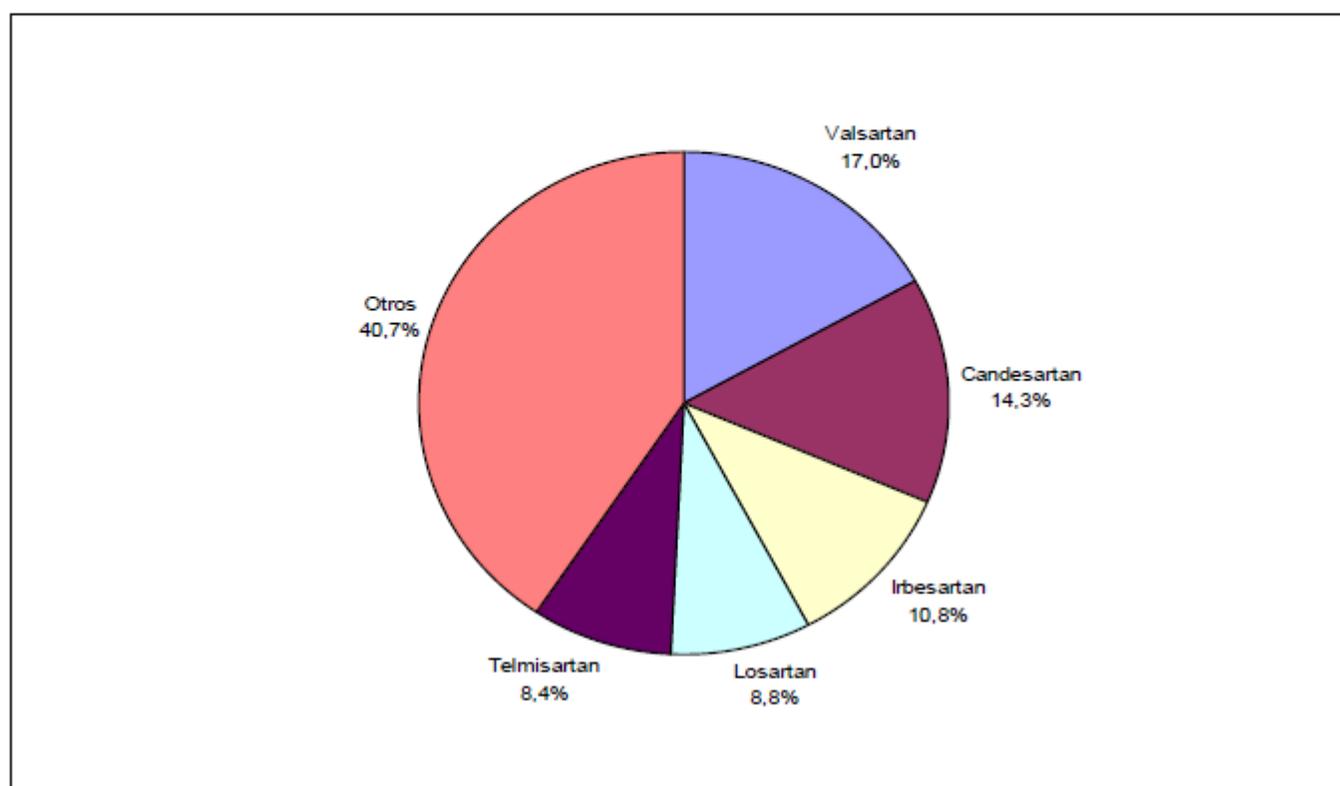


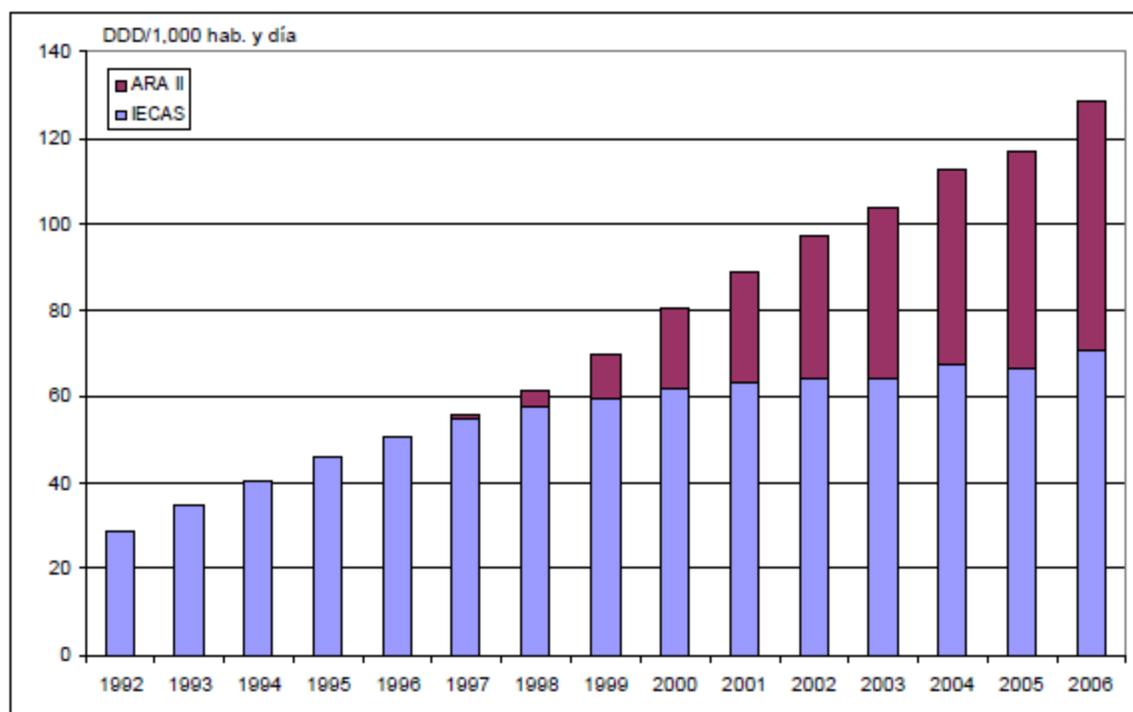


Figura 6. Utilización de ARA II en 2006. Datos del Sistema Nacional de Salud.





**Figura 7. Evolución del consumo del grupo de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud.**





---

Anexo 4:  
Cuaderno de recogida de datos  
CRD

---

---

---



**8. Comorbilidades:**

- DM
- Dislipemia
- EPOC
- Hernia de hiato
- Enfermedad neoplásica
- Urticaria crónica
- Asma
- Hipotiroidismo
- Angioedema idiopático o adquirido
- Artritis reumatoide
- Sinusitis
- Cardiopatía isquémica
- Fibrilación auricular
- Intolerancia a AINES
- Otras

**9. Circunstancias concomitantes en el momento de la RAM:**

- Estudio con contraste
- Infección respiratoria
- Infección orofaríngea o dental
- Anticuerpos antinucleares
- Enfermedad neoplásica
- Hepatopatía crónica
- Toma de AINES
- Intervención quirúrgica
- Inmunoterapia
- Enfermedad cutánea agravada: psoriasis, dermatitis atópica, vitíligo, urticaria colinérgica
- Tabaquismo activo
- Otras

**10. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS FASRAA**

Para cada RAM :

RAM, especificar: \_\_\_\_\_

Sospecha RAM PRIMERA: \_\_ Fármaco implicado \_\_\_\_\_

Fecha inicio RAM	
Tratamiento de la RAM	

¿Asistencia a urgencias?

¿Preciso la RAM ingreso ?    ¿Ingreso en UCI?

- Sí
- No

Fecha inicio de fármaco	
Fecha fin de fármaco	

¿Se ha retirado el fármaco?

- Sí
- No

¿Se ha re-expuesto al fármaco o grupo farmacológico?

- SI
- NO

Valorar existencia de causas alternativas

Pruebas complementarias: pruebas alérgicas

#### ALGORITMO DE CAUSALIDAD DE KARCH LASAGNA MODIFICADO (SEFV)

Secuencia temporal	Compatible	+2
	Compatible, pero no coherente	+1
	No hay información	0
	Incompatible	-1
	RAM aparecida por la retirada del fármaco	-2
Efecto de la retirada del fármaco	La RAM mejora	+2
	La RAM no mejora	-2
	No se retira el fármaco y la RAM no mejora	+1
	No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
	No hay información	0
	RAM mortal o irreversible	0
	No se retira fármaco, RAM mejora por tolerancia	+1
	No se retira fármaco, RAM mejora por tratamiento	-1
Reaparición de la RAM tras reexposición al fármaco	Positiva: Aparece la RAM	+3
	Negativa: No aparece la RAM	-1
	No hay reexposición o información insuficiente	0
	RAM mortal o irreversible	0
	Reacción previa similar con otro fármaco	+1

Existencia de causas alternativas		
	Explicación alternativa más verosímil	-3
	Explicación alternativa < verosímil	-1
	No hay información para establecerla	0
	No hay información suficiente para descartarla	+1
Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad		
		+1
Exploraciones complementarias		
	Niveles sericos del fármaco, biopsias , expl. radiológicas, pruebas alérgicas, etc.	+1
Conocimiento previo de la RAM		
	RAM bien conocida	+2
	RAM conocida en referencias ocasionales	+1
	RAM desconocida	0
	Existe información en contra de relación	-1

No clasificada	Falta
Improbable	<0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	>8