



Libros  
Virtuales  
IntraMed



---

## Capítulo VII

## INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA)

### Descripción

Medicamentos utilizados muy frecuentemente para tratar la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. En general, son muy bien tolerados, aun en ancianos y tienen baja incidencia de efectos adversos, pero son capaces de producir frecuentemente tos, reacciones cutáneas y edema angioneurótico. En esta categoría, se incluyen: quinapril, ramipril, captopril, enalapril, perindopril, cilazapril, lisinopril, benazepril, fosinopril, cilazapril, delapril.

### Incidencia

Puede presentar las siguientes reacciones:

- ❖ Tos: del 5% al 20%
- ❖ Reacciones cutáneas: del 1.3% al 6%
- ❖ Angioedema: del 0,1% al 1 %

### Factores de Riesgo:

Puede ocasionar en la población:

- ❖ Mujeres (tos).
- ❖ Raza negra (angioedema).
- ❖ Historia previa de erupciones en piel (angioedema).
- ❖ Mayores de 65 años (angioedema).

### Manifestaciones Clínicas

#### 1.- Reacciones respiratorias

- ❖ Congestión nasal, goteo posnasal, sinusitis.
- ❖ Neumonitis por hipersensibilidad.
- ❖ Tos: no productiva, seca. Empeora en posición supina y en la noche. La tos preexistente puede empeorar. Suele aparecer a la semana de iniciar el tratamiento, pero puede tener un inicio tardío de hasta 6 meses. Persiste mientras se ingiere la droga. Suele desaparecer luego de 3 a 6 días de suspendida la medicación. Es recurrente si se vuelve a exponer al individuo al mismo medicamento o a un IECA diferente. No es dependiente de la dosis, aunque en algunos casos, al disminuir la dosis mejora el síntoma. Suele ser resistente al tratamiento usual de la tos. La tos asociada con los IECA

no provoca disfunción pulmonar y las funciones pulmonares suelen ser normales (a excepción de la hiperreactividad bronquial). Los pacientes asmáticos no aumentan los riesgos de desarrollar tos por IECA.

#### 2.- Reacciones cutáneas

Puede aparecer una erupción maculopapular, de predominio en brazos y tronco, acompañada de prurito, que ocurre luego de las primeras cuatro semanas de tratamiento, con mayor incidencia en los primeros días. Suele ser transitoria, de pocas horas o días de duración y no suele ocasionar suspensión de la terapia. Son dosis dependientes. Se han descrito otras lesiones en la piel, en especial con enalapril: granuloma anular, liquen plano o lupus eritematoso, cuyo aspecto histológico permitió clasificar a estas reacciones como "reacciones intersticiales granulomatosas por drogas", caracterizadas por dermatitis granulomatosa difusa, con fragmentación de colágeno y fibras de elastina, a menudo asociadas con dermatitis de interfaz. Otros patrones histológicos descritos son similares al granuloma anular, a la micosis fungoide y al infiltrado Jessner-Kanof.

#### 3.- Angioedema

El angioedema es un evento adverso raro pero potencialmente grave en pacientes tratados con IECA. La incidencia informada varía entre 0,1% y 1% en los pacientes tratados. A diferencia de otras causas de angioedema relacionado con drogas, esta reacción adversa de los IECA no se diagnostica fácilmente, ya que puede presentarse años después de iniciado el tratamiento y recurrir en forma inconstante mientras se continúa el medicamento. Los episodios pueden ser mensuales o semanales y durar de 48 a 96 horas. En el estudio OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment vs Enalapril) se estudiaron 12.634 pacientes tratados con enalapril vs 12.668 tratados con omapatrilat; se evaluaron la frecuencia de angioedema en ambos grupos, la eficacia y seguridad de los dos agentes en el tratamiento de la hipertensión durante 24 semanas de tratamiento. Apareció angioedema en el 0,68% de los pacientes con enalapril, fueron los factores de riesgo de raza negra, con una historia anterior de erupciones en la piel por drogas o alergias estacionales y con una edad mayor de 65 años. La incidencia de angioedema fue mayor al inicio del tratamiento y declinó después del primer mes. Las zonas más afectadas fueron los labios (49%), la cara (52%), un aumento del volumen de la lengua, el cuello o los párpados (20%).

Se presentó urticaria sólo en el 7%. El tratamiento administrado en los casos afectados fue ninguno (51%), antihistamínicos (41%), corticosteroides (23%), epinefrina (1%). Sólo dos pacientes fueron hospitalizados, y en ningún caso, hubo

compromiso de las vías aéreas, a pesar de que existieron informes de obstrucción fatal de vías.

Se ha descrito dolor abdominal secundario al angioedema visceral en pacientes tratados por largo tiempo con enalapril.

## Métodos de Diagnóstico

### 1.- Pruebas cutáneas (reacciones cutáneas o anafilácticas)

Intradérmicas: se aplican en una dosis de 0,05 ml de captopril en las siguientes concentraciones: 0,1/1,0/10 mg/dl. Se leen los resultados después de 15 minutos. La prueba puede ser positiva hasta en el 60% de los pacientes con manifestaciones cutáneas.

La prueba del parche se prepara con captopril en vaselina al 0,1%; se aplica 1 y 10% en la espalda del paciente. Se revisan los resultados después de 48 y 72 horas. Su resultado es positivo en un 30% de los pacientes con manifestaciones cutáneas.

2.- Biopsia de piel: presenta vasculitis con infiltración leucocitaria en pacientes con manifestaciones cutáneas.

3.- Función pulmonar: se observa en pacientes que desarrollan tos por IECA y puede demostrarse hiperreactividad bronquial con histamina o metacolina.

4.- Reexposición al medicamento.

## Mecanismos

### 1.- Tos

La acumulación de bradikina, por efecto de los IECA, estimula las fibras C sensoriales eferentes a través de receptores tipo J; induce contracción de músculo liso y edema bronquial; estimula la fosfolipasa A2 con aumento de la formación de derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y puede liberar histamina de los mastocitos. Sin embargo, las evidencias clínicas no parecen sustentar el papel de la bradikina en la etiopatogenia de la tos por IECA. Se proponen otros mecanismos, como el aumento de la sensibilidad del reflejo de la tos a varios estímulos (capsaicina, metacolina), aumento de la sustancia P, incremento de los niveles plasmáticos de prostaglandina E (PGE) con estímulo directo de las fibras C.

### 2.-Angioedema

La inhibición de la ECA bloquea la conversión de la angiotensina y reduce el catabolismo de bradikina, un potente péptido vasoactivo, el cual es degradado por la ECA. Por lo tanto, se propone que los IECA pueden inducir angioedema por aumento de la biodisponibilidad de bradikina. Por otra parte, la administración crónica de IECA puede inducir la formación de anticuerpos (IgG) antidroga o autoanticuerpos tejido-espe-

cíficos (53% para captopril, 8% para enalapril) y anticuerpos antinucleares en algunos pacientes. El angioedema también podría estar relacionado con anticuerpos droga-específicos. Finalmente, se propone que los IECA inactivan o inhiben el inhibidor de esterasa de C1 en individuos susceptibles.

### 3.- Reacciones cutáneas

Se asocian con la formación de anticuerpos.

## Manejo

❖ 1.- La tos asociada a la IECA no responde a agentes anti-tusígenos. Si se sospecha la asociación, debe suspenderse o sustituirse la medicación por 4 días, antes de realizar estudios radiológicos o de función pulmonar. En ocasiones, el síntoma es autolimitado. No debe utilizarse antiinflamatorios no esteroideos para tratar la tos. Si persiste, debe sustituirse el medicamento por otro antihipertensivo.

2.- Si aparece angioedema, deben suspenderse inmediatamente los IECA. Si existiera compromiso de la ventilación, debería utilizarse epinefrina. Puede administrarse difenhidramina y controlar las reacciones de fase tardía con metilprednisolona intravenosa o prednisona oral.

## Bibliografía

- Semple P. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J hypertens. Supple* 1995; 13: S17-21.
- Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reaction to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 265-70.
- Israili Z, Hall W. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117:234-42.
- Cicardi M, Zingale L, Bergamaschini L, Agostini A. Angioedem associated with angiotensinconverting enzyme inhibitor use. *Arch Intern Med* 2004; 164: 910-13.
- Kostis J, Kim H, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, Levy E. Incidence and Characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1637-42.
- Dean D, Schultz D, Powers R. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci.* 2001; 109; 46: 1239-43.
- Orr K, Myers J. Intermittent visceral edema induced by long-term enalapril administration. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 825-7.
- Molinaro G, Cugno M, Perez M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine (9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303: 232-7.
- Wilkin J, Hammond J, Kikendall W. The captopril-induced eruption: a possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol*, 1980; 116: 902-905.
- Vleeming W, van Amsterdam J, Stricker B, de Wildt D. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998; 18: 171-188.
- Magro C, Crowson A, Shapiro B. The interstitial granulomatous drug reaction: A distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 72-78.
- Weedon D: the granulomatous reaction pattern; en Weedon D (ed): *Skin Pathology*. London, Churchill Livingstone, 2002, pp 212-213.
- Magro C, Crowson A. Drug induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates. *Hum Pathol* 1996; 27: 125-132.
- Schepis C, Lentini M, Siragusa M, Batolo D. ACE-inhibitor drug eruption resembling lymphocytic infiltration (of Jessne-Kanof) and lupous erythematosus tumidus. *Dermatology* 2004; 208: 354-355.

- Vervloet D, Pradal M, Birbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

## BETABLOQUEADORES

### Descripción

Pertenece a una familia de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y terapia local del glaucoma. Incluyen: propanolol, atenolol, metoprolol, pindolol, carvedilol.

### Incidencia

Una tableta de 40 mg u 80 mg de propanolol puede provocar broncoconstricción en el 50% de los asmáticos, aunque este efecto es menor con los betabloqueadores cardioselectivos. En pacientes con bronquitis crónica, también se ha descrito obstrucción de vías aéreas.

Recientemente, se han reconocido reacciones alérgicas locales con el uso de gotas oftálmicas de betabloqueadores para el tratamiento del glaucoma.

### Manifestaciones Clínicas

- ❖ Se han descrito asma, broncoespasmo, disnea, apnea en niños, paro respiratorio.
- ❖ Existen algunos informes de shock anafiláctico por betabloqueadores, caracterizados por bradicardia, con escasa respuesta al uso de la epinefrina.
- ❖ Están relacionados con la aparición o la exacerbación de psoriasis, hiperqueratosis de palmas y plantas, erupciones liquenoides, erupciones eczematosas y dermatitis exfoliativa.
- ❖ Se ha informado conjuntivitis por contacto y eccema de párpados con el uso de gotas oftálmicas. Datos provenientes del Internacional Network of Departments of Dermatology, recogidos entre 1993 y 2004, muestran que el 12,95% de 112.430 pacientes tratados por glaucoma con colirios a base de betabloqueadores presentaron prueba de parche positiva hacia su propio colirio. Los fármacos más sensibilizantes son: timolol, metilpranolol y levobunolol.
- ❖ En el 10% al 30% de los pacientes en tratamiento con acebutolol, puede detectarse presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en ocasiones asociada con artralgias y mialgias. Los títulos de ANA son dependientes de la dosis y reversibles al suspender la medicación.

### Métodos de Diagnóstico

El mecanismo de la broncoconstricción inducida por betabloqueantes no está del todo comprendido. Con respecto al shock anafiláctico, se propone que los betabloqueadores inducen la producción de AMP cíclico (por disminución de

los niveles intracelulares) y disminuyen el umbral de la liberación de mediadores por mastocitos y basófilos. Los betabloqueadores disminuyen la secreción endógena de la adrenalina por bloqueo de las sinapsis en los receptores beta-2 e inhiben el efecto beta-1 de la adrenalina exógena y endógena sobre el corazón. El receptor beta-2 es el predominante en piel: el bloqueo de estos receptores en piel puede conducir a la disminución del AMP cíclico intraepidérmico y al aumento del recambio celular epidérmico y explica así la exacerbación de la psoriasis.

Para que sucedan, las alergias por contacto, los betabloqueadores deben presentar reacciones cruzadas con otros medicamentos.

### Manejo

#### 1.-Betabloqueadores y asma

Si se debe administrar un betabloqueador a un paciente asmático, se debe utilizar agentes beta-1 selectivos, con supervisión clínica y espirometrías al momento de la administración. Se propone el siguiente esquema intrahospitalario:

- ▶ Día 1: 1/10 de la dosis.
- ▶ Día 2: 1/5 de la dosis.
- ▶ Día 3: ½ de la dosis.
- ▶ Día 4: dosis completa.

Si deben administrarse gotas oftálmicas de betabloqueadores a un paciente asmático debe probarse primero la tolerancia. Por ejemplo, en el caso de timolol, debe aplicarse 1 gota de colirio de timolol al 0,5% en cada ojo, con una segunda aplicación 20 minutos más tarde. Evaluación clínica (auscultación pulmonar, frecuencia cardíaca, tensión arterial) y debe aplicarse colirio a los 15, 30, 60 y 120 minutos. Debe realizarse espirometrías. El mejor betabloqueador beta-1 selectivo disponible en colirio es betaxolol.

#### 2.- Betabloqueadores y shock anafiláctico

Tratamiento curativo:

- ❖ Refractario a la adrenalina.
- ❖ Uso de isoprenalina, dopamina o glucagón.
- ❖ Requiere expansión de volumen sanguíneo.

Tratamiento preventivo

- ❖ Siempre evaluar riesgo/beneficio al indicar pruebas de piel y desensibilización en pacientes tratados con betabloqueadores.
- ❖ Para anestesia general, debe tratarse de discontinuar betabloqueadores por 48 horas o de realizar una prueba de isoprenalina durante la cirugía.

---

---

### 3.- Betabloqueadores y eczema por contacto con colirios.

Debe tratar de evitarselos. El riesgo de recurrencia es mayor, si se utiliza otro betabloqueador tópico.

### Bibliografía

- Tateersfield A. Beta adrenoreceptor antagonists and respiratory disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8: 35-9.
- Dunn T, Gerber M, Shen A, Fernandez E, Iseman M, Chebiack R. The Effect of topical ophthalmic instillation of timolol and betaxolol on lung function in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 264-9.
- Jappe U, Uter W, Menezes de Padua C, Herbst R, Schnuch A. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 509-14.
- Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *A, J Clin Dermatol.* 200; 1: 159-65-

## ANTAGONISTAS DEL CALCIO

### Descripción

Son medicamentos utilizados ampliamente para el tratamiento de la hipertensión arterial. Existen tres grupos de los bloqueantes de los canales de calcio: fenil-alquilaminas, dihidropiridinas, benzotiazepinas.

Se incluyen: nifedipina, amlodipina, nimodipina, diltiazem, verapamilo, isradipina, lacidipina, felodipina, nitrendipina.

### Incidencia

De los 315 casos de posibles efectos adversos inducidos por diltiazem que fueron informados por el Health Protection Branch, fueron cutáneos 151 (48%). El número de eventos cutáneos asociados a diltiazem fueron significativamente mayores que aquellos inducidos por nifedipina o verapamilo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la proporción de eventos cutáneos adversos serios entre las tres drogas.

### Manifestaciones Clínicas

#### 1.- Cutáneas

- ❖ Pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP) en 5 casos, aparece entre los 4 y 8 días después de haberse iniciado el tratamiento y se produce su mejoría 10 días después de haberlo suspendido.
- ❖ Reacciones cutáneas graves: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de reacción de hipersensibilidad (de 1 a 17 días después de iniciado tratamiento).
- ❖ Reacciones menos graves: erupción fija a drogas, rash maculopapular, fotosensibilidad, púrpura no trombocitopénica, vasculitis urticariforme.

#### 2.- Respiratorias

- ❖ En el 6% de los pacientes que reciben nifedipina en cápsulas líquidas (acción corta), se describen disnea, tos, sibilancias, congestión nasal y dolor de garganta.

En el 3% de los pacientes en tratamiento con nifedipina en tabletas se informan disnea, epistaxis y rinitis, mientras que, en el 1% de los pacientes, se describen tos, faringitis, sinusitis e infecciones respiratorias superiores.

### Métodos de Diagnósticos:

#### 1.- Pruebas cutáneas

- ❖ Prueba del parche con diltiazem al 10% en petrolato o prueba cutánea

intradérmica: positiva ocasionalmente en pacientes con reacciones cutáneas

inducidas por diltiazem. Fotoparce en pacientes con fotosensibilidad.

#### 2.- Reexposición al medicamento:

- ❖ En pacientes con reacciones al diltiazem, la exposición a nifedipina o el verapamilo raramente es positiva. De igual forma, los pacientes reactivos a la nifedipina, suelen tolerar el diltiazem. Por el contrario, un paciente con púrpura no trombocitopénica secundaria a nifedipina tuvo una erupción similar con diltiazem. Otro paciente con exantema pruriginoso después de diltiazem tuvo recurrencia con la amlodipina.

### Mecanismos

El mecanismo de las reacciones adversas al diltiazem a otros antagonistas de calcio es desconocido. Debido a que el espectro de reacciones cutáneas es tan diverso, es probable que la patología difiera en cada reacción.

### Manejo

En el caso de la alergia a los antagonistas de calcio, el uso de medicamentos del mismo grupo requiere de una observación estricta.

### Referencias

- Knowles S, Gupta A, Shear N. The spectrum of cutaneous reactions associated with diltiazem: three cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 201-6.
- Baker B, Cacchione J. Cross-sensitivity between diltiazem and amlodipine. *Ann Pharmacother.* 1994; 28: 118-9.
- Stern R, Khalsa J. Cutaneous adverse reactions associated with calcium channel blockers. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 829-32.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy.* Editions de Condè, Paris France, 2008

---

---

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

### Descripción

Es una de las drogas de elección en el manejo inicial de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.

Se incluyen en este grupo: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

### Incidencia

❖ Angioedema: 0,1% a 0,5%

### Manifestaciones Clínicas

Se producen reacciones anafilácticas y angioedema. No se recomienda su uso en pacientes con angioedema asociado con IECA. Se describe edema facial con eprosartán, elmesartán y telmisartán. El angioedema puede aparecer inmediatamente después de iniciarse el tratamiento o después de 10 años de su ingesta regular. En menos del 20% de todos los casos de angioedemas existe riesgo de muerte.

Se ha descrito púrpura de Henoch-Schönlein y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en un paciente tratado con losartán.

### Métodos de Diagnóstico

No existen métodos estandarizados.

### Mecanismos

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina no tienen efecto sobre la bradiquinina.

Por lo tanto, se propone que el angioedema pueda deberse a un efecto de potenciación de la bradiquinina pre o postreceptor, sin alterar los niveles séricos de bradiquinina.

### Bibliografía

- Grossman E. Angiotensin II receptor blockers. Arch Intern Med. 2000; 160: 1903-1911
- Brouard M et al. British Journal of Dermatology 2001; 145: 349-373
- Irons B, Kumar A. Valsartan-induced Angioedema. Ann Pharmacother 2003; 37: 1024-7