

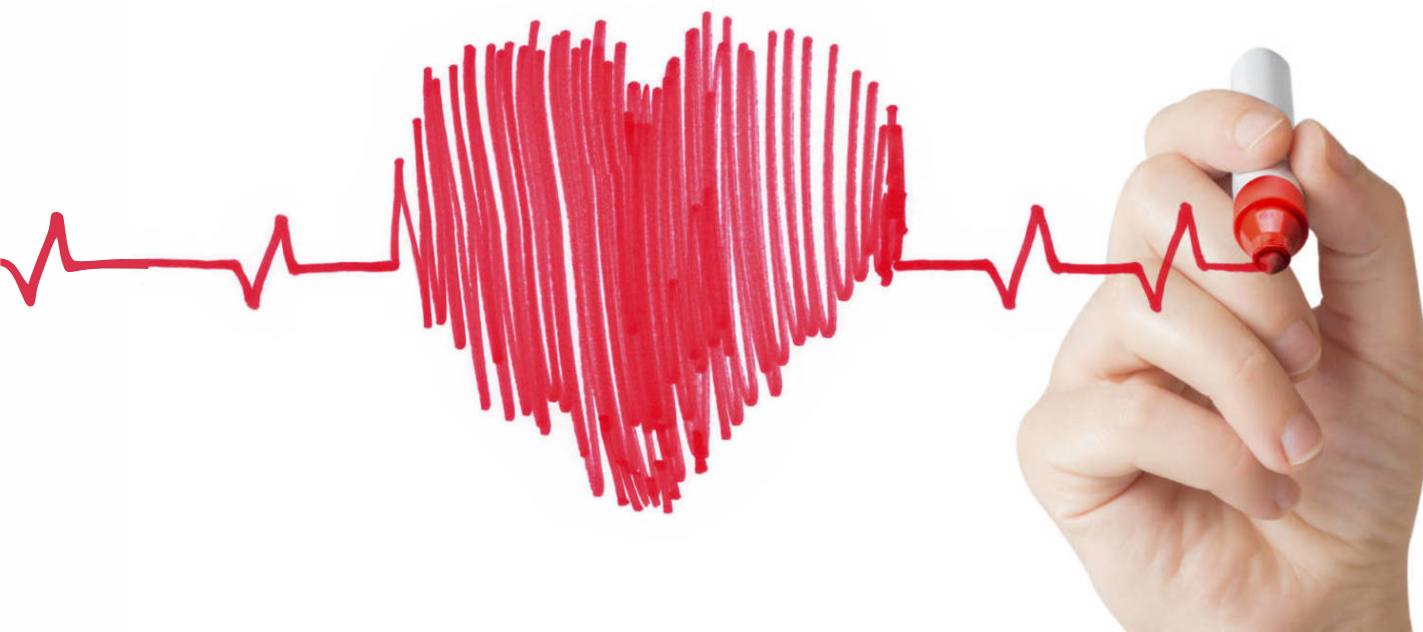
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DE LOS IECA EN UNA CONSULTA HOSPITALARIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL: TIEMPO DE DESAPARICIÓN DE LA TOS POR IECA, TRAS INTERRUPIR EL TRATAMIENTO



Memoria presentada por Manuel Fernández Rando
para optar al grado de Doctor en Farmacia

Directores.
Dra. María Dolores Herrera González
Dr. Antonio Grilo Reina

Sevilla, 2021





**EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DE
LOS IECA EN UNA CONSULTA HOSPITALARIA
DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL: TIEMPO DE
DESAPARICIÓN DE LA TOS POR IECA, TRAS
INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO**

Memoria presentada por **Manuel Fernández Rando** para optar al grado de
Doctor en Farmacia

Directores.

Dra. María Dolores Herrera González

Dr. Antonio Grilo Reina



Dña. **María Dolores Herrera González**, Profesora Catedrática de Universidad del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,
Don **Antonio Grilo Reina**, Profesor Catedrático Emérito de Universidad del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DE LOS IECA EN UNA CONSULTA HOSPITALARIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL: TIEMPO DE DESAPARICIÓN DE LA TOS POR IECA, TRAS INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO” realizada por **Manuel Fernández Rando**, ha sido dirigida por Dra. María Dolores Herrera González y el Dr. Antonio Grilo Reina, para aspirar al grado de Doctor en Farmacia cumpliendo los requisitos para este tipo de trabajo.

V^oB^o de los Directores

En Sevilla, a 29 de abril de 2021

Fdo.: María Dolores Herrera González

Fdo.: Antonio Grilo Reina

Producción científica

Parte de los resultados obtenidos en este estudio han sido presentados a congresos nacionales:

1. TIEMPO DE DESAPARICIÓN DE LA TOS PRODUCIDA POR LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE ANGIOTENSINA (IECA) TRAS INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO, EN UNA CONSULTA HOSPITALARIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL. Fernández-Rando M, Grilo Bensusan S, Herrera MD, Grilo A. Comunicación tipo poster 24ª Reunión Nacional SEH-LELHA. Madrid. 2019.
2. INCIDENCIA DE CARCINOMA CUTÁNEO NO MELANOCÍTICO (CCNM) EN UNA COHORTE DE PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON HIDROCLOROTIAZIDA (HCTZ). ESTUDIO EN UNA UNIDA DE HIPERTENSIÓN DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL. Fernández-Rando M, Grilo Bensusan S, Herrera MD, Grilo A. Comunicación tipo oral 24ª Reunión Nacional SEH-LELHA. Madrid. 2019.

De igual modo los resultados de este estudio han generado hasta el momento la siguiente publicación:

1. DAYS NEEDED FOR THE DISAPPEARANCE OF A COUGH DUE TO THE USE OF AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR AND IDENTIFICATION OF PREDISPOSING FACTORS ASSOCIATED WITH ITS APPEARANCE IN A CLINICAL COHORT OF HYPERTENSIVE PATIENTS. Fernandez-Rando M, Herrera MD, Almeida-González CV, Grilo A. J Clin Pharmacol 2021;61(5):591-597.

Agradecimientos

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como es el desarrollo de una Tesis Doctoral, es inevitable dar las gracias a tantas y tantas personas, sin las que habría sido imposible la realización de este proyecto.

Mi agradecimiento más sincero a la Doctora María Dolores Herrera González, directora de mi tesis, por su dedicación, su esfuerzo, sus enseñanzas y el interés prestado en todo momento.

Agradecimiento especial al Doctor Antonio Grilo Reina, codirector de la tesis y el alma mater del proyecto, que sin apenas conocerme, me dio la oportunidad de forma parte de este proyecto.

Debo agradecer de manera especial y sincera a la Doctora Carmen Victoria Almeida González, primeramente, por ser una persona de las que siempre están para echarte una mano y, en segundo lugar, porque ella es fundamental para la realización de esta tesis, pues sin su ayuda no podría haber desarrollado la cantidad de datos recogidos.

Por último, pero no menos importante, me gustaría agradecer a mis padres por su apoyo incondicional, sin los cuales no habría sido posible la realización de este proyecto. Es por ello que no me cansaré de darles las gracias y de tenerlos como referencias en mi vida.

Índice

Resumen.....	1
A. Índice de abreviaturas.....	5
Introducción.....	7
1. Hipertensión arterial y patologías concomitantes más comunes.....	7
1.1. Afecciones asociadas a la hipertensión arterial más frecuentes.....	9
1.2. Tratamiento farmacológico y no farmacológico.....	11
2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y fármacos que actúan a este nivel.....	14
2.1. Farmacología de los IECA.....	19
2.2. Fármacos asociados a IECA en el tratamiento de la hipertensión arterial.....	30
2.3. Indicaciones terapéuticas y beneficios de los IECA.....	31
Justificación.....	35
Hipótesis.....	37
Objetivos.....	39
Metodología.....	41
1. Marco general de la investigación.....	41
2. Características generales.....	41
2.1. Ámbito y duración del estudio.....	41
2.2. Tipo de estudio.....	42
2.3. Fuentes de información.....	42
2.4. Población de estudio.....	42
2.4.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	42
2.5. Variables del estudio.....	43
2.5.1. Variables demográficas.....	43
2.5.2. Variables clínicas.....	43
2.5.3. Variables analíticas.....	44
2.5.4. Variables farmacológicas.....	45
2.6. Tamaño de muestra.....	45
3. Revisión bibliográfica.....	46
4. Desarrollo del estudio e intervención.....	46
4.1. Protocolo de tratamiento.....	48
5. Análisis estadístico.....	50
6. Consideraciones éticas y legales.....	50
7. Financiación.....	51
Resultados.....	53
1. Descripción de la muestra.....	53

1.1. Edad y sexo.....	53
1.2. Hábitos tóxicos.....	53
1.3. Variables clínicas.....	55
1.4. Variables analíticas.....	57
1.5. Variables farmacológicas.....	60
2. Descripción parcial.....	60
2.1. Tos por IECA.....	60
2.1.1. Edad y sexo.....	60
2.1.2. Hábitos tóxicos.....	60
2.1.3. Variables clínicas.....	64
2.1.4. Variables analíticas.....	67
2.1.5. Variables farmacológicas.....	74
2.2. Angioedema por IECA.....	75
2.2.1. Edad y sexo.....	75
2.2.2. Hábitos tóxicos.....	76
2.2.3. Variables clínicas.....	77
2.2.4. Variables analíticas.....	80
2.2.5. Variables farmacológicas.....	87
3. Análisis de días necesarios para la desaparición de la tos por IECA.....	88
4. Análisis univariante.....	89
5. Análisis multivariante.....	90
Discusión.....	93
1. Descripción de la muestra.....	93
1.1. Variables demográficas.....	93
1.2. Variables clínicas.....	93
1.3. Variables analíticas y farmacológicas	94
2. Análisis de días necesarios para la desaparición de la tos por IECA.....	97
3. Tos por IECA.....	98
3.1. Variables demográficas.....	98
3.2. Variables clínicas.....	100
3.3. Variables analíticas.....	102
3.4. Variables farmacológicas.....	102
4. Angioedema por IECA.....	104
4.1. Variables demográficas.....	104
4.2. Variables clínicas.....	105
4.3. Variables analíticas.....	107
4.4. Variables farmacológicas.....	108
Conclusiones.....	111
Bibliografía.....	113

Resumen

Introducción: Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) son usados por más de 40 millones de personas en todo el mundo, en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como la hipertensión arterial.

El efecto adverso más frecuente de estos medicamentos es una tos improductiva y seca, cuya incidencia en estudios anteriores se sitúa entre el 3.9% y el 35% de los pacientes tratados con IECA. El origen de la tos, no es perfectamente conocido, aunque se cree que, la bradiquinina y la sustancia P, agentes degradados por Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y que se acumulan en el tracto respiratorio cuando la ECA está inhibida, están implicadas en la producción de esta tos.

Otro efecto adverso de los IECA es el edema angioneurótico, que es una inflamación de la piel y/o de las membranas mucosas, que se cree que está causado por la acumulación de bradiquinina. Afecta entre el 0.1% y el 0.5% de la población tratada con IECA.

Objetivos: En primer lugar, determinar si la tos, el efecto secundario más frecuente de los IECA, desaparece antes de una semana tras suspender su tratamiento. En segundo lugar, determinar la proporción de pacientes afectados por tos y edema angioneurótico con el uso de estos fármacos. En tercer lugar, describir el perfil de los pacientes con efectos y sin efectos secundarios con el uso de IECA y, por último, determinar la influencia de otros fármacos en la aparición o protección de la tos en pacientes tratados con IECA.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo con carácter longitudinal, en el que se analizó la población mayor de 18 años con hipertensión arterial tratados con IECA, sus características clínicas, analíticas y de medicación concomitante. Se excluyeron del estudio pacientes diagnosticados con una enfermedad, que por su naturaleza, pueden presentar síntomas que provoquen mayor dificultad en el diagnóstico de la tos.

Para el análisis de los días de tos, una vez diagnosticada esta reacción adversa, se le cambió el tratamiento del IECA a un Antagonista del Receptor de Angiotensina II (ARA II) y se le hizo un seguimiento al paciente para determinar los días hasta la desaparición de la tos, tras la interrupción del tratamiento.

Para comparar variables cuantitativas entre dos grupos se aplicó la prueba t de Student para dos muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para el caso de más de dos grupos se desarrolló un modelo ANOVA de la varianza o se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Las diferencias significativas se cuantificaron con intervalos de confianza al 95%.

Resultados: De los 1101 pacientes hipertensos tratados con IECA, incluidos en el estudio 270 fueron diagnosticados con tos por IECA, lo que corresponde con una incidencia de tos del 24.5%. La media de días necesarios para la desaparición de la tos fue de 6.06 ± 1.58 días, la tos desapareció en todos los pacientes en un periodo máximo de 30 días. Los factores de riesgo significativos para la aparición de la tos fueron el sexo femenino (OR 1.77, 95% CI 1.31-2.39), el diagnóstico previo del Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) (OR 1.85, 95% CI 1.31-2.61) y el uso concomitante con tiazidas (OR 1.50 95% CI 1.11-2.04). Las estatinas fueron un factor de protección en la aparición de la tos por IECA (OR 0.69, 95% CI 0.51-0.93).

25 pacientes fueron diagnosticados con edema angioneurótico, lo que corresponde con el 2.3% de los pacientes incluidos en el estudio. En el caso de los pacientes diagnosticados con esta reacción adversa no se encontró ningún factor de riesgo o protección significativo.

Conclusiones: La incidencia de la tos por IECA, en nuestro análisis es similar a la mayoría de los trabajos publicados anteriormente y muy superior a la descrita en las fichas técnicas de los medicamentos. La tos desapareció en un periodo menor a 10 días para el 96.7% de los pacientes y en todos ellos desapareció tras la interrupción del tratamiento. Los factores de riesgo para la aparición de la tos por IECA identificados fueron el sexo

femenino, SAOS y el uso concomitante de tiazidas. El uso concomitante de estatinas se identificó como un factor de protección.

La Incidencia del angioedema por IECA en nuestro ensayo, fue muy superior a la descrita en artículos anteriores.

A. índice de abreviaturas

A

ACV: Accidente CerebroVascular

AMM: Asociación Médica Mundial

APP: Aminopeptidasa Plasmática P

ARA II: Antagonista del Receptor de Angiotensina II

AT₁: Receptor de Angiotensina II Tipo 1

AT₂: Receptor de Angiotensina II Tipo 2

E

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ERGE: Enfermedad del Reflujo GastroEsofágico

ESH: European Society of Hypertension

H

HDL: Lipoproteína de alta densidad

I

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IMC: Índice de Masa Corporal

L

LDL: Lipoproteína de baja densidad

M

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

O

OMS: Organización Mundial de la Salud

R

RI: Rango Intercuartílico

REGICOR: REgistro Gironí del COR

S

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

T

TIA: Accidente Isquémico Transitorio

Introducción

1. Hipertensión arterial y patologías concomitantes más comunes

La hipertensión arterial es definida como el nivel de presión arterial en el cual los beneficios del tratamiento (ya sea intervenciones en el estilo de vida o tratamiento farmacológico), sobrepasan claramente sus riesgos según los resultados de estudios clínicos (Williams et al., 2018). La prevalencia total de esta patología se estimó en 1.130 millones de pacientes en el año 2015 (Zhou et al., 2017). La enfermedad se da por igual en países pobres o ricos, siendo mayor a medida que avanza la edad, con una prevalencia superior al 60% en pacientes mayores de 60 años (Chow et al., 2013).

La hipertensión arterial se clasifica según la European Society of Hypertension (ESH) (Williams et al., 2018) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en el consultorio y definición del grado de hipertensión.

Categoría	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)
Optima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión Grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión Grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión Grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

La hipertensión arterial fue el principal contribuyente mundial a la muerte prematura en el año 2015, provocándola a 10 millones de personas. El mayor número de muertes por hipertensión arterial se debe a cardiopatía isquémica (4.9 millones), accidente cerebrovascular hemorrágico (2 millones) y accidente cerebrovascular isquémico (1.9 millones) (Forouzanfar et al., 2017).

La presión arterial sistólica elevada se asocia con un número mayor de eventos cardiovasculares que la enfermedad arterial periférica después de los 50 años (Williams et al., 2008; Franklin et al., 1999), debido a que con la edad se produce un aumento en la rigidez de las arterias, por lo que la presión arterial sistólica tiene una mayor importancia en personas con más de 50 años (Franklin et al., 1999). La presión arterial diastólica elevada se relaciona como un factor de riesgo cardiovascular con mayor frecuencia en pacientes menores de 50 años.

Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular

La hipertensión arterial se considera el principal factor de riesgo cardiovascular y suele asociarse a otros factores de riesgo cardiovascular como las dislipidemias y la intolerancia a la glucosa (Bhatt et al., 2006; Mancia et al., 2005). Las directrices europeas sobre prevención de enfermedades cardiovasculares han recomendado el uso de Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), este sistema estima el riesgo de sufrir una primera complicación aterosclerótica mortal en 10 años según la edad, el sexo, los hábitos de consumo de tabaco, la concentración de colesterol total y la presión arterial sistólica (Aktas et al., 2004). En los pacientes con hipertensión arterial hay una serie de factores que influyen en el riesgo cardiovascular (Tabla 2).

Tabla 2. Factores que influyen en el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.

Características demográficas y parámetros de laboratorio
Sexo ^a (hombre>mujeres)
Edad ^a
Fumador actual o exfumador ^a
Colesterol total y HDL ^a
Acido úrico
Diabetes mellitus ^a
Sobrepeso u obesidad
Historial familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombres<55 años; mujeres<65 años)

Antecedentes familiares de hipertensión de inicio temprano

Menopausia de inicio temprano

Estilo de vida sedentario

Factores psicosociales y socioeconómicos

Frecuencia cardíaca (valores en reposo >80 latidos/minuto)

Daño asintomático del órgano diana mediado por la hipertensión

Rigidez arterial

Electrocardiograma con hipertrofia ventricular izquierda

Microalbuminuria

Enfermedad renal crónica

Retinopatía avanzada con exudados o hemorragias

Enfermedad renal o cardiovascular establecida

Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral

Enfermedad coronaria arterial: infarto de miocardio, angina, revascularización miocárdica

Presencia de placas de ateroma

Insuficiencia cardíaca

Enfermedad arterial periférica

Fibrilación auricular

^aFactores de riesgo cardiovascular incluidos en el SCORE

El sistema SCORE y REGICOR (REGistro Gironí del COR) solo estima el riesgo de eventos cardiovasculares fatales. El riesgo de eventos cardiovasculares totales (fatales y no fatales) es aproximadamente 3 veces mayor en los hombres y cuatro veces mayor en las mujeres que la tasa de eventos cardiovasculares fatales (Van Dis et al., 2014).

1.1. Afecciones asociadas a la hipertensión arterial más frecuentes

Hay una serie de enfermedades que suelen asociarse a la aparición de la hipertensión arterial, entre las que destacan:

- Diabetes mellitus 2: normalmente los pacientes con esta patología suelen desarrollar hipertensión arterial, existen bastante pruebas del beneficio que

aporta una reducción de la presión arterial en los pacientes diabéticos para reducir complicaciones macrovasculares, microvasculares y de mortalidad (Williams et al., 2018). Además, una de las complicaciones más común de la diabetes es la enfermedad renal crónica, que mejora mucho si se consiguen valores bajos de presión arterial (Thomopoulos et al., 2017).

- Enfermedad renal crónica: la hipertensión arterial es un factor de riesgo importante en la aparición y desarrollo de esta patología, normalmente estos pacientes suelen tener una hipertensión resistente o una presión arterial nocturna elevada, lo que se asocia a mayores niveles de albuminuria y daño orgánico (Drawz et al., 2016)
- Infarto de miocardio: el estudio INTERHEART mostró que aproximadamente un 25% de los casos de infarto son atribuibles a la hipertensión arterial (Yusuf et al., 2020)
- Por otro lado, se ha demostrado un beneficio del tratamiento de la hipertensión arterial, mostrándose que por cada 10 mm Hg de reducción de la presión arterial sistólica, se reduce un 17% el riesgo de infarto de miocardio (Ettehad et al., 2016).
- Hipertrofia ventricular izquierda: la hipertensión arterial es una de las principales causas de esta patología, además, se ha demostrado que un tratamiento óptimo de la hipertensión puede llevar a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y se acompaña con una reducción de complicaciones asociadas a esta patología y a la mortalidad (Devereux et al., 2004).
- Enfermedad cerebrovascular: la hipertensión arterial es un factor de riesgo importante en la aparición del ictus (Williams et al., 2018). Los estudios sobre el tratamiento hipertenso, han demostrado que un tratamiento óptimo reduce la aparición de ictus recurrente (MacMahon et al., 2001).
- Arteriopatía: se ha demostrado que una reducción en la presión arterial puede retrasar el proceso arterioesclerótico, mostrando mayor eficacia los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), sobre los diuréticos (Zanchetti et al., 2004).

- Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS): esta patología provoca un aumento de los niveles de presión arterial en los pacientes hipertensos (Narkiewicz et al., 2005).
- Obesidad: un aumento excesivo de peso se asocia con la hipertensión arterial y una reducción de peso se asocia con una bajada en las cifras de presión arterial (Hall et al., 2015).

1.2. Tratamiento farmacológico y no farmacológico

En este tratamiento se abordan dos aspectos, el primero que son los cambios en los hábitos de vida y como segundo el tratamiento farmacológico, la mayoría de los pacientes necesitan el tratamiento farmacológico (Williams et al., 2018). Los estudios anteriores han demostrado que la reducción de 10 mm Hg de la presión arterial sistólica y la reducción de 5 mm Hg de la presión arterial diastólica se asocian con reducciones significativas en todos los eventos cardiovasculares en un 20%, la mortalidad por todas causas en un 15%, el accidente cerebrovascular en un 35%, eventos coronarios en un 20% e insuficiencia cardíaca en un 40% (Ettehad et al., 2016; Brunström y Carlberg, 2018).

Todos los pacientes con hipertensión arterial grado 2 o 3 deben de ser tratados con tratamiento farmacológico, además de adoptar cambios de estilo de vida, también los pacientes con hipertensión grado 1 y alto riesgo cardiovascular o con daño a órgano diana mediado por la hipertensión deben de ser tratados al igual que el caso anterior (Kjeldsen et al., 2014).

Los cambios en el estilo de vida se basan en la restricción en el consumo de sal, aumento en el consumo de verduras y frutas, la moderación del consumo de alcohol, dejar de fumar, reducción de peso y la realización de actividad física regular (Williams et al., 2018).

El tratamiento farmacológico se basa principalmente en 5 clases de medicamentos: IECA, Antagonista del Receptor de Angiotensina II (ARA II), antagonistas del calcio y diuréticos y β -bloqueantes:

- IECA y ARA II: son desarrollados más adelante.
- Antagonistas del calcio: estos fármacos se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión arterial, tienen una efectividad similar a la de otros medicamentos usados en la disminución de la presión arterial, en los eventos cardiovasculares y en la mortalidad. También presenta un mayor efecto en la reducción de accidente cerebrovascular, sin embargo, es menos eficaz en la prevención de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (Thomopoulos et al., 2015).
- Diuréticos: estos fármacos han demostrado su eficacia en la disminución de todo tipo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (95), por otro lado, parecen tener mayor efectividad para prevenir la insuficiencia cardíaca que otra clase de fármacos (Thomopoulos et al., 2015). Las tiazidas son agentes antihipertensivos menos eficaces en pacientes con un filtrado glomerular inferior a 45ml/min, en este caso debe de utilizarse diuréticos del asa (Williams et al., 2018).
- β -bloqueantes: los ensayos anteriores han demostrado que estos fármacos reducen el riesgo de accidente cardiovascular, insuficiencia cardíaca y la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos (Thomopoulos et al., 2015), sin embargo, son menos efectivos en la prevención de accidente cerebrovasculares (Emdin et al., 2015). Por otro lado, los betabloqueantes han demostrado ser útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con angina asintomática, post-infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y como alternativa a los IECA y ARA II en mujeres que planean un embarazo (Williams et al., 2018).

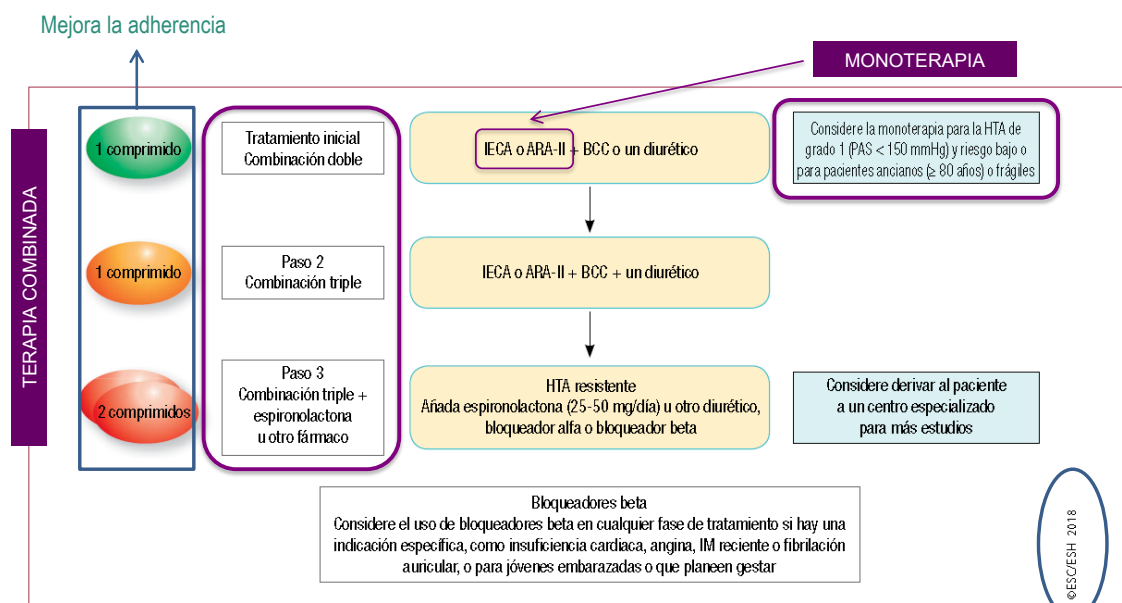
La combinación de dos fármacos para el control de la presión arterial ha demostrado beneficios, siendo mayor en la combinación de ARA II-diurético y de antagonista del calcio-IECA en comparación a la combinación β -bloqueante-diurético para reducir el riesgo cardiovascular (Dahlöf et al., 2005; Lindholm et al., 2002), esta última combinación puede dar lugar a más casos de diabetes mellitus de inicio recientes en individuos con síndrome metabólico (Mancia et al., 2006). En definitiva, de las cinco

clases de fármacos usados para el tratamiento de la hipertensión arterial pueden combinarse todos entre si, excepto los IECA y ARA, debido a que le beneficio es el mismo pero las reacciones adversas son mayores (Williams et al., 2018). La terapia combinada inicial es más efectiva en la disminución de la presión arterial que la monoterapia, incluso cuando esta terapia es a dosis bajas (MacDonald et al., 2017), además el tiempo para lograr el control de la hipertensión arterial es menor en la terapia combinada (Wald et al., 2009).

Las directrices actuales (Figura 1) persisten en la atención escalonada para el tratamiento de la hipertensión arterial, que se ha interpretado como una recomendación de monoterapia como terapia inicial para la mayoría de los pacientes, de hecho, la terapia combinada se reserva para pacientes con hipertensión arterial grado 2 o 3 o paciente con riesgo muy alto (Williams et al., 2018).

Para los pacientes que no controlan la presión arterial con la combinación de dos fármacos, la opción lógica es aumentar a 3 fármacos, generalmente un IECA o ARA II, un antagonista del calcio y un diurético, los estudios demuestran que la combinación de tres medicamentos controla la presión arterial en al menos el 80% de los pacientes (Weir et al., 2011).

Figura 1. Estrategia básica de tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial no complicada.



Adaptada de Williams et al., 2018.

2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y fármacos que actúan a este nivel

La renina humana es una aspartil-proteasa que se sintetiza en el aparato yuxtaglomerular, situado en la pared de las arteriolas aferentes del riñón, en forma de preprohormona, la prorenina es activada por una proteasa que se encuentra en los riñones o en la circulación (Ganong, 1986).

La secreción de renina se produce por 3 factores (Fernandez Oropesa y Callego Fernandez, 1995):

- Descenso de la presión arterial sistémica detectada por los receptores situados en las arteriolas renales aferentes.
- Hiponatremia detectada por las células de la macula densa de los túbulos renales.
- Estimulación simpática de las células del aparato yuxtaglomerular debido al ejercicio físico o reflejos cardiovasculares.

La renina plasmática convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que no presenta actividad por si sola. En el plasma y en el endotelio vascular de algunos órganos como el pulmón, los riñones, el corazón o el sistema vascular, entre otros, la angiotensina I es convertida en angiotensina II, a través de la acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). Esta es una dicarbopeptidasa que contiene Zn^{2+} en su molécula y que se produce por diferentes tejidos del sistema nervioso central, pulmón, endotelio vascular. Esto nos indica la importancia de esta molécula en el control de la presión arterial, la volemia y el contenido electrolito del organismo (Fernandez Oropesa y Callego Fernandez, 1995).

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia periférica y como consecuencia aumenta la presión arterial y la postcarga. Esta es degradada por la angiotensinasas a angiotensina III, para ser metabolizada posteriormente (Fernandez Oropesa y Callego Fernandez, 1995).

Mecanismo de acción de la angiotensina II:

- Incremento de la resistencia periférica total

Este incremento se produce por varias vías, la primera de ellas es la vasoconstricción directa que se produce porque esta, contrae las arteriolas precapilares y las vénulas postcapilares por la activación de Receptor de Angiotensina II Tipo 1 (AT₁), esta vasoconstricción es más potente en el riñón que en los pulmones y en el músculo estriado (Brunton et al., 2017).

Por otro lado, este incremento se produce por un aumento en la neurotransmisión noradrenérgica periférica, debido a que la angiotensina II la facilita al aumentar la liberación de noradrenalina y al inhibir la recaptación de noradrenalina hacia las terminales nerviosas, aumentando así, la respuesta vascular a la noradrenalina (Saino et al., 1997).

También se produce este incremento por los efectos de la angiotensina II sobre el sistema nervioso central, debido a un efecto mediado por aumento de la descarga eferente simpática sobre los núcleos circunventriculares que no se encuentran protegidos por la barrera hematoencefálica como son el órgano subfornical o el órgano vasculoso de la lámina terminal. Por último, este incremento está producido por la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal (Brunton et al., 2017)

- Alteración de la función renal:

Al igual que en el punto anterior, la angiotensina II altera la función renal a través de diversos mecanismos, en primer lugar, esta hormona tiene efectos directos sobre la reabsorción de Na en los túbulos proximales, debido a que la angiotensina II aumenta la expresión del simportador Na-glucosa en el túbulo proximal (Bautista et al., 2004), también estimula de manera directa el simportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ en la rama ascendente gruesa (Kovács et al., 2002).

Por otro lado, altera la función renal aumentando la liberación de aldosterona a partir de la corteza suprarrenal, esta hormona actúa sobre los túbulos distales y

colectores para causar retención de Na y excreción de K y H. El efecto de la angiotensina II, en la síntesis y liberación de aldosterona se aumenta en situaciones de hiponatremia e hiperpotasemia.

Por último, la angiotensina II, produce una reducción del flujo sanguíneo renal al constreñir de manera directa el músculo liso vascular renal, aumentar el tono simpático y facilitar la transmisión adrenérgica. A nivel de la filtración glomerular, la angiotensina II suele reducir el filtrado en pacientes normales, sin embargo, en caso de pacientes con hipotensión de la arteria renal, aumenta el filtrado glomerular (Brunton et al., 2017).

- Alteración de la estructura cardiovascular:

La angiotensina II estimula la emigración, proliferación, capacidad sintética, hipertrofia de las células del músculo liso vascular, los miocitos cardíacos y los fibroblastos al actuar de manera directa, al inducir la expresión de protooncogenes específicos (Brunton et al., 2017).

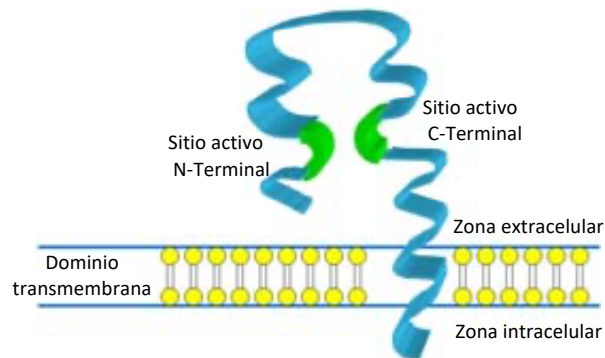
ECA

La ECA es una metalo-proteinasa de zinc dipeptidil carboxipeptidasa I/cinasa II, que produce la escisión de la cadena de 10 aminoácidos de la angiotensina I, a la cadena de 8 aminoácidos de la angiotensina II (Peral de Bruno y De La Serna, 2013).

Existen 3 isoformas de esta enzima (Contra et al., 2008):

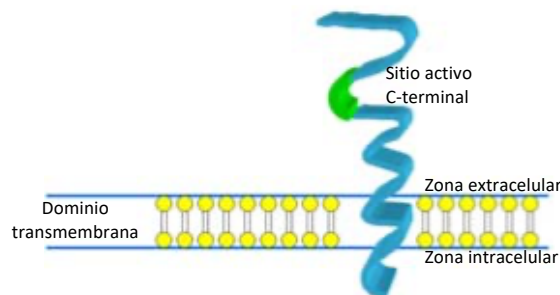
- ECA somática: se encuentra en varios tejidos como riñones, corazón o vasos sanguíneos, es una glucoproteína de 170 KDa. Funcionalmente es una ectoenzima bilobulada, que presenta 2 dominios homólogos con un sitio catalítico cada uno llamado sitio activo N-terminal y sitio activo C-terminal (Perich et al., 1992) (Figura 2), este último es el responsable de el 75% de acción de la ECA y la principal responsable del paso de angiotensina I a angiotensina II.

Figura 2. ECA somática (Contra et al., 2008).



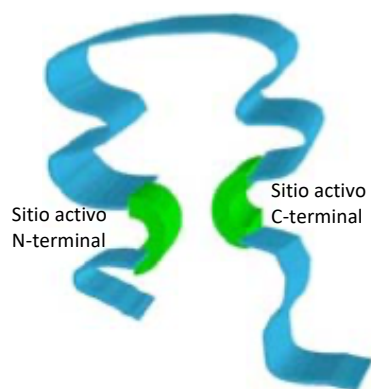
- ECA testicular o germinal: Se encuentra solo en las células germinales de los testículos, es una glucoproteína de 90 KDa, a diferencia de la ECA somática está solo presenta un sitio catalíticamente activo (Kumar et al., 1989) (Figura 3).

Figura 3. ECA germinal (Contra et al., 2008).



- ECA plasmática: Corresponde con menos de 10% de la ECA, se cree que deriva de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática, carece de dominio transmembrana en la región intracelular, por lo que es igual que la región extracelular de la ECA somática, conteniendo dos sitios activos (Wei et al., 1991) (Figura 4).

Figura 4. ECA plasmática (Contra et al., 2008).



Además, la ECA inactiva a la bradiquinina, a través de la liberación del dipéptido fenilalanina-arginina del extremo terminal del péptido. Por otro lado, degrada la sustancia P y al péptido hemorregulador N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Peral de Bruno y De La Serna, 2013).

Receptor de Angiotensina II

Existen 2 subtipos de receptor de angiotensina II, llamados AT₁ y Receptor de Angiotensina II tipo 2 (AT₂):

- El receptor AT₁: Está formado por 359 aminoácidos y es un receptor asociado a una proteína G, se han descrito 2 isoformas para este receptor, la mayoría de los efectos farmacológicos de la angiotensina II, están mediados por este receptor. El mecanismo de acción de este receptor comienza a través de la proteína G, que activa la isoforma β de la fosfolipasa C disparando así la secuencia inositol-trifosfato, Ca intracelular, unión Ca-calmodulina y activación de ATPasas y cinasas que median la respuesta celular (Flórez, 2013).
- El receptor AT₂: Está formado por 363 aminoácidos, tiene una homología de solo el 32%, con el receptor AT₁, su función es poco conocida (Flórez, 2013).

Fármacos que actúan a nivel del SRAA

Los fármacos inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) actúan a nivel del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), este sistema se pone en marcha cuando la renina actúa sobre el angiotensinógeno (Ganong, 1986; Fernández Oropesa y Callego Fernández, 1995). Este es un α_2 -globulina circulante en el plasma que se considera el sustrato más importante de la renina, pero no el único, la síntesis y secreción de esta α_2 -globulina se produce a nivel hepático (Fernández Oropesa y Callego Fernández, 1995). Los fármacos que actúan al nivel del SRAA, se dividen en 3 grupos:

- IECA: Captopril, enalapril, ramipril, fosinopril, perindopril...
- ARA II: losartán, telmisartán, irbesartán, candesartán.
- Inhibidores de la renina: son antagonistas competitivos del angiotensinógeno: aliskireno.

2.1. Farmacología de los IECA.

El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima encargada del paso de angiotensina I a la angiotensina II, esta inhibición se produce por la unión del grupo químico del IECA con el átomo de Zn^{2+} de la ECA (Ondetti, 1988). La angiotensina II causa vasoconstricción directa de las arteriolas precapilares y vénulas poscapilares, inhibe la receptación de norepinefrina, estimula la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal, reduce la excreción urinaria de Na y agua, estimula la síntesis y liberación de aldosterona y estimula la hipertrofia de ambos lisos vasculares, células musculares y miocitos cardíacos (Herman y Bashir, 2019).

Al inhibir la síntesis de la angiotensina II se produce una disminución de la misma produciéndose una mejora de la natriuresis, disminuyendo la presión arterial y evitando la remodelación del músculo liso y los miocitos cardíacos (Herman y Bashir, 2019). Además, se piensa que los IECA, interfieren en la degradación de la bradiquinina que es un péptido vasodilatador (Miller y Arnold, 2019; Dicipinigaitis, 2006).

- Efectos renales de los IECA:

Los IECA limitan la vasoconstricción y mejoran la perfusión a nivel renal a través del bloqueo de los efectos de la angiotensina II sobre arteria y arteriolas, a través del bloqueo del efecto vasoconstrictor de las catecolaminas, disminuyendo los niveles de noradrenalina y la activación de estas y a través de la disminución en la producción de cininas y de la formación de prostaglandinas vasodilatadoras (Kamper, 1991).

Por otro lado, tiene un efecto antiproteinúrico en la membrana basal glomerular, que se atribuye a cambios en la permeabilidad glomerular de las proteínas. Por último, estimula la reabsorción de Na en los túbulos proximales y disminuye la natriuresis (González García et al., 2002).

- Efecto antihipertensivo:

La acción antihipertensiva comienza por la vasodilatación provocada por la bradiquinina, que relaja la musculatura lisa alveolar. A las dos semanas actúa el mecanismo vasodilatador y antiadrenérgico que está mediado por la inhibición de la ECA. Después de tres meses de tratamiento se produce la acción antitrófica que revierte el crecimiento concéntrico de la media arteriolar (González García et al., 2002), produciendo una disminución de las resistencias periféricas (Unger y Gohlke, 1994).

- Efectos sobre la insuficiencia cardíaca:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca los niveles de renina en sangre, provenientes del riñón son altos, esto se produce por un aumento de la actividad simpática aferente del riñón, una disminución de la concentración de Na en el túbulo distal y a una disminución de la presión de la perfusión arteriolar (González García et al., 2002). Los niveles de Angiotensina II se encuentran también aumentados

(Brown et al., 1970), por lo que la acción de los IECA produce una reducción de estos efectos.

Por otro lado, la acción vasodilatadora de la bradiquinina contribuye a reducir la postcarga y a mejorar el vaciamiento ventricular (González García et al., 2002). A largo plazo la acción antitrófica inhibe la remodelación, reduciendo el riesgo de mortalidad por insuficiencia cardíaca (Agabiti-Rosei y Muiesan, 1997).

- Efecto antianginoso:

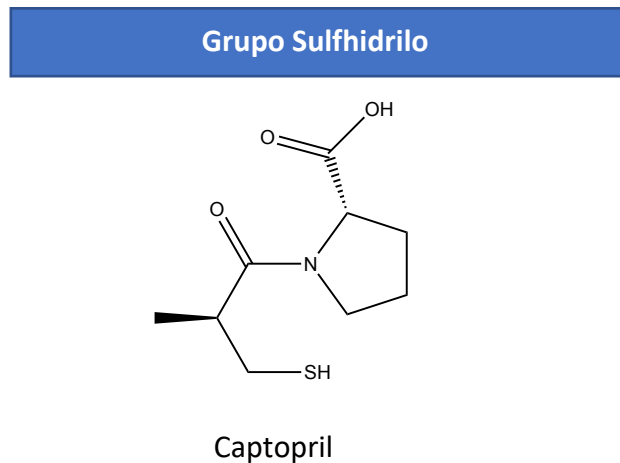
No son fármacos de primera línea en el tratamiento de la angina, pero hay grandes estudios que le atribuyen beneficios (Yusuf et al., 1992; Dagenais et al., 2001), puede explicarse porque disminuye la demanda de O₂ miocárdico y mejora el flujo coronario. Por otro lado, al reducir la hipertrofia y la masa ventricular, aumenta la reserva coronaria y la densidad de los capilares (González García et al., 2002).

Tipos de IECA

Los IECA se clasifican según su estructura química de la siguiente manera: lisinopril, enalapril, perindopril, ramipril, quinapril

- IECA con un grupo sulfhidrilo en su molécula:
 - Captopril (Figura 5), es el IECA que contiene un grupo sulfhidrilo, tiene una buena biodisponibilidad oral del 75%, el fármaco se elimina con rapidez en unas 2 horas. La mayor parte del fármaco se elimina por la orina entre el 40% y el 50% lo hace en forma de captopril y el resto en forma de dímeros de disulfuro de este último (Brunton et al., 2017). Además, tiene propiedades antiateroscleróticas debido a la captación de radicales libres, efectos nefroprotectores, efectos cardioprotectores y estimulación directa de la síntesis de prostaciclina (Pupi, 2013).

Figura 5. Estructura de IECA con grupo sulfhidrido.

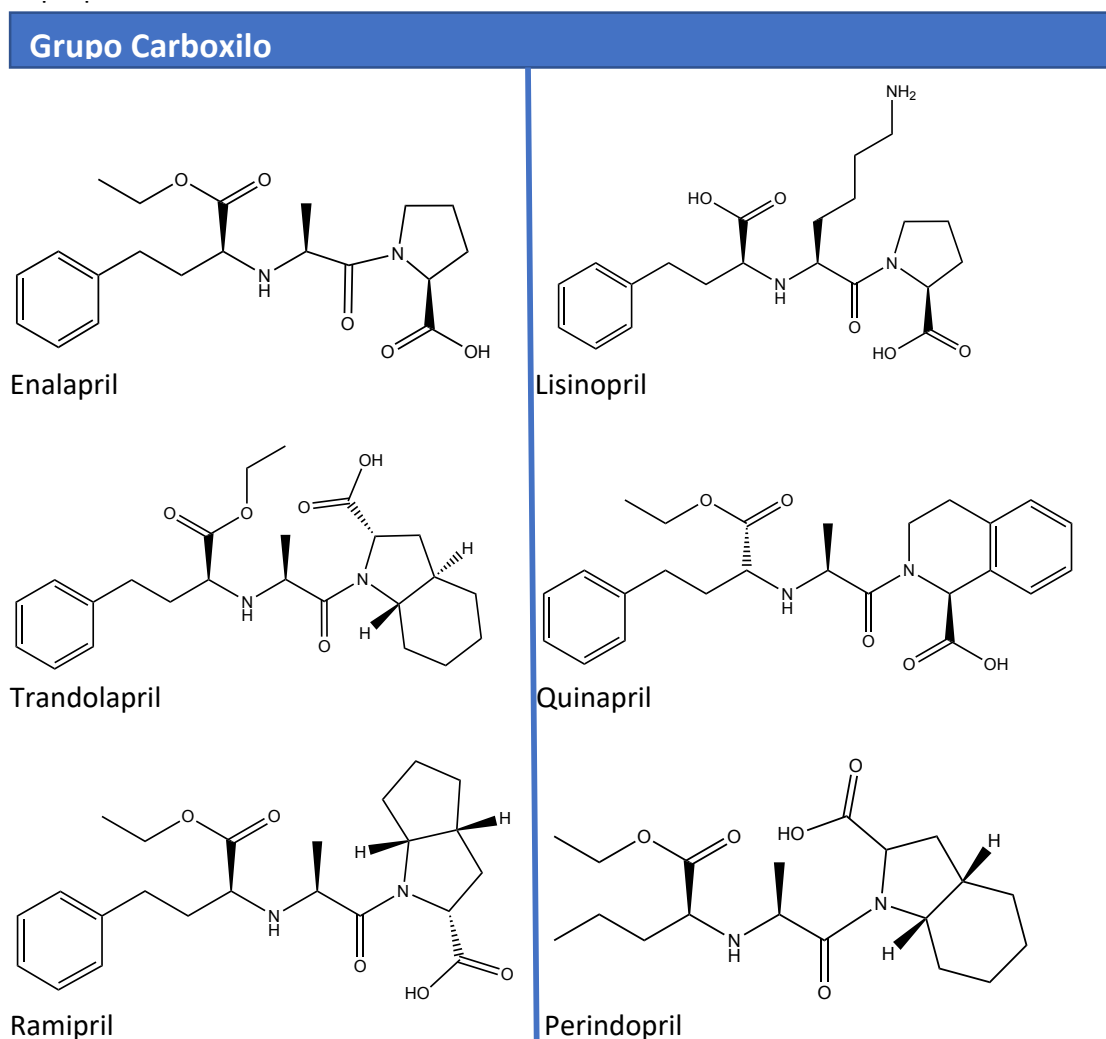


- IECA con un grupo dicarboxilo (Brunton et al., 2017):
 - Enalapril (Figura 6): es un profármaco que sufre hidrolisis por las esterasas en el hígado, para producir el acido dicarboxílico activo, presenta una biodisponibilidad del 60% por vía oral, con una semivida plasmática de unas 11 horas, la mayoría del fármaco se metaboliza por el riñón y es expulsada por la orina en forma de enalapril intacto o de enalaprilato.
 - Lisinopril (Figura 6): este fármaco es activo por si solo, presenta una mala biodisponibilidad oral de solo el 30%, la semivida plasmática es de 12 horas, eliminándose completamente por la orina en forma intacta.
 - Trandolapril (Figura 6): tiene una biodisponibilidad oral de entre el 10% y el 70% dependiendo de varios factores, presenta una semivida plasmática de unas 10 horas y se metaboliza en forma de trandolaprilato y metabolitos activos que se eliminan en su mayoría por las heces y una pequeña parte por la orina.
 - Quinapril (Figura 6): Es un profármaco que es metabolizado por las esterasas hepáticas para obtener el metabolito activo, la biodisponibilidad oral que presenta es del 60%, tiene una semivida plasmática de unas 25 horas, este fármaco se metaboliza hasta formar

quinaprilato y otros metabolitos activos que se excreta en su mayoría por la orina y una pequeña parte por las heces.

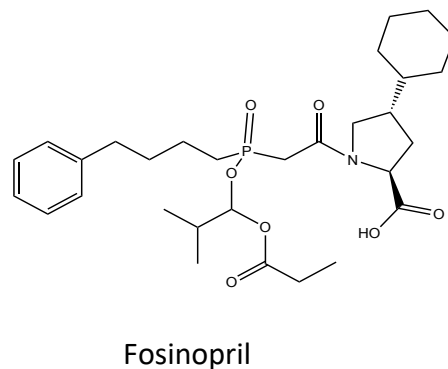
- Ramipril (Figura 6): es un profármaco que se metaboliza por las esterasas del hígado para obtener el metabolito activo, presenta una biodisponibilidad oral de entre el 50% y el 60%, se excreta en forma de ramiprilato y de metabolitos activos por la orina y tiene una semivida plasmática de 17 horas.
- Perindopril (Figura 6): es un profármaco, del cual solo entre el 30% y el 50% de lo absorbido, se transforma por las esterasas del hígado en metabolito activo, presenta una biodisponibilidad oral del 75%, tiene una semivida plasmática de 24 horas y son eliminados en forma de perindoprilato y de metabolitos inactivos en la orina.

Figura 6. Estructura de IECA con grupo carboxilo.



- IECA con un grupo fosfonilo:
 - Fosinopril (Figura 7): es el único IECA que presenta en su estructura un grupo fosfinato, es un profármaco que se activa mediante la acción de las esterasas hepáticas, presenta una mala biodisponibilidad oral de tan solo el 36%, tiene una semivida plasmática de unas 11 horas y se elimina en forma de fosinoprilato y glucurónido de fosinoprilato por la orina y por la bilis (Brunton et al., 2017).

Figura 7. Estructura de los IECA grupo fosfonilo.



Farmacocinética de los IECA

Todos los IECA, salvo el captopril y el lisinopril son profármacos, que se formulan como esteres con el fin de mejorar su absorción oral, son activados mediante unas esterasas hepáticas que lo hidrolizan (Oates et al., 1988). Otra diferencia farmacocinética entre los distintos IECA es la penetración tisular y la vida media (Pupi, 2013).

El primer IECA aprobado en 1981 fue el captopril que tenía un inicio de acción rápido, a los 25 minutos de administrarlo y una vida media de 2 horas, por lo que era necesario tomar varias dosis diarias. El enalapril, uno de los IECA más usados en España (Greciano et al., 2015), tiene efectos más prolongados con una vida media de 11 horas. El ramipril

17 horas, el lisinopril 12 horas, el perindopril 24 horas, al igual que el benzapril. La mayor parte de los IECA se eliminan a través del riñón, excepto del fosinopril y trandolapril, que presenta una eliminación más balanceada entre la vía renal y hepática, lo que es útil para evitar la acumulación del fármaco tanto en la insuficiencia renal, como insuficiencia hepática. Los más lipófilos son el ramipril, el quinapril y el preindopril, por lo que tienen mayor penetración tisular (Pupi, 2013).

Reacciones adversas IECA

- Tos:

La tos seca e improductiva es la reacción adversa más frecuente de los IECA, el mecanismo por el que se produce la tos no es conocido, pero se cree que se produce por la acumulación de bradiquininas, que es degradada mayoritariamente por ECA y que se encuentran en altos niveles en el pulmón y por la acumulación de sustancia P en las vías respiratorias, lo que produce la estimulación de los aferentes vagales, manteniendo el reflejo de la tos (Fox et al., 1996; Cinelli et al., 2015), también puede tener influencia la concentración de prostaglandinas, cuya producción puede estimularse por la bradiquinina (Israili y Dallas, 1992).

La tos tiene una incidencia reportada de entre el 3.9% y el 35% de los pacientes tratados con IECA (Israili y Dallas, 1992; Bangalore et al., 2010; Morimoto et al., 2004; Messerli et al., 2018), la variabilidad en la incidencia de la tos depende de varios factores:

- Genética: Algún estudio ha demostrado que la población china presenta en la proteína de transporte llamada OATP1B1, una variante genética funcional SLCO1B1 521T> C que altera el riesgo de tos en la población china desde la perspectiva farmacocinética de los IECA (Luo et al., 2015).

Algunos estudios han relacionado los efectos adversos de la bradiquinina con la activación secundaria de las prostaglandinas E2 (Israili y Dallas, 1992). Las prostaglandinas E2 actúan por los receptores EP, demostrándose en un estudio que las variantes de PTGER3 están asociadas con la tos inducida por ACE. El efecto de dos variaciones en el gen ECA (rs4646994 y rs4344) en la tos asociada con la terapia IECA depende del sexo, mostrando que ambos polimorfismos son un efecto protector para los hombres y mayor riesgo para las mujeres, lo que podría explicar la mayor incidencia de tos por IECA en las mujeres (Grilo et al., 2011).

Hay estudios que han demostrado niveles más bajos de carboxipeptidasa N (codificada por CPN1 / 2) y aminopeptidasa P (codificada por genes XPNPEP1 / 2), ambas involucradas en la degradación de la bradiquinina, en pacientes que experimentan efectos secundarios relacionados con IECA que pueden explicarse parcialmente para las variantes genéticas (Cao y Hegele, 2003; Adam et al., 2002; Nikpoor et al., 2005).

Otro estudio ha demostrado la implicación de polimorfismo de un único nucleótido en el intrón del gen KCNIP4 en la aparición de la tos por IECA, se desconoce el mecanismo por el que la KCNIP4 induce a la tos (Mosley et al., 2016).

- Sexo: Los estudios realizados con anterioridad muestran en su mayoría que el sexo femenino es más propenso a la aparición de la tos por IECA, con un riesgo de hasta el triple comparado con los pacientes masculinos que toman IECA (Morimoto et al., 2004; Brugts et al., 2014; Sato y Fukuda, 2015; Alharbi et al., 2017), esto puede deberse a lo descrito anteriormente sobre los polimorfismos genéticos, aunque al no ser perfectamente conocido el mecanismo de acción de la tos, puede haber otros factores desconocidos que influyan en la aparición de la tos en el sexo femenino.

- Fumar: Este hábito es un factor contradictorio debido a que hay estudio que consideran que ser no fumador es un factor de riesgo (Strocchi et al., 1992; Dicipinigaitis et al., 2006), esto puede deberse al difícil diagnóstico de la tos, debido a que los pacientes fumadores suelen estar más acostumbrados a toser de vez en cuando por el uso del tabaco, y no suele decir el problema de la tos. Por otro lado, hay estudios en los que ser fumador se ha identificado como un factor de riesgo para la tos por IECA (Brugts et al., 2014; Woo y Nicholls, 1995), no se conoce muy bien esta relación.
- Edema angioneurótico

El angioedema (Figura 8) se caracteriza por áreas de edema, generalmente asimétrico, induradas, bien demarcadas, frecuentemente eritematosas, no pruriginosas, sin descamación y de rápida instalación (Israili y Dallas, 1992), se cree que es provocado por una acumulación de bradiquinina y de sustancia P, debido al bloqueo de su degradación provocado por la inhibición de la ECA, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular en las zonas afectadas (Makani et al., 2012), la incidencia de esta reacción adversa suele estar entre 0.1% y el 0.5% de los pacientes tratados con IECA (Makani et al., 2012; Messerli y Nussberger, 2000; Weber y Messerli, 2008), la variabilidad de la incidencia del angioedema depende:

La genética puede tener un papel importante en el angioedema debido a que la ECA degrada la bradiquinina pero cuando, esta enzima está inhibida por los IECA, esta degradación es producida por la acción Aminopeptidasa Plasmática P (APP) (Bhoola et al., 1992), los estudios han sugerido que una variante genética en el locus XPNPEP2, es parcialmente responsable de la bajada en la actividad de la APP y por tanto de la acumulación de bradiquinina (Duan et al., 2005; Cilia et al., 2011), esto podría explicar que la incidencia en la población de raza negra americana sea 4 veces mayor que en la de raza blanca, aunque serían necesario más estudios.

Figura 8. Paciente con edema angioneurótico provocado por el uso de IECA.



- **Hiperpotasemia:**

Esta reacción adversa se produce al inhibir la formación de angiotensina II, impidiendo la estimulación de la misma en la secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal. La aldosterona afecta directamente al manejo del K en los riñones, la secreción de K a nivel del conducto colector está regulada por esta hormona. La aldosterona se une a un receptor de las células del conductor colector y estimula la reabsorción de Na a través a través de la membrana luminal, lo que proporciona un ambiente favorable para la secreción de K a nivel del canal de K (Palmer, 2004).

Los posibles mecanismos por los que los IECA producen la hiperpotasemia incluye el mencionado anteriormente, una disminución de Na a la nefrona distal, una función anormal del túbulo colector y una ingesta excesiva de K. La hiperpotasemia puede ser mortal para pacientes con insuficiencia renal crónica subyacente, en este tipo de pacientes hay que tener especial cuidado al tratarlos con IECA (Raebel, 2012).

La incidencia de hiperpotasemias severa producida por IECA suele ser del 1% de los pacientes tratados, siendo más frecuentes las leves o moderadas, suelen ser más frecuentes los pacientes diabéticos o con una función renal alterada (Catalá-López y Mácias Saint-Gerons, 2013).

- Insuficiencia renal:

Se produce un alza de 10% a 20% de la creatinina en los primeros 7 días con el tratamiento con IECA, en la mayoría de los casos, pero suele estabilizarse en un periodo de 4 a 8 semanas (Schoolwerth et al., 2001).

Entre un 5% y un 20% de los pacientes tratados con IECA se produce un incremento de más del 35% de la creatinina basal, este deterioro renal suele darse en pacientes con estado hipovolémico y/o hipoperfusión renal (Schoolwerth et al., 2001). En casi todos los casos se produce una recuperación de la función renal tras la interrupción del tratamiento (Wynckel et al., 1998).

- Hipotensión:

La desaparición del tono vasoconstrictor mediado por la angiotensina II, sobretodo ocurre tras la primera dosis, esto suele ocurrir con más frecuencia en pacientes con una alta actividad de renina plasmática (Rosano et al., 2018).

- Proteinuria:

Los IECA pueden producir proteinuria. A pesar de estos los pacientes con proteinuria previa no tienen una contraindicación para el uso de IECA, ya que estos fármacos tienen un efecto nefroprotector (Rosano et al., 2018).

- Potencial fetopático:

Los IECA no son teratógenos durante el primer trimestre, sin embargo, al administrarlo de manera continua durante el segundo y tercer trimestre pueden generar oligohidramnios, hipoplasia de la bóveda craneal y pulmonar, retraso en el crecimiento fetal, muerte fetal y muerte neonatal, estos efectos se pueden deber a la hipotensión fetal. Por lo tanto, en mujeres embarazadas es indispensable que se suspenda el tratamiento con estos fármacos (Brent y Beckman, 1991).

- Exantema cutáneo:

Los IECA con frecuencia provocan un exantema maculopapular, siendo más habituales en el captopril, puede que debido a la presencia del grupo sulfhidrilo (Brunton et al., 2017).

2.2. Fármacos asociados a IECA en el tratamiento de la hipertensión arterial:

- IECA y tiazidas: son fármacos con mecanismo de acción complementario, que se consideran de primera línea en la mayoría de los pacientes hipertensos (Williams et al., 2018). Además, no se ha mostrado ninguna reacción adversa grave derivada de esta asociación.
- IECA y antagonista del calcio: se ha demostrado que esta combinación de fármacos da unos excelentes resultados en el control de la hipertensión arterial y además aporta un beneficio claro sobre las complicaciones cardiovasculares derivadas de la hipertensión arterial (Jamerson et al., 2008), además existe algún estudio que muestra que los antagonistas del calcio pueden ser protectores en la aparición de la tos provocada por IECA (Fogari et al., 1999), aunque podría ser un factor de riesgo en la aparición del angioedema asociado a este tipo de fármaco (Hallberg et al., 2017).
- IECA y beta bloqueante: esta combinación ha mostrado efectos cardioprotectores beneficiosos, mostrando mayores beneficios en pacientes hipertensos (Brugts et al., 2017), a pesar de no ser tratamiento de primera línea en el control de la hipertensión arterial. Además, no existe evidencia de que tenga influencia en la aparición de la tos por IECA.
- IECA y estatinas: esta combinación es usada habitualmente en pacientes con un riesgo cardiovascular alto, pues las estatinas tienen un efecto cardioprotector (Williams et al., 2018), además los estudios han demostrado que la unión de estos fármacos no modifica los efectos esperados de ellos (Coca et al., 2017).

2.3. Indicaciones terapéuticas y beneficios de los IECA

Aproximadamente 40 millones de personas usan los IECA (Sánchez-Borges y González-Aveledo, 2010), en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, reduciendo los efectos de mortalidad y complicaciones de enfermedades como la enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, diabetes y nefropatía diabética (Chobanian et al., 2003), Estos medicamentos tienen un gasto estimado de aproximadamente 34 mil millones de dólares y se espera que estén entre los cinco medicamentos más recetados del mundo en 2023 (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2019).

- Hipertensión arterial:

Los IECA están indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada, disminuyen la presión arterial excepto cuando la hipertensión se debe a aldosteronismo primario (Rosano et al., 2018). Los IECA deben considerarse tratamiento de primera elección en pacientes hipertensos con diabetes, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección sistólica ventricular izquierda reducida, infarto de miocardio previo o accidente cerebrovascular debido a la eficacia de estos fármacos en estas poblaciones (Williams et al., 2018).

- Insuficiencia cardíaca:

Los IECA están indicados como terapia de primera línea en población con la función sistólica ventricular izquierda reducida (Rosano et al., 2018). El beneficio clínico de su uso incluye una reducción de la mortalidad, la rehospitalización y la progresión de la insuficiencia cardíaca, este beneficio se ha mostrado en todas las poblaciones, aunque el efecto es menor en el caso de las mujeres (Shekelle et al., 2003; Flather et al., 2000).

- Insuficiencia cardíaca diastólica:

Los IECA pueden mejorar la relajación y la distensibilidad cardíaca, además puede obtenerse un beneficio adicional al producirse una reducción en la activación neuroendocrina (Beltman et al., 1998; Kyriakidis et al., 1998).

- Infarto agudo de miocardio

Los IECA son efectivos en los pacientes con estas patologías cuando se administran en las primeras 36 horas, después de este episodio los pacientes con insuficiencia cardíaca, los pacientes con altos riesgo de sufrir otro infarto o los diabéticos deben de ser tratados a largo plazo con un IECA (Van de werf et al., 2003).

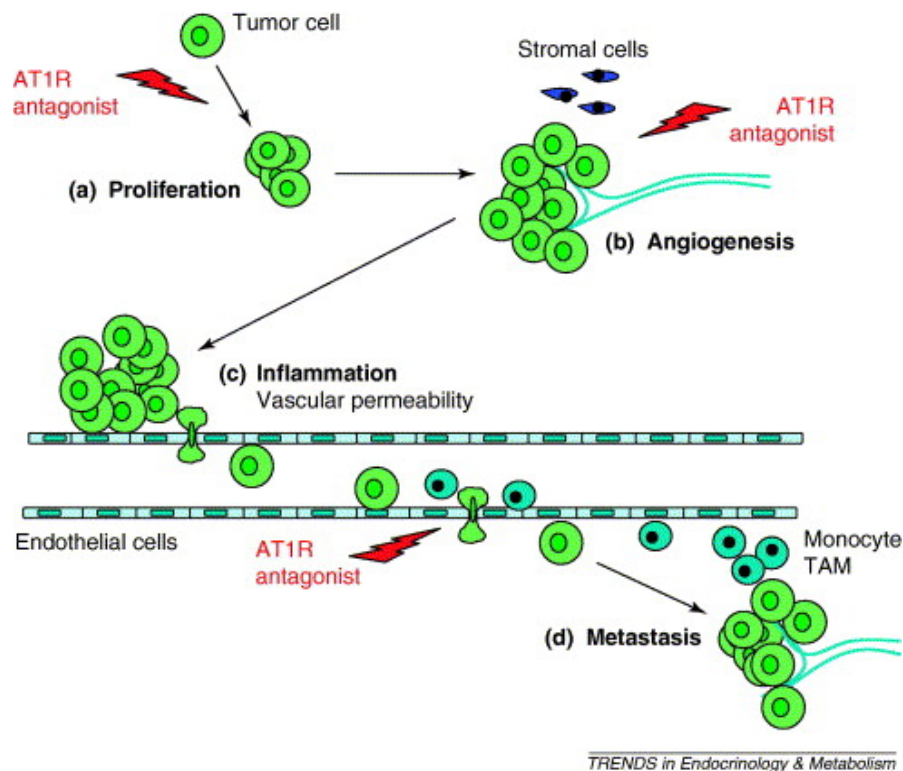
Beneficios de los IECA

- IECA y cáncer:

Hay estudios que ha demostrado la expresión local de componentes del SRAA en células y tejidos cancerosos de cerebro, pulmón y páncreas, así como en carcinomas de mama, próstata, piel y cuello uterino (Deshayes y Nahmias., 2005).

Los IECA tienen efectos beneficiosos sobre diversos efectos del cáncer, incluida la progresión tumoral, la vascularización y la metástasis (Figura 9), debido a que los receptores angiotensina II, principalmente del subtipo AT₁, se expresan en las células tumorales y endoteliales, y se regulan al alza en muchos tejidos cancerosos. Los AT₁ también se expresan en sitios inflamatorios y aumentan los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular, lo que sugiere un papel para angiotensina II en la permeabilidad vascular y la infiltración celular, además de su papel en la angiogénesis (Deshayes y Nahmias., 2005)

Figura 9. Representación esquemática de varios pasos de la progresión del cáncer que potencialmente implican a la Angiotensina II (Deshayes y Nahmias., 2005).



A nivel de la proliferación celular se ha establecido que el receptor tipo I de angiotensina II induce la proliferación en una serie de células humanas entre ellas las células cancerosas (Uemura et al., 2003; Fujimoto et al., 2001; Greco et al., 2003) al activar varias cascadas intracelulares de proteínas quinasas asociadas con la estimulación de factor de crecimiento, esto es especialmente relevante en el caso del cáncer porque la amplificación del factor de crecimiento endoteliales se asocia con frecuencia a la progresión tumoral (Deshayes y Nahmias., 2005).

A nivel de angiogénesis, el receptor tipo I de angiotensina II, tiene efectos proangiogénicos, estos efectos se deben a la regulación positiva del factor de crecimiento endotelial que actúa sobre las células de forma paracrina-autocrina (Deshayes y Nahmias., 2005). Por otro lado, el receptor tipo I de angiotensina II, aumenta la expresión del receptor de factor de crecimiento y de angipoyetina-2, que es un determinante principal de la angiogénesis (Imanishi et al., 2004).

- IECA y mortalidad

Los IECA reducen la mortalidad por todas las causas en un 13%, y en 17% las muertes por problemas cardiovasculares (Cheng et al., 2014). Los efectos cardioprotectores pueden deberse a la acción de la bradiquinina (Sarnak et al., 2003; Strippoli et al., 2004; Matchar et al., 2008; Hsu et al., 2014). En el caso de los pacientes con enfermedad renal grave se ha demostrado que el uso concomitante de IECA y ARA II han disminuido la mortalidad por esta patología (Molnar et al., 2014; Heinze et al., 2006).

Justificación

Como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población, se está produciendo un aumento en la prevalencia de la hipertensión arterial, por esta razón, los IECA son unos de los cinco tipos de medicamentos que se esperan que sean más usados en el mundo en el 2023 (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2019), estos fármacos han mejorado el tratamiento de diversas enfermedades, tales como la hipertensión arterial, nefropatía diabética o la insuficiencia cardíaca (Chobanian et al., 2003). Una de las principales causas de la interrupción del tratamiento por IECA es la aparición de tos y/o edema angioneurótico (Sato y Fukuda, 2015; Bezalel et al., 2015).

Existen numerosos estudios sobre la tos asociada al tratamiento con IECA (Israili y Dallas, 1992, Bangalore et al., 2010), mostrándose una incidencia de este evento de entre el 3.9% y el 35% en función de diversos factores. Sin embargo, aún no es perfectamente conocido el mecanismo de acción por el que se desencadena esta reacción adversa.

Por otro lado, el edema angioneurótico es una reacción adversa grave que puede provocar incluso la muerte (Gilbert y Byard, 2019), la incidencia de este evento asociado a la toma del IECA, se encuadra entre el 0.1% y el 0.5% en estudios anteriores (Makani et al., 2012; Weber y Messerli, 2008), no obstante, su mecanismo de acción no es perfectamente conocido con anterioridad.

Con todas las circunstancias analizadas, se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar los factores de riesgo y protección de las reacciones adversas de los IECA, así como mejorar el diagnóstico de la tos provocada por este tratamiento con el fin de facilitar el tratamiento de la hipertensión arterial y descartar otras posibles enfermedades que concurran con tos improductiva.

Por todo ello, el propósito del presente trabajo es seleccionar los factores de riesgo y protección de la tos y el edema angioneurótico asociado al tratamiento por IECA y determinar los días necesarios para la desaparición de la tos provocada por este tratamiento, tras la interrupción del mismo.

Hipótesis

La proporción de afectados por efectos adversos de los IECA es mayor en una consulta hospitalaria, de la descrita en la ficha técnica de estos fármacos.

La duración de la tos por IECA tras la interrupción del tratamiento es menor a una semana.

Objetivos

Principal:

Determinar si la tos, el efecto secundario más frecuente de los IECA, desaparece antes de una semana tras suspender su tratamiento.

Secundarios:

1.- Determinar la proporción de pacientes afectados por tos y edema angioneurótico con el uso de estos fármacos.

2.- Describir el perfil de los pacientes con efectos y sin efectos secundarios con el uso de IECA.

3.- Determinar la influencia de otros fármacos en la aparición o protección de la tos en pacientes tratados con IECA.

Metodología

1. Marco general de la Investigación:

El presente trabajo trata sobre uno de los medicamentos más prescritos a nivel mundial, en concreto sobre cómo afecta las reacciones adversas a una cohorte de pacientes con hipertensión severa en relación con el tratamiento y otras patologías concomitantes que puedan ser factores predisponentes para la aparición de estas reacciones.

Este trabajo se encuadra dentro de un macro-proyecto realizado por la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital Virgen de Valme, sobre el estudio genético y fenotipo del síndrome metabólico.

2. Características generales

2.1. Ámbito y duración del estudio

El estudio se ha realizado en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular de un Hospital de tercer nivel: el Hospital Universitario Virgen de Valme, en Sevilla, que es un centro público del Servicio Andaluz de Salud, organismo de gestión sanitaria de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Como Hospital de máximo nivel de prestaciones, cuenta con la cartera de servicios más amplia para una población básica asignada de 450.000 habitantes en el área sur de la provincia de Sevilla.

Dispone de 600 camas. Un total de 4000 personas conforma la plantilla actual. Su presupuesto anual asciende a los 125 millones de euros.

El estudio ha sido llevado a cabo con datos de pacientes anonimizados entre el 1 de enero del 2000 y el 1 de enero del 2015.

2.2. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, retrospectivo con carácter longitudinal, en el que se analizó la población mayor de 18 años con hipertensión arterial, sus características clínicas, analíticas y de medicación concomitante.

A continuación, se enuncian las fuentes de donde se obtuvo la información para la realización del estudio.

2.3. Fuentes de información

Las fuentes de información seleccionadas para escoger posteriormente las variables de estudio fueron:

- Historia clínica electrónica
- Receta XXI del Sistema Andaluz de Salud
- Ficha electrónica del paciente en la consulta

2.4. Población de estudio

Población elegible: pacientes tratados con IECA en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital Universitario Virgen de Valme.

2.4.1. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años, que presente hipertensión arteria y que tengan recetado un IECA. Previamente el paciente firmó el consentimiento informado para la participación en el estudio.

Quedan excluidos del estudio los pacientes diagnosticados con anterioridad con alguna de las siguientes enfermedades, que por su naturaleza pueden presentar síntomas que provoquen mayor dificultad en el diagnóstico de la tos:

- Enfermedad del Reflujo GastroEsófágico (ERGE).
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Asma.

2.5. Variables del estudio.

Las variables recogidas para poder realizar el análisis, las dividimos en variables demográficas del paciente, variables clínicas, variables analíticas y variables farmacológicas.

2.5.1. Variables demográficas:

- Sexo del paciente: fue recogido de la historia clínica electrónica.
- Edad: obtenida a partir de la fecha de nacimiento del paciente y expresada en años, este dato se obtuvo de la historia clínica electrónica del paciente.
- Hábitos de alcoholismo: expresado en gramos de alcohol por día, este dato se extrae de la ficha electrónica del paciente en la consulta.
- Hábitos de tabaquismo: expresado en número de cigarrillos/día, este dato se extrae de la ficha electrónica del paciente en la consulta.

2.5.2. Variables clínicas:

Las variables clínicas fueron realizadas antes del cambio del tratamiento y, se obtuvieron de la Historia clínica y de la ficha electrónica del paciente, escogiendo para el estudio las siguientes.

- Arteriopatía periférica.
- Accidente CerebroVascular (ACV) o Accidente Isquémico Transitorio (TIA)
- Angioedema
- Angina de pecho
- Cáncer

- Infarto de miocardio
- Diabetes mellitus 2
- Gota
- Dislipidemias
- Hipotiroidismo
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Insuficiencia renal
- Nefropatía
- SAOS
- Síndrome metabólico
- Tos
- Obesidad

2.5.3. Variables analíticas:

La información con respecto a las variables analíticas fue cogida del historial clínico electrónico, escogiendo para el estudio las siguientes variables:

- Índice de Masa Corporal (IMC) peso (Kg)/talla (m²).
- Niveles de Lipoproteína de alta densidad (HDL) (mg/dl), considerando anormal valores menores a 35 mg/dl en hombres y 40 mg/dl en mujeres.
- Niveles Lipoproteína de baja densidad (LDL) (mg/dl), considerando alto, valores por encima 150 mg/dl.
- Niveles de colesterolemia (mg/dl), considerando alto, valores por encima 240 mg/dl.
- Niveles de trigliceridemia (mg/dl), considerando alto, valores superiores a 200 mg/dl.
- Calcemia (mg/dl) considerando valores normales, entre 8.5 mg/dl y 10.5 mg/dl.
- Potasemia (mEq/l) considerando valores normales, entre 3.5 mEq/l y 5.3 mEq/l.
- Natremia (mEq/l) considerando valores normales, entre 135 mEq/ y 145mEq/l.
- Glucemia (mg/dl), considerando valores normales, entre 71mg/dl y 100 mg/dl.

- Creatinina en sangre (mg/dl) considerando valores normales en hombres, entre 0.7 mg/dl y 1.3 mg/dl, y en mujeres, entre 0.6 mg/dl y 1.1 mg/dl.
- Microalbuminuria (mg/24hs) considerando valores optimos, los menores a 30 mg/24hs.
- Niveles de presión arterial (mm Hg).
- Uricemia (mg/dl), considerando valores normales, entre 3.4 mg/dl y 7 mg/dl en hombres, y entre 2.4 mg/dl y 6 mg/dl en mujeres.

2.5.4. Variables farmacológicas

Las variables farmacológicas, obtenidas de la receta XXI del Sistema Andaluz de Salud, incluían el número y tipo de fármacos que tomaba el paciente para tratar la hipertensión arterial y las dislipidemias recogiendo los siguientes tipos:

- IECA
- β -bloqueante
- Antagonista del calcio
- Diurético tiazídico
- Diurético del asa
- α -bloqueante
- Estatinas

Por último, en los pacientes en los que apareció una reacción adversa relacionada con los IECA, se le anotó los días en los que tardó en desaparecer dicho síntoma, tras la interrupción del tratamiento, en la ficha electrónica del paciente en la consulta.

2.6. Tamaño de muestra

Con objeto de identificar factores predictores independientes de tos en una población de pacientes tratados con IECA, se realizará un análisis multivariante de regresión logística binaria considerando como posibles características predictoras de la tos como

edad, sexo, SAOS, previo, previo infarto de miocardio, previo CVA/TIA, fumador, diabetes mellitus, IMC, dislipidemias, microalbuminuria, o el uso de otros fármacos como tiazidas, diuréticos del asa, β -bloqueante, antagonistas del calcio o estatinas. Cada una de ellas deberá aportar al menos 10 eventos al estudio en base a la regla de Freeman (Hosmer y Lemeshow, 2000), por lo que resultará necesario estudiar a un mínimo de 320 pacientes en dicha población, 160 con tos y otros 160 sin tos.

3. Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica, desde septiembre de 2017, en base a datos en Scopus, Pubmed y WOS, sin límite de fecha para identificar artículos que describieran reacciones adversas de los IECA y factores predisponentes para la aparición de las mismas. La estrategia de búsqueda fue la que se muestra en la siguiente tabla:

Estrategia de búsqueda en Pubmed, Scopus y WOS
cough ACEI, angioedema ACEI, cough ACEI genetics, cough ACEI smoke, cough ACEI Asian, cough ACEI women, cough ACEI OSA, cough ACEI thiazide, cough ACEI bradykinin, cough ACEI statins, cough ACEI, ACEI benefits, angioedema ACEI genetics, angioedema ACEI Asian y angioedema ACEI women, cough and hypertension.

4. Desarrollo del estudio e intervención.

Los sujetos que aceptaron ser incluidos en el estudio previo consentimiento informado, se les realizó una anamnesis exhaustiva en la primera consulta en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular, completando el siguiente protocolo:

- Se realizó un análisis de sangre a todos los pacientes para determinar el perfil lipídico, los iones y otros parámetros analíticos.
- El diagnóstico de la hipertensión arterial se realizó siguiendo los criterios de la ESH (Williams et al., 2018):

- Los pacientes se sentaron cómodamente en un ambiente tranquilo durante 5 minutos antes de comenzar la medición de la presión arterial.
- Se registraron tres mediciones de la presión arterial separadas por un tiempo de 1 a 2 minutos, la presión sanguínea anotada es el promedio de las dos últimas medidas de presión arterial.
- Al 80% de los pacientes se le realizó una Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) durante 24 horas, este dispositivo registró la presión arterial en intervalos de 30 minutos, este método se utilizó debido a que los valores de MAPA, suelen ser más bajos que los valores tomados en la consulta hospitalaria, además, se ha demostrado en estudios que el MAPA (Figura 10) es mejor predictor para detectar daño en el órgano diana que la medición hecha en la consulta hospitalaria y para la predicción de eventos mórbidos o fatales (Sega et al., 2005; Banegas et al., 2018). Se consideró hipertenso, siguiendo los criterios de la ESH (Williams et al., 2018), a los pacientes con más de 130/80 mm Hg durante 24 horas, mayor de 135/85 mm Hg para el promedio diurno, o mayor de 120/70 mm Hg para el promedio nocturno, o aquel que tuvo más de 140/90 mm Hg, en 3 mediciones separadas al menos por una semana.

Figura 10. Imagen de un paciente usando un MAPA



- A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma. Los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial grado 2 o 3 se les realizó también una ecocardiografía.
- Los fármacos relacionados con el tratamiento de la hipertensión arterial fueron anotados en todos los pacientes.
- Se les realizó una radiografía de tórax a todos los pacientes.
- Los hábitos de vida de todos los pacientes fueron anotados preguntándole sobre si es bebedor y que cantidad de alcohol toma el día en caso de serlo y sobre si es fumador y cuantos cigarrillos toma al día en caso de serlo.
- En caso de sospecha de pacientes de ERGE, se les realizó una esofagografía con bario, para excluirlo del estudio en caso positivo.
- En los pacientes con sospecha de EPOC, se les realizó a una espirometría y una gasometría, para excluirlo en caso de positivo.
- En caso de sospecha de insuficiencia cardíaca congestiva (grado III-IV de la NYHA), se le realizó un estudio cardiológico pertinente, para en caso de ser positivo, excluirlo del estudio.
- En el caso de pacientes con sospecha de padecer asma, se les realizó una espirometría, para excluirlo en caso de positivo.
- Se hizo un calculo del riesgo cardiovascular siguiendo la guía de Framingham y del riesgo SCORE (Aktas et al., 2004)
- Se pregunto sobre la aparición de una tos seca e improductiva al paciente y sobre la aparición de angioedema.

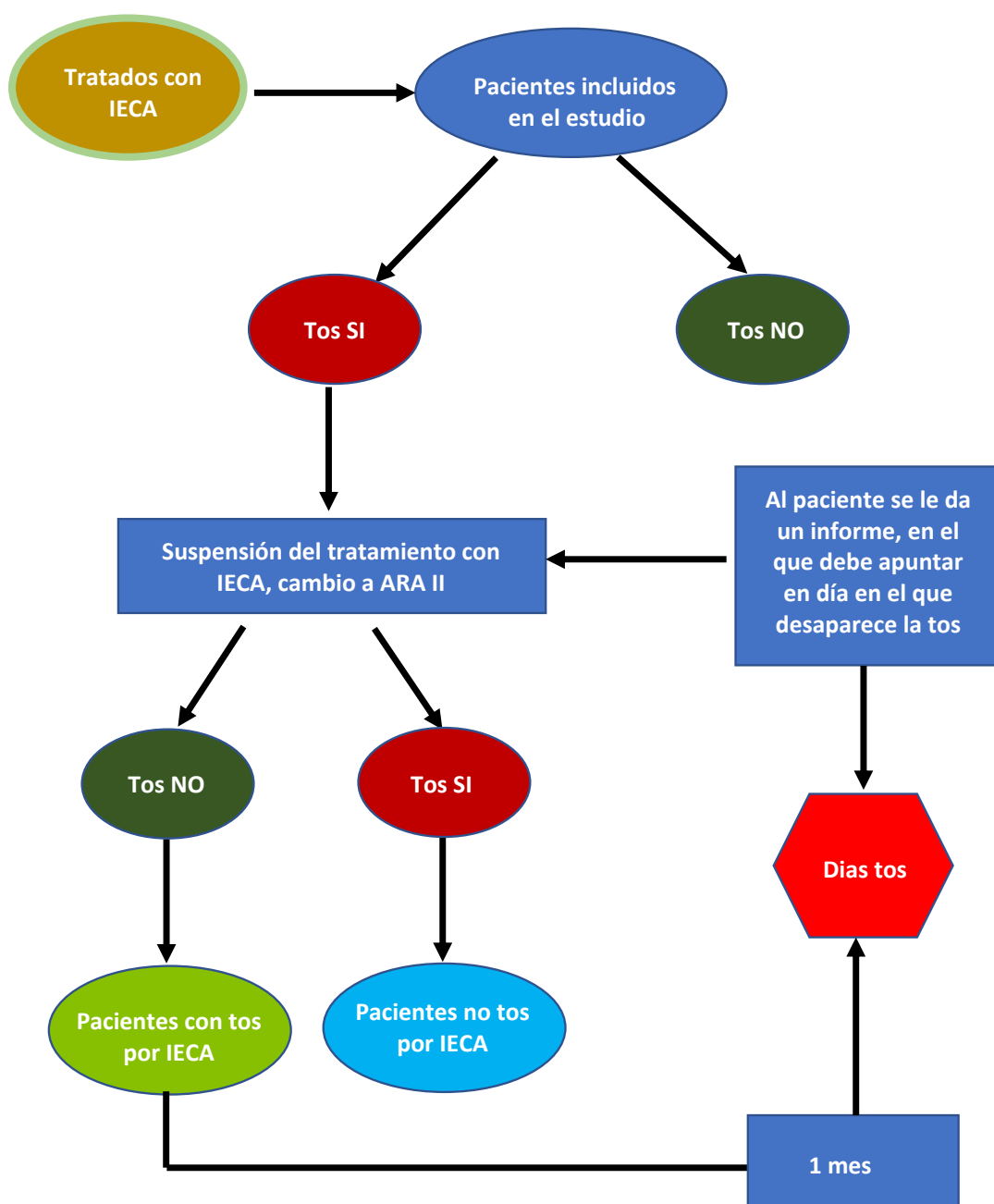
4.1. Protocolo de tratamiento.

Una vez recogidos los datos se diagnosticó a los pacientes con tos provocada por IECA y se les cambió el tratamiento del IECA, por un ARA II, se le pidió al paciente que anotará en el informe médico dado, el día en el que dejo de tener la tos y que trajese ese informe en la siguiente consulta trascurrido 1 mes desde el diagnóstico, para ver la adaptación del paciente al nuevo tratamiento, con toma de la presión arterial (Figura 11).

En el caso de los pacientes diagnosticados con angioedema se les realizó el mismo procedimiento que los pacientes con tos.

En ambos casos, se anotó el tipo de IECA, que usaron y la dosis a la que tenían prescrito el tratamiento con dicho fármaco.

Figura 11. Esquema protocolo de diagnóstico días de tos por IECA.



Todos los pacientes, tras la finalización del estudio inicial, fueron seguidos cada 6 meses, con el fin de evaluar la evolución de la hipertensión arterial con una media de seguimiento de unos 5 años.

Los datos fueron recogidos en el historial clínico electrónico del Hospital Universitario Virgen de Valme, estos datos se recogieron en una base Excel de manera anonimizada.

5. Análisis estadístico

La descripción de las variables cuantitativas se realizará con medias y desviaciones típicas o medianas y cuartiles en caso de asimetría, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para comparar variables cuantitativas entre dos grupos se aplicará la prueba t de Student para dos muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para el caso de más de dos grupos se desarrollará un modelo ANOVA de la varianza o se aplicará la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Las diferencias significativas se cuantifican con intervalos de confianza al 95%. Las asociaciones entre variables cualitativas se estudiarán en base a tablas de contingencia y mediante la aplicación de la prueba Chi-Cuadrado o los métodos de Montecarlo y prueba Exacta. Estas pruebas univariantes se utilizarán también para analizar la comparabilidad inicial entre pacientes tosedores o no. Finalmente, un modelo multivariante de regresión logística binaria tratará de identificar el efecto independiente del sexo, SAOS o tiazida en el desarrollo de la tos con IECA, analizando previamente de manera univariante factores clínicos-demográficos predictivos/confusores de la misma.

El análisis de los datos se realizará con el software estadístico SPSS 25.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

6. Consideraciones éticas y legales

Se declara que en esta investigación no se ha llevado a cabo experimentos con humanos ni con animales, pues se trata de un análisis observacional, como hace constar la

clasificación de la Agencia Española de Medicamento y Producto Sanitario, la cual lo clasifica como “Estudio Post-autorización con otro diseño diferente al prospectivo”.

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nuestra Señora de Valme emitió un dictamen favorable a este estudio “EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DE LOS IECA EN UNA CONSULTA HOSPITALARIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL: TIEMPO DE DESAPARICIÓN DE LA TOS POR IECA, TRAS INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO” siguiendo los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

Por otro lado, se pidió el consentimiento informado firmado a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Dicha solicitud fue responsabilidad del Doctor Antonio Grilo. Atendiendo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos (L.O.P.D), con el fin de proteger los datos de los pacientes, se le identificó a cada uno con un código numérico.

En último lugar se declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este estudio.

7. Financiación

Los medios disponibles en la actualidad son la infraestructura física, informática y de apoyo administrativo de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital Virgen de Valme de Sevilla.

Dadas las características del estudio, se declara que no ha existido financiación específica para la realización del trabajo.

Resultados

1. Descripción de la muestra

1.1. Edad y sexo

La muestra inicial fue de 1110 pacientes, de la cual se excluyeron 9 pacientes por presentar asma, ERGE o EPOC, detectados después de ser incluidos en el estudio previo consentimiento informado.

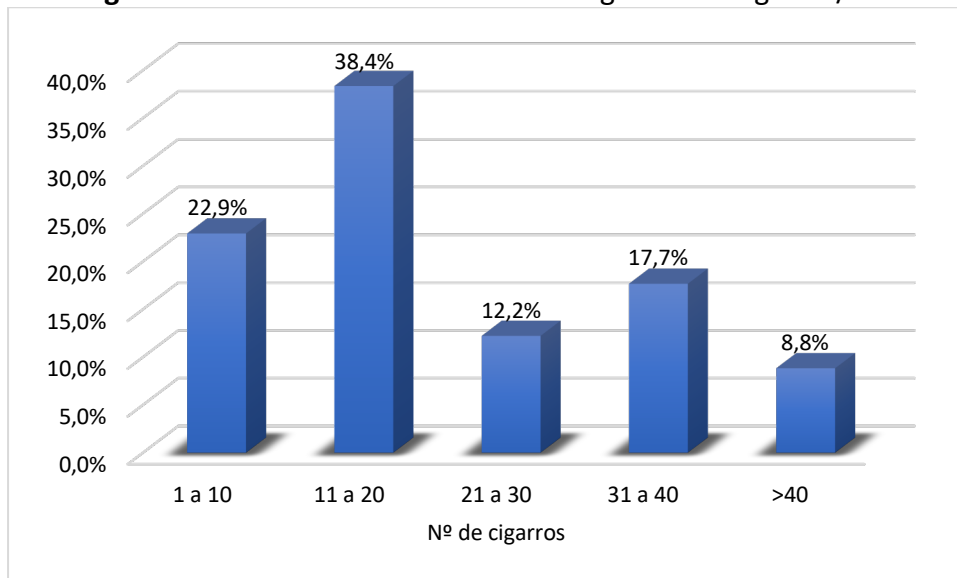
La muestra final para el estudio quedó compuesta por 1101 pacientes, de los cuales el 51% eran hombres y el 49% eran mujeres.

La edad se registró como años cumplidos en la primera consulta en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular. Su distribución fue asimétrica con una mediana de 55 años y un Rango Intercuartílico (RI) de 45-66 años, mínimo de 18 años y máximo de 91 años.

1.2. Hábitos tóxicos

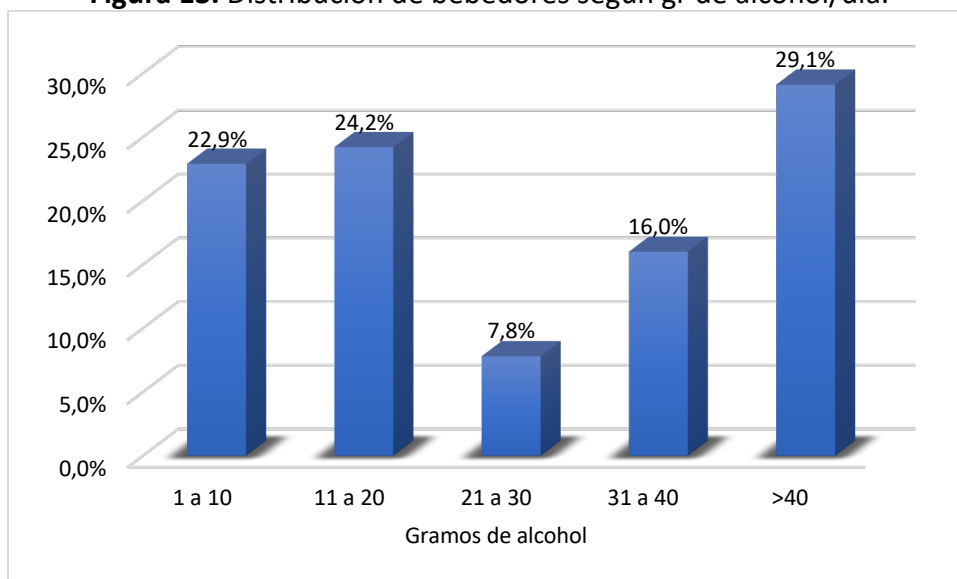
El 48.2% de los pacientes son fumadores que corresponde con 531 pacientes, en la Figura 12 se puede ver la distribución de estos pacientes por número de cigarros que fuman al día. La mediana de número de cigarrillos consumidos por días fue de 20 con unos percentiles de (15;40), un mínimo de 1 cigarro y un máximo de 100 cigarros al día.

Figura 12. Distribución de fumadores según nº de cigarros/día.



El 27.8% (306 pacientes) de los pacientes bebían al menos una bebida alcohólica al día, en la Figura 13 se muestra la distribución de estos pacientes según la cantidad de alcohol que toman al día. La mediana fue de 30 con un RI de 15-60 gr de alcohol al día, un mínimo de 5 gr y un máximo de 210 gr de alcohol al día.

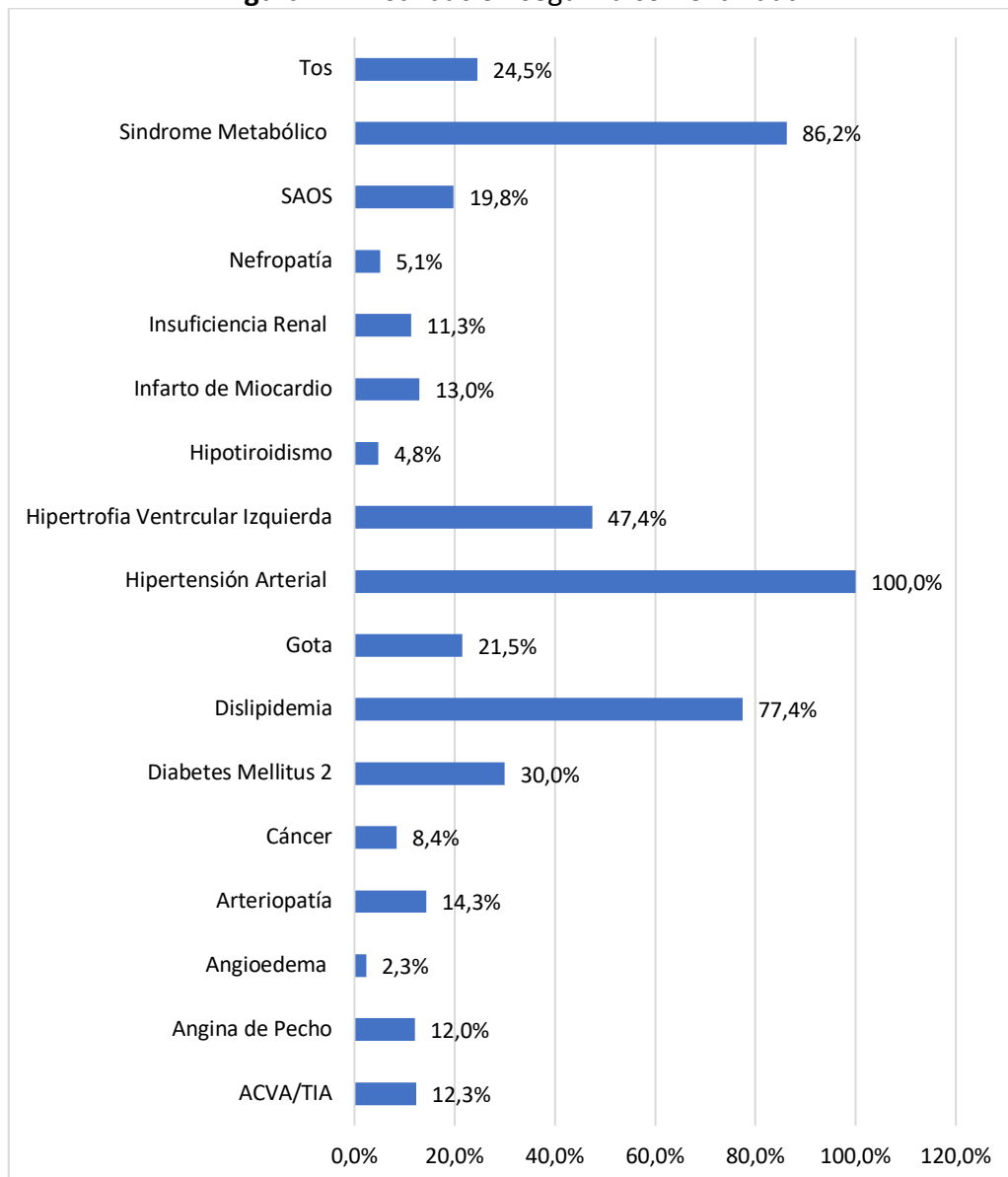
Figura 13. Distribución de bebedores según gr de alcohol/día.



1.3. Variables clínicas

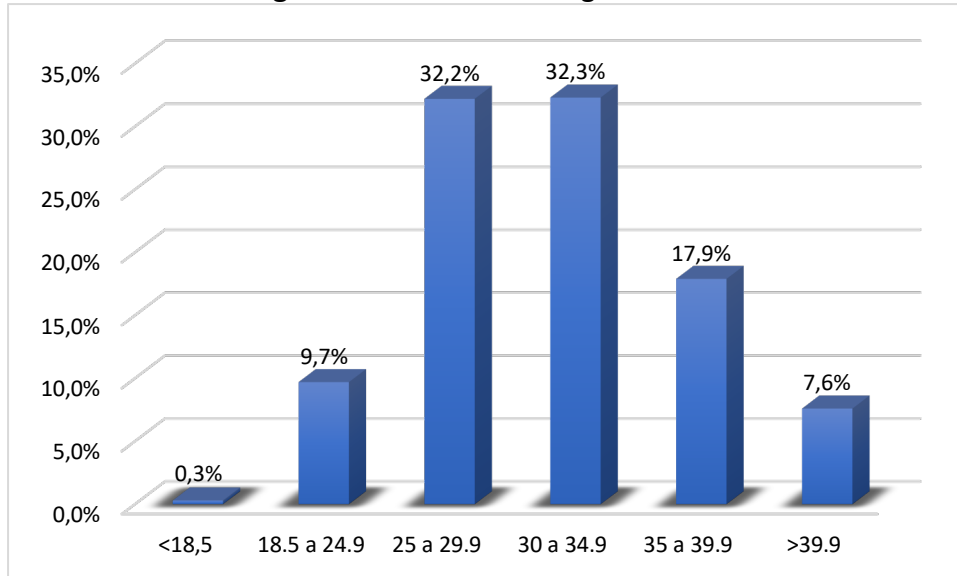
Además de la hipertensión arterial la cohorte de pacientes presentaba una serie de enfermedades concomitantes (Figura 14). Las enfermedades concomitantes más frecuentes en nuestra cohorte de pacientes fueron la dislipidemia, el síndrome metabólico y la hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 14. Distribución según la comorbilidad.



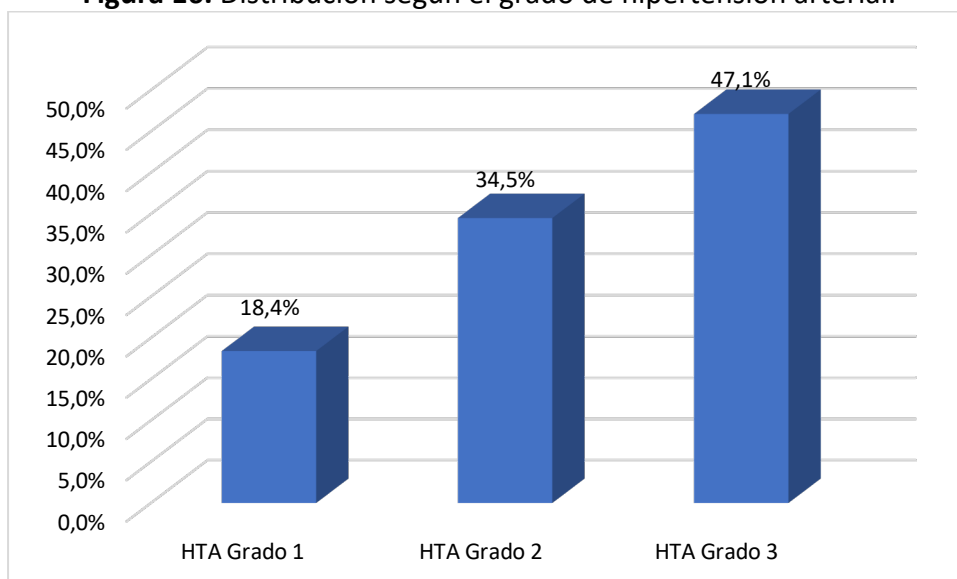
La obesidad fue definida en base al criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con un IMC igual o superior a 30. El 57.8% de nuestra cohorte era obesa y la distribución según IMC aparece en la Figura 15.

Figura 15. Distribución según el IMC.



Por último, se analizó los niveles de presión arterial para ver el grado de hipertensión de los pacientes al llegar a la consulta, los niveles de presión arterial sistólica tuvieron una mediana de 195 mm Hg, con un RI de 177-220 mm Hg, con un mínimo de 130 mm Hg y un máximo de 290 mm Hg. En el caso de la presión arterial diastólica, presentó una mediana de 110 mm Hg, con un RI de 100-120 mm Hg, un mínimo de 60 mm Hg y un máximo de 190 mm Hg. En la Figura 16 se puede apreciar la distribución de la población según el grado de hipertensión marcado por la ESH (Williams et al., 2018).

Figura 16. Distribución según el grado de hipertensión arterial.



1.4. Variables analíticas

A todos los pacientes se le realizó medidas antropométricas, con el fin de determinar los siguientes valores; el IMC tuvo una mediana de 30.8 con un RI 27.6-35.0, un mínimo de 13,8 y un máximo de 60.2, la distribución de los pacientes por IMC se puede ver en la Figura 16, además se realizó un análisis de sangre para obtener los siguientes valores.

En el caso de la concentración de HDL tuvo una mediana de 50 mg/dl con un RI de 43-61 mg/dl, un mínimo de 24 mg/dl y un máximo de 247 mg/dl, la distribución de la cohorte se puede en la Figura 17. La mediana de LDL fue de 127 mg/dl con un RI de 102.0-151.5 mg/dl, con un mínimo de 30 mg/dl y un máximo de 308 mg/dl, la distribución de los pacientes según este valor se puede ver en la Figura 18. En el caso de la colesterolemia la mediana fue de 209 mg/dl, con un RI de 238-181 mg/dl, un mínimo de 102 mg/dl y un máximo de 421 mg/dl, la distribución de colesterolemia se muestra en la Figura 19. La trigliceridemia tuvo una mediana de 129 mg/dl, con un RI de 92.0-181.5 mg/dl, un mínimo de 25 mg/dl y un máximo de 999 mg/dl, la distribución de los pacientes según los valores de trigliceridemia se muestra en la Figura 20.

Figura 17. Distribución según la concentración de HDL

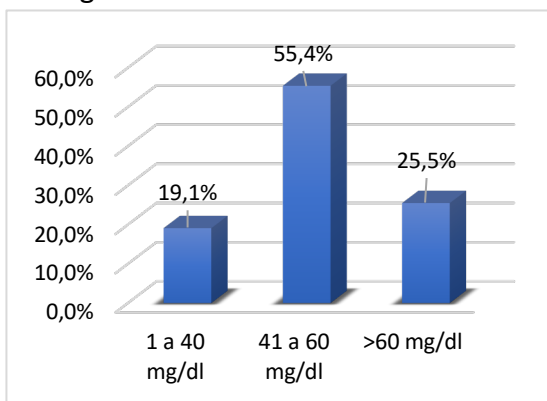


Figura 18. Distribución según la concentración de LDL

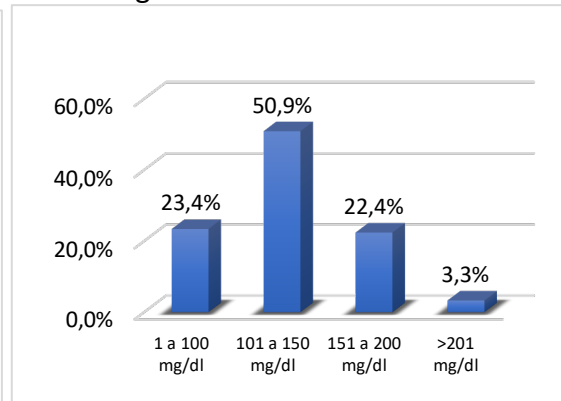


Figura 19. Distribución según la colesterolemia.

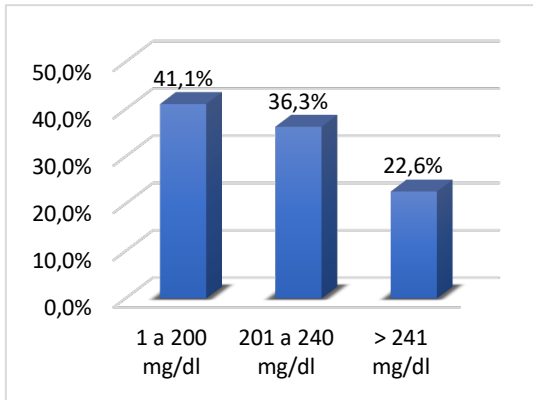
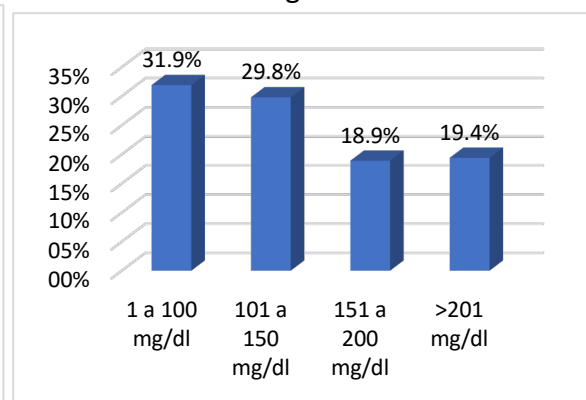


Figura 20. Distribución según la trigliceridemia.



Se realizó un análisis de electrolitos en sangre mostrando una mediana de calcemia de 9.7 mg/dl, con un RI de 9.4-10.0 mg/dl, un mínimo de 7.5 mg/dl y un máximo de 12.5 mg/dl, la distribución de la población según la calcemia se puede apreciar en la Figura 21. En el caso de la potasemia, se obtuvo una mediana de concentración de 4.5 mEq/l, con un RI de 4.2-4.8 mEq/l, un mínimo de 3 mEq/l y un máximo de 6.6 mEq/l, la distribución de la población según la potasemia se muestra en la Figura 22. La natremia presentó una mediana de 141 mEq/l, con un RI de 140-143 mEq/l, un mínimo de 129 mEq/l y un máximo de 149 mEq/l, la distribución de la población según la natremia se puede apreciar en la Figura 23.

Figura 21. Distribución según la calcemia.

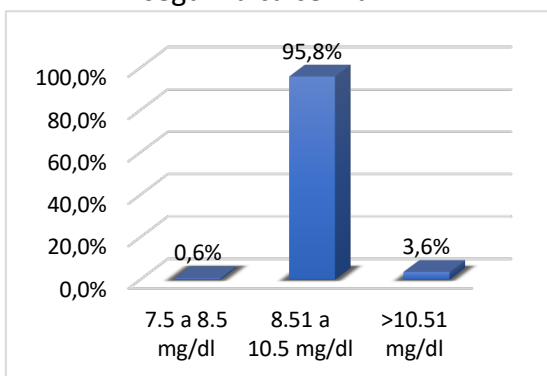


Figura 22. Distribución según la potasemia.

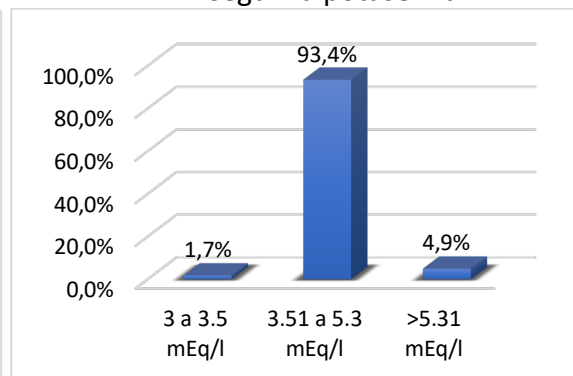
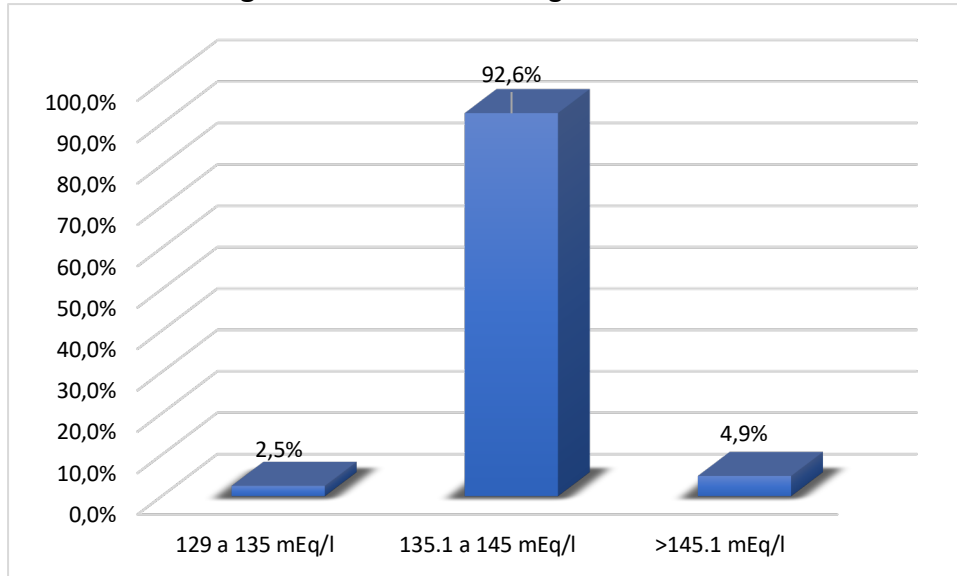
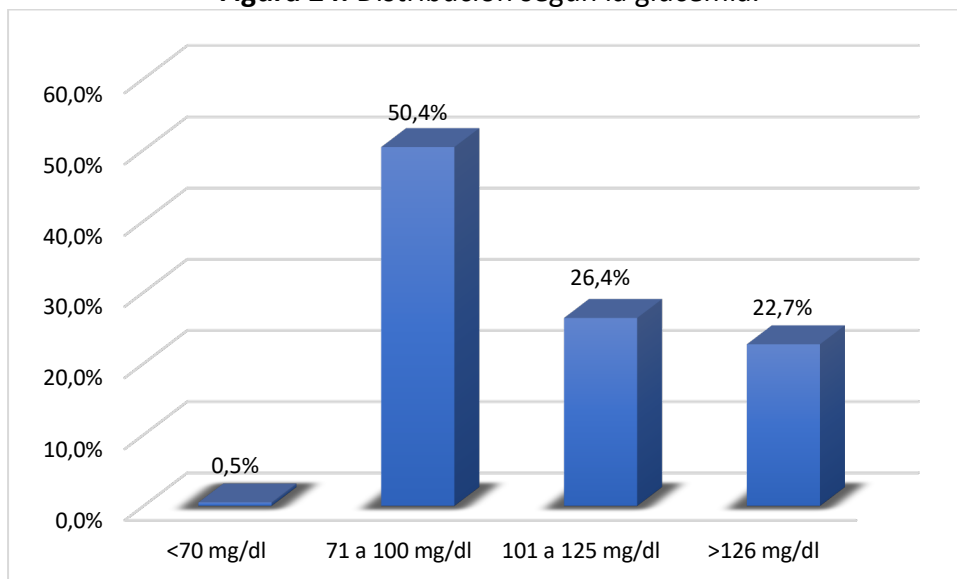


Figura 23. Distribución según la natremia.



En el caso de la glucemia la mediana de niveles fue de 100 mg/dl, con un RI de 80-121 mg/dl, un mínimo de 63 mg/dl y un máximo de 432 mg/dl, la distribución de nuestra cohorte según la glucemia se puede apreciar en la Figura 24.

Figura 24. Distribución según la glucemia.



También se midieron otros valores relacionados con la función renal, como la concentración de creatinina en sangre que tuvo una mediana de concentración de 0.9 mg/dl, con un RI de 0.8-1.1 mg/dl, con un mínimo de 0.4 mg/dl y un máximo de 4.7 mg/dl, en la Figura 25 se puede ver la distribución de este valor en la población. Otro valor relacionado con la función renal fue la microalbuminuria que presentó una

mediana de concentración de 10.6 mg/24hs, con un RI de 0.1-31.7 mg/24hs, con un mínimo de 0.1 mg/24hs y un máximo de 6832 mg/24hs, en la Figura 26 se puede apreciar la distribución según este valor. Por otro lado, se analizó la uricemia, mostrando una mediana de 6 mg/dl, con un RI de 4.8-7.3 mg/dl, con un mínimo de 0.4 mg/dl y un máximo de 14 mg/dl, la distribución de nuestra cohorte según este valor se puede ver en la Figura 27.

Figura 25. Distribución según los valores de creatinina en sangre.

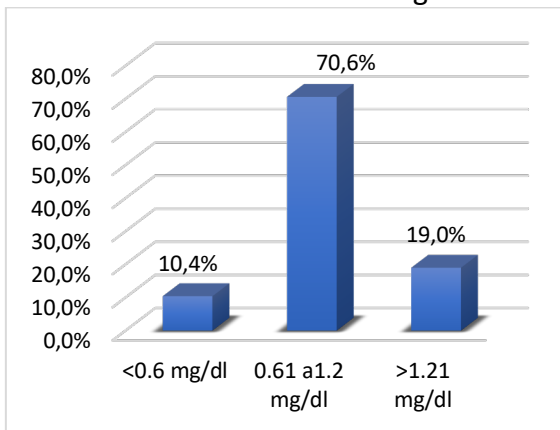


Figura 26. Distribución según los valores de microalbuminuria.

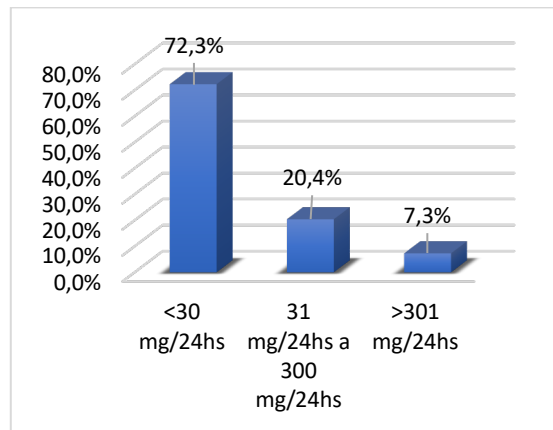
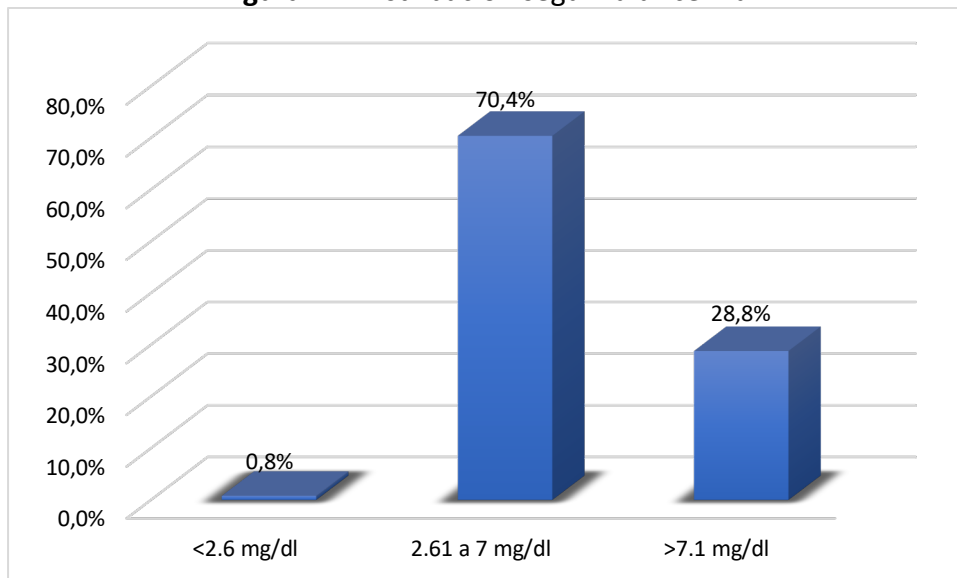


Figura 27. Distribución según la uricemia.



1.5. Variables Farmacológicas

Se anotó el tratamiento farmacológico para el tratamiento de la hipertensión arterial de todos los pacientes (Figura 28), todos ellos tomaban IECA. Además, se midió el número

de medicamentos que tomaba cada paciente obteniéndose una distribución que se puede apreciar en la Figura 29.

Figura 28. Distribución según el tipo de fármaco.

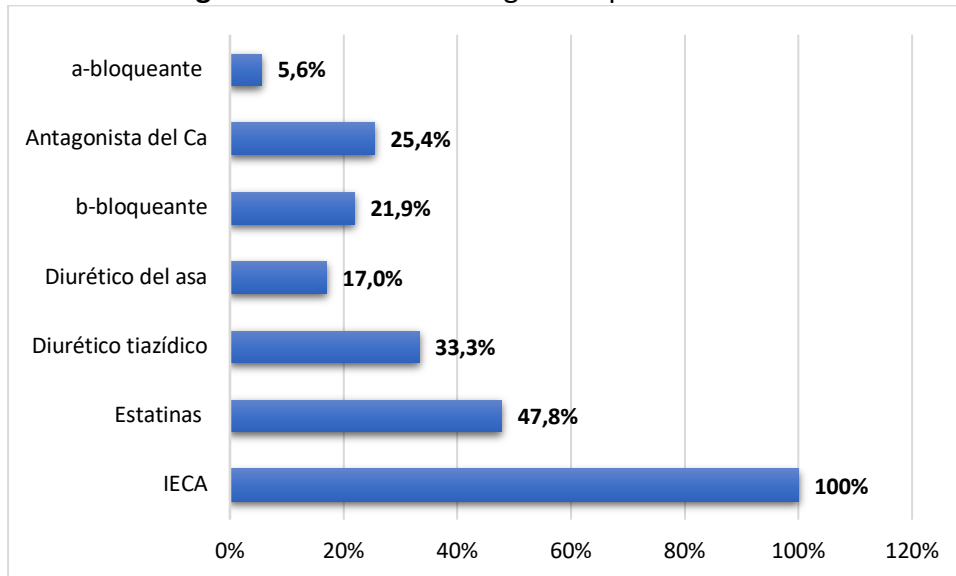
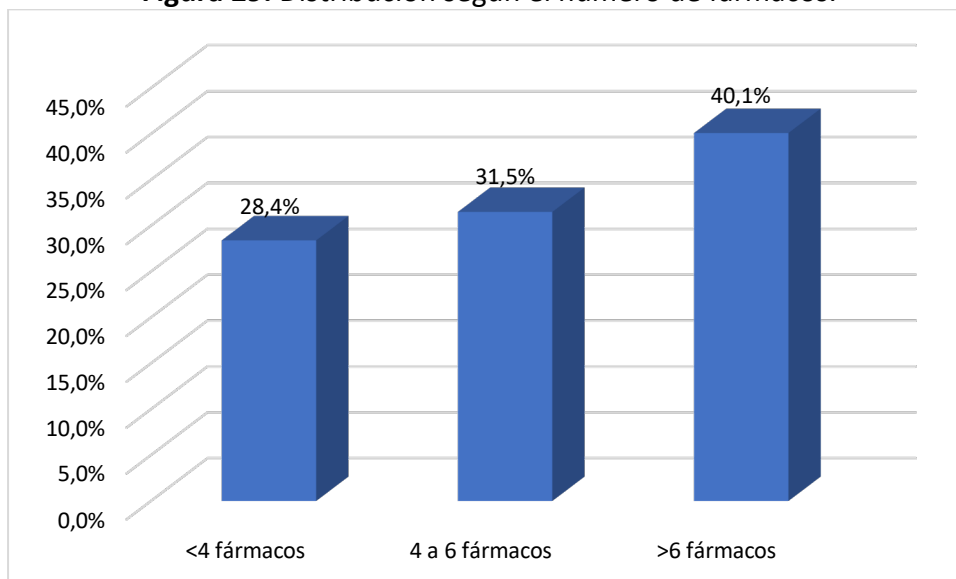


Figura 29. Distribución según el número de fármacos.



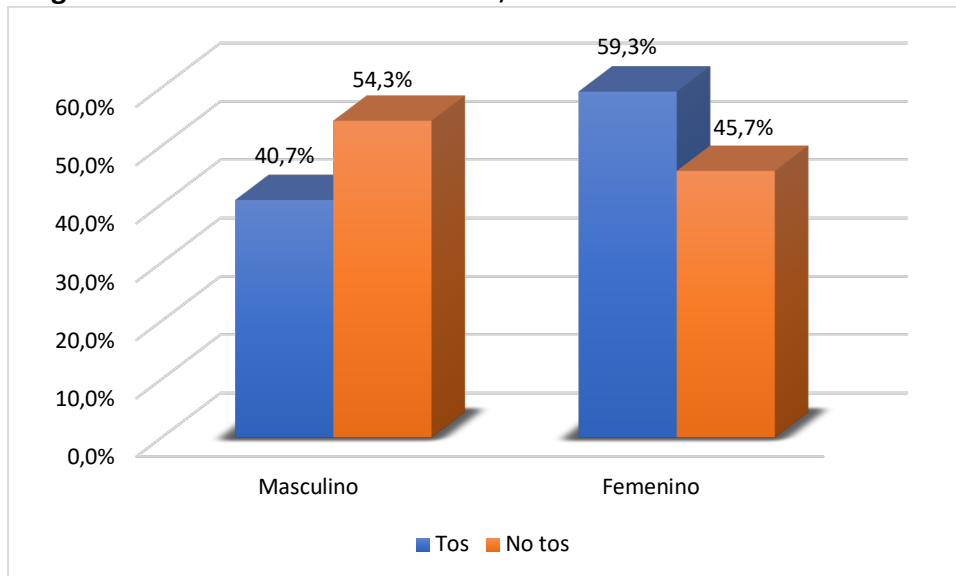
2. Descripción parcial

2.1. Tos por IECA

2.1.1. Edad y sexo

De la muestra inicial de 1101 pacientes, 270 pacientes fueron diagnosticados con tos por IECA, que corresponde con el 24.5% de nuestra cohorte, el resto 831 pacientes no tuvieron esta reacción adversa. La distribución por sexo según tosedores o no tosedores se puede ver en la Figura 30.

Figura 30. Distribución de tosedores/no tosedores en función del sexo.



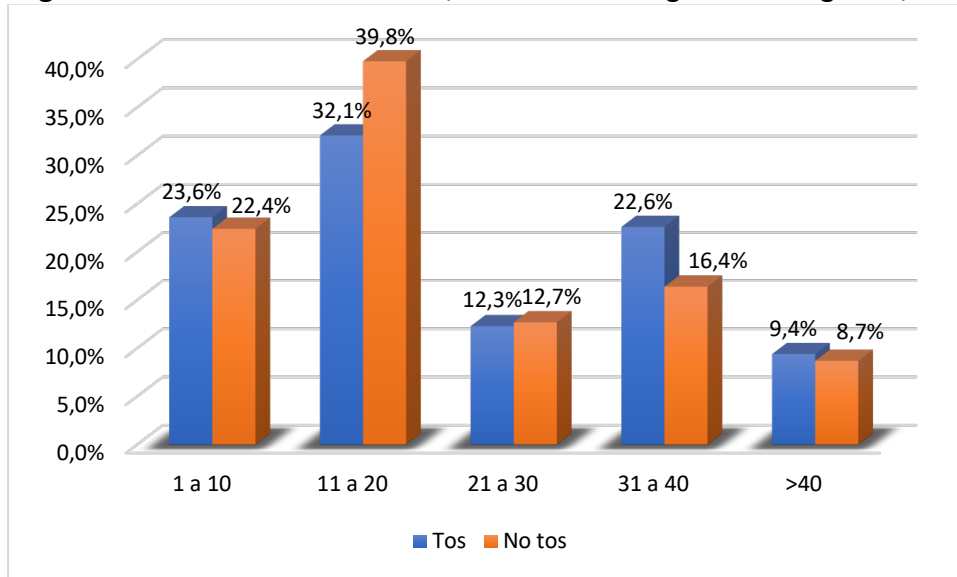
La edad de los pacientes diagnosticados con tos tuvo una mediana de 56.5 años, con un RI de 45.7-66 años, un mínimo de 18 años y un máximo de 89 años. Los pacientes que no presentaron tos tuvieron una mediana de 55 años, con un RI de 45-66 años, un mínimo de 18 años y un máximo de 91 años.

2.1.2. Hábitos tóxicos

El 39.3% (106 pacientes) de los pacientes diagnosticados con tos eran fumadores, frente al 51.1% (425 pacientes) de los pacientes sin tos que eran fumadores. En la Figura 31 se

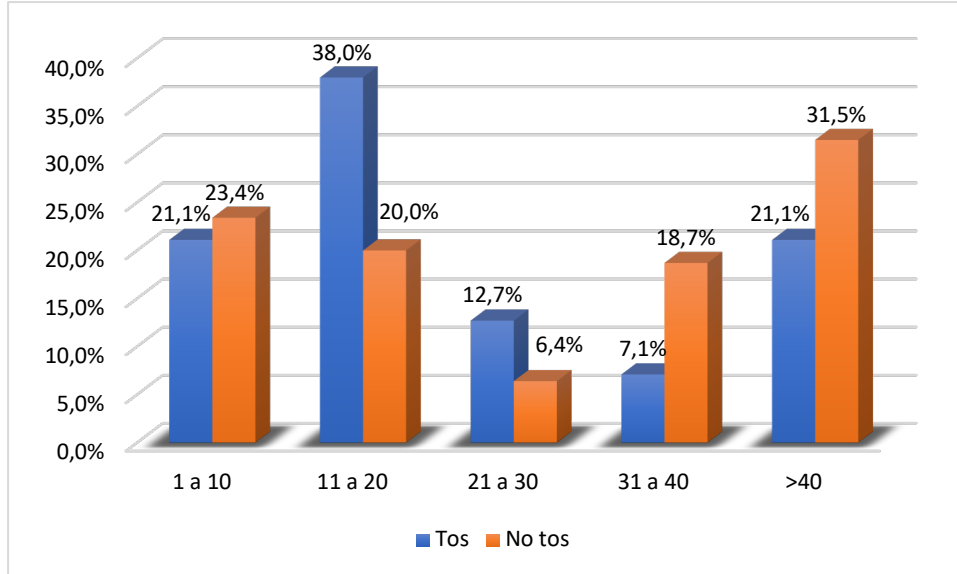
puede ver la distribución de tosedores y no tosedores según el número de cigarros. La mediana de números de cigarros al día de los pacientes diagnosticados con tos por IECA fue de 20 cigarros, con un RI 15-35 cigarro, un mínimo de 1 cigarro, y un máximo de 100 cigarros, en el caso de los pacientes no tosedores la mediana fue de 20 cigarros, con un RI de 15-40 cigarros, un mínimo de 2 cigarros y un máximo de 80 cigarros.

Figura 31. Distribución tosedores/no tosedores según nº de cigarros/día.



El 26.3% (71 pacientes) de los pacientes diagnosticados con tos eran bebedores, frente al 28,3% (235 pacientes) de los pacientes sin tos que eran bebedores. En la Figura 32 se puede apreciar a la distribución de tosedores y no tosedores según los gramos del alcohol que tomaban al día. La mediana de alcohol/día en el caso de los tosedores fue de 20 gr, con un RI de 15-40 gr, un mínimo de 8 gr y un máximo de 200 gr, en el caso de los pacientes no tosedores la mediana fue de 36 gr con un RI de 15-60 gr, un mínimo de 5 gr y un máximo de 210 gr.

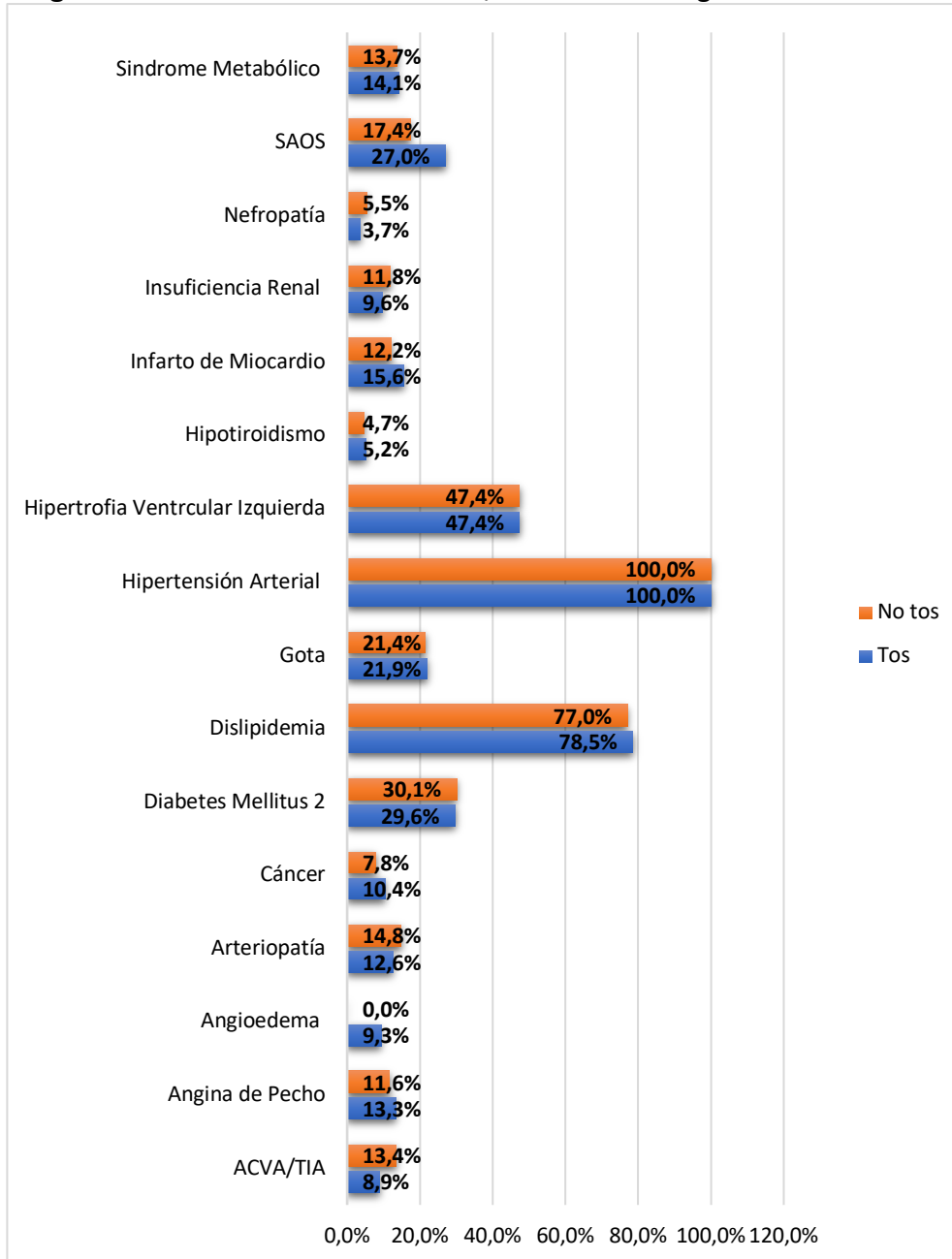
Figura 32. Distribución tosedores/no tosedores según nº gr de alcohol/día.



2.1.3. Variables clínicas

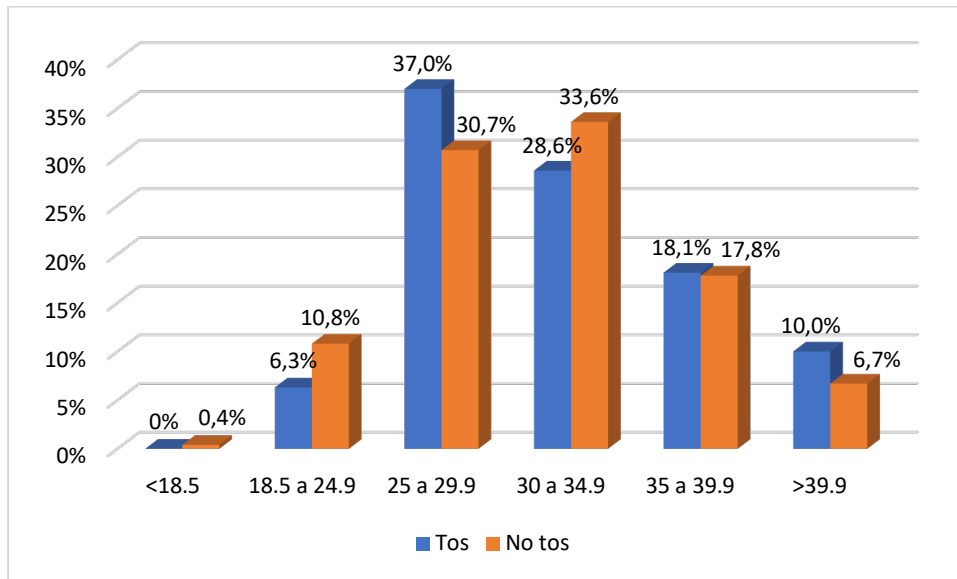
En el caso de los pacientes diagnosticados con tos por IECA, las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes mellitus 2 y SAOS, estas misma fueron las más frecuentes en los pacientes sin tos, apreciándose mayor diferencia a la incidencia del SAOS entre los dos grupos. En la Figura 33, se puede apreciar la distribución de tosedores y no tosedores según las enfermedades.

Figura 33. Distribución de tosedores/no tosedores según la comorbilidad.



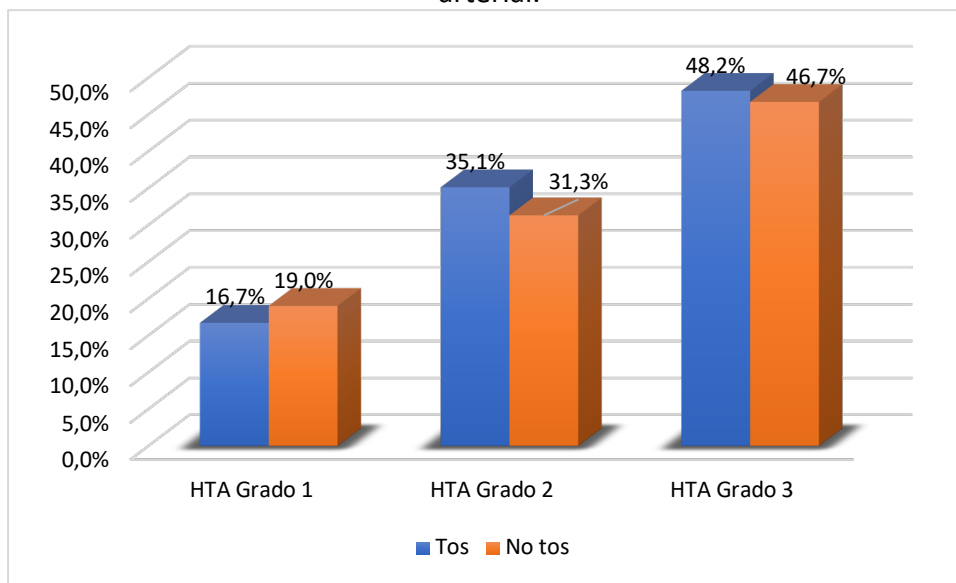
Se usó el IMC para calcular los pacientes con obesidad en tosedores y no tosedores, se consideraron obesos, los pacientes con un IMC superior a 30, por lo que en el caso de los tosedores según este criterio eran obesos el 56.7%, en el caso de los no tosedores solo eran obesos el 58.1%. En la Figura 34, se puede apreciar la distribución de tosedores y no tosedores según el IMC.

Figura 34. Distribución de tosedores/no tosedores según el IMC.



Los valores de presión arterial diastólica en los pacientes con tos presentaron una mediana de 110 mm Hg, con un RI de 100-120 mm Hg, un mínimo de 60 mm Hg y un máximo de 180 mm Hg, los no tosedores presentaron una mediana de 110 mm Hg, con un RI de 100-120 mm Hg, un mínimo de 70 mm Hg y un máximo de 190 mm Hg, en el caso de la presión arterial sistólica los tosedores presentaron una mediana de 199.5 mm Hg, con un RI de 180-220 mm Hg, un mínimo de 140 mm Hg y un máximo de 267 mm Hg, los no tosedores presentaron una mediana de 190 mm Hg, con un RI de 175-220 mm Hg, un mínimo de 130 mm Hg y un máximo de 290 mm Hg. En la Figura 35 se muestra la distribución de tosedores y no tosedores según el grado de hipertensión arterial.

Figura 35. Distribución de tosedores/no tosedores según el grado de hipertensión arterial.



2.1.4. Variables analíticas

En el caso del IMC los pacientes tosedores tuvieron una mediana 30.6, con un RI de 27.7-35.3, un mínimo de 18.7 y un máximo de 52.6, los no tosedores tuvieron una mediana de 30.9 con un RI de 27.6-34.8, un mínimo de 13.8 y un máximo de 60.2.

La concentración de HDL en los pacientes tosedores, tuvo una mediana de 52 mg/dl, con un RI de 44-62 mg/dl, un mínimo de 25 mg/dl y un máximo de 154 mg/dl, los pacientes no tosedores presentaron una mediana de 50 mg/dl, con un RI de 42-60 mg/dl, un mínimo de 24 mg/dl y un máximo de 247 mg/dl. La distribución de tosedores y no tosedores según la concentración de HDL, se puede apreciar en la Figura 36. En el caso del LDL los tosedores presentaron una mediana de 126.5 mg/dl, con un RI de 102.7-151.3 mg/dl, un mínimo de 40 mg/dl y un máximo de 252 mg/dl, los pacientes no tosedores presentaron una mediana de 127 mg/dl, con un RI de 102-152 mg/dl, con un mínimo de 30 mg/dl y un máximo de 308 mg/dl. La distribución de tosedores y no tosedores según la concentración de LDL se puede apreciar en la Figura 37. La concentración de colesterolemia para los tosedores tuvo una mediana de 211 mg/dl, con un RI de 180-239 mg/dl, un mínimo de 116 mg/dl y un máximo de 329 mg/dl, los pacientes no tosedores tuvieron una mediana de 209 mg/dl, con un RI de 182-237

mg/dl, un mínimo de 102 mg/dl y un máximo de 421 mg/dl. En la Figura 38, se puede apreciar la distribución de tosedores y no tosedores según la concentración de colesterolemia. La trigliceridemia en los pacientes tosedores tuvo una mediana de 127 mg/dl, con un RI de 91-171.3 mg/dl, un mínimo de 25 mg/dl y un máximo de 512 mg/dl, en el caso de los pacientes sin tos la mediana fue de 130 mg/dl, con un RI de 93-183 mg/dl, con un mínimo de 25 mg/dl y un máximo de 999 mg/dl. En la Figura 39, se muestra la distribución de tosedores y no tosedores según la trigliceridemia.

La calcemia en los tosedores presentó una mediana 9.7 mg/dl, con un RI de 9.4-10 mg/dl, con un mínimo de 8.5 y un máximo de 10.9, en el caso de los no tosedores la mediana fue de 9.7 mg/dl, con un RI de 9.4-10 mg/dl, con un mínimo de 7.5 mg/dl y un máximo de 12.5 mg/dl. La distribución de pacientes tosedores y no tosedores según la calcemia se puede apreciar en la Figura 40. La potasemia en los tosedores tuvo una mediana de 4.5 mEq/l, con un RI de 4.2-4.7 mEq/l, un mínimo de 3 mEq/l y un máximo de 5.7 mEq/l, los no tosedores tuvieron una mediana de 4.5 mEq/l, con un RI de 4.2-4.8 mEq/l, con un mínimo de 3.2 mEq/l y máximo de 6.6 mEq/l. La distribución de tosedores y no tosedores según la potasemia se puede ver en la Figura 41. En el caso de la natremia, los pacientes tosedores presentaron una mediana de 141 mEq/l, con un RI de 139.8-143 mEq/l, un mínimo de 132 mEq/l y un máximo de 147 mEq/l, los pacientes no tosedores tuvieron una mediana de 141 mEq/l, con un RI de 140-143 mEq/l, un mínimo de 129 mEq/l y un máximo de 149 mEq/l. La distribución de los tosedores y no tosedores según la natremia se muestra en la Figura 42.

Figura 36. Distribución de tosedores/no tosedores según concentración HDL.

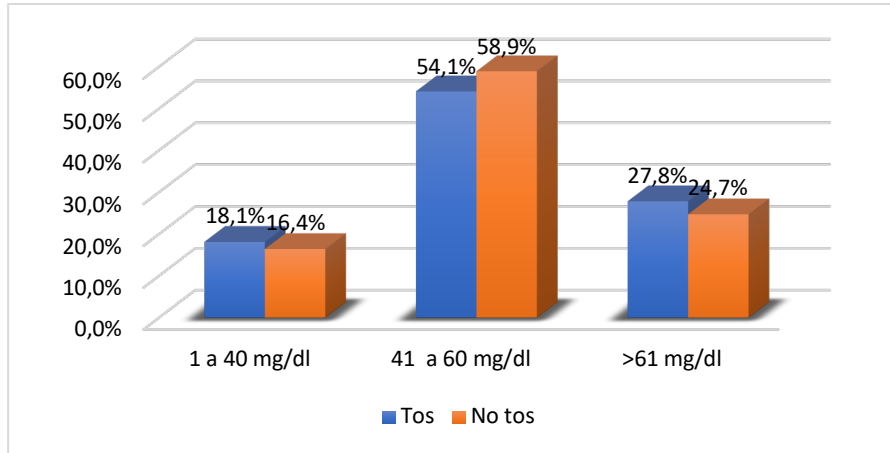


Figura 37. Distribución tosedores/no tosedores según la concentración de LDL

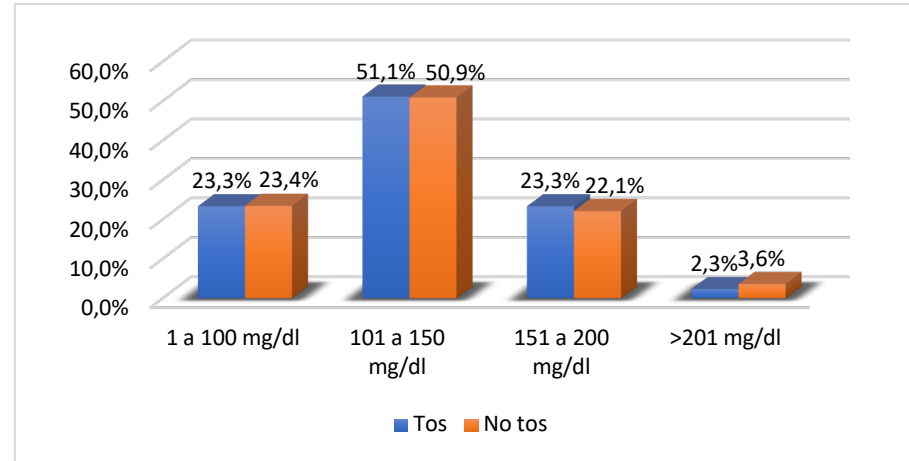


Figura 38. Distribución de tosedores/no tosedores según la colesterolemia.

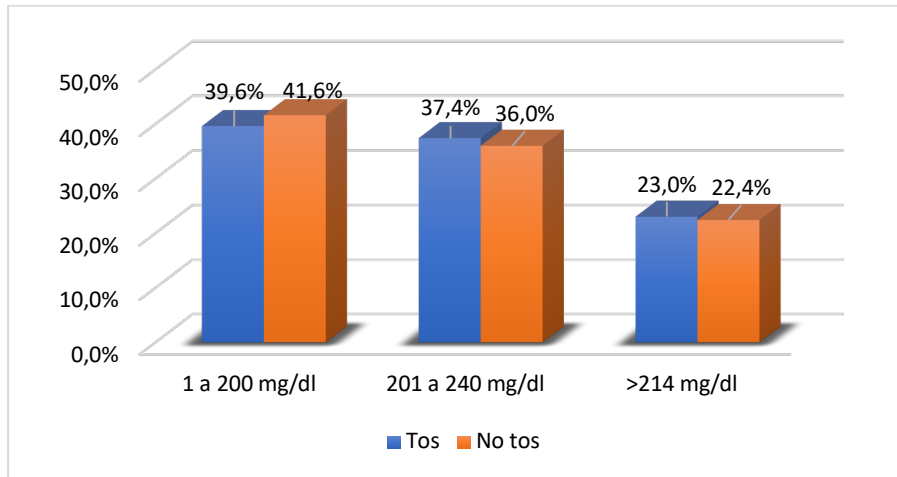


Figura 39. Distribución de tosedores/no tosedores según la trigliceridemia.

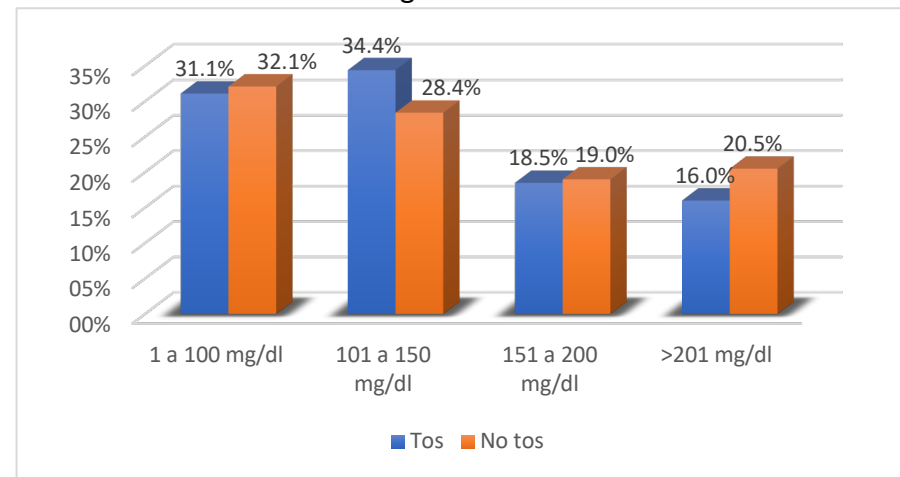


Figura 40. Distribución de tosedores/no tosedores según la calcemia.

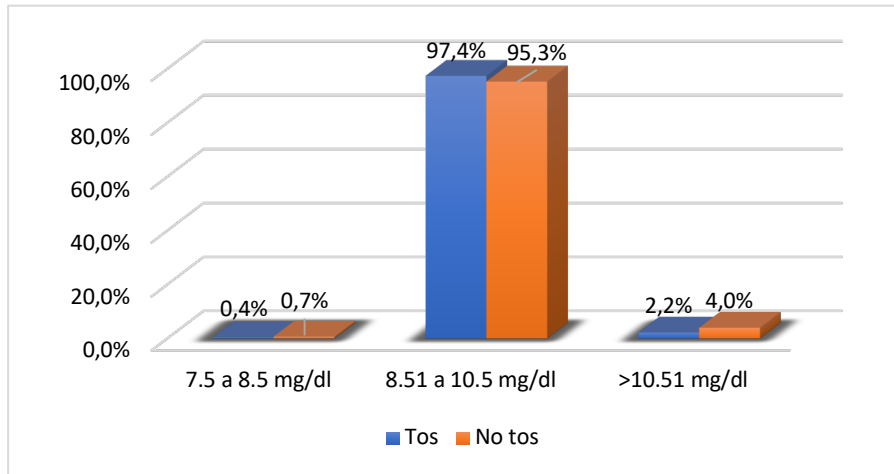


Figura 41. Distribución de tosedores/no tosedores según la potasemia.

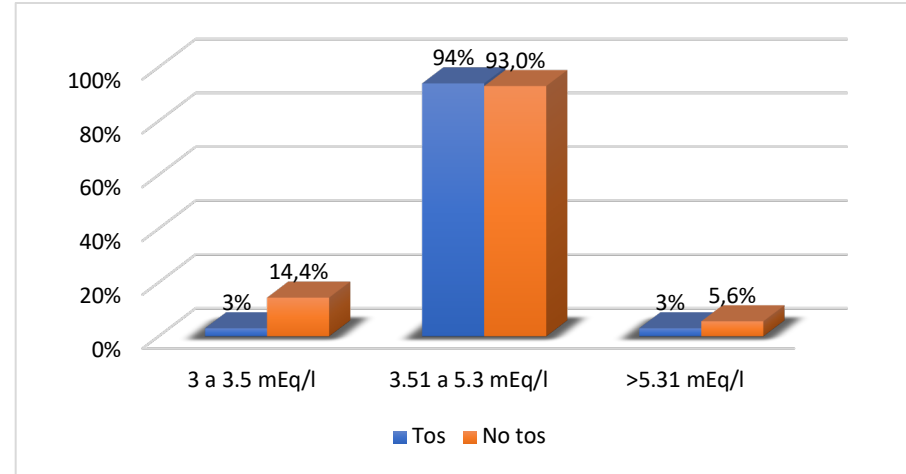
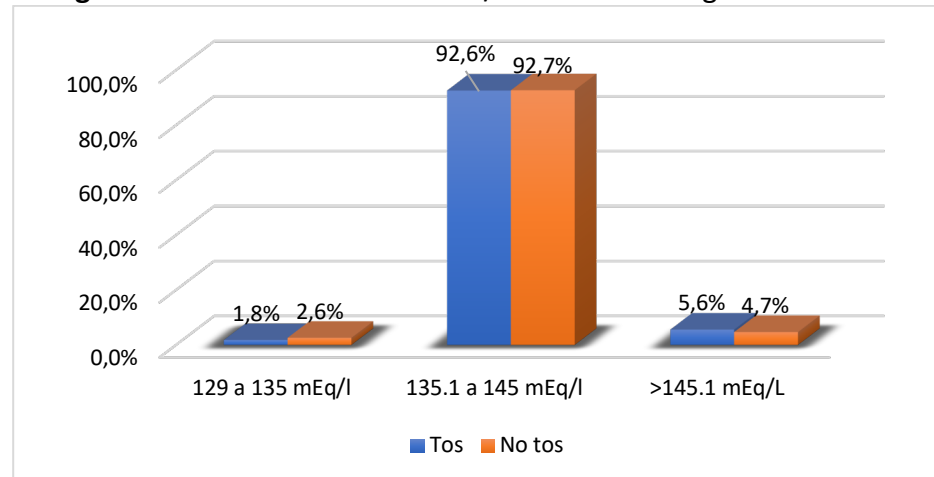
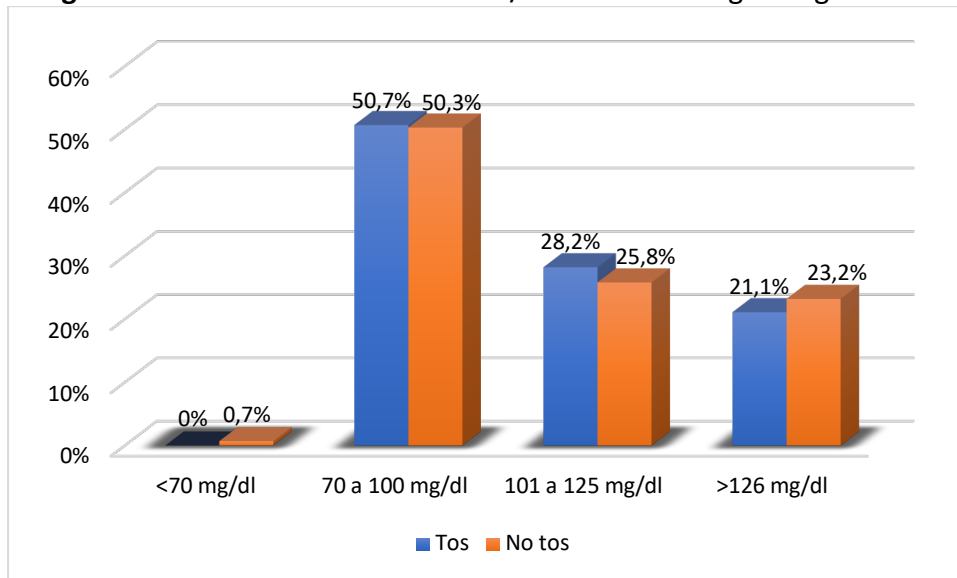


Figura 42. Distribución tosedores/no tosedores según la natremia.



Los niveles de glucemia en el caso de los pacientes tosedores presentaron una mediana de 100 mg/dl, con un RI de 89-120.3 mg/dl, un mínimo de 71 mg/dl y un máximo de 335 mg/dl, los pacientes sin tos tuvieron una mediana de 100 mg/dl, con un RI de 90-122 mg/dl, con un mínimo de 63 mg/dl y un máximo de 432 mg/dl. En la Figura 43 se puede ver la distribución de pacientes tosedores y no tosedores según la glucemia.

Figura 43. Distribución de tosedores/no tosedores según la glucemia.



Los valores de creatinina en sangre en los tosedores presentaron una mediana de 0.9 mg/dl, con un RI de 0.7-1.1 mg/dl, un mínimo de 0.5 mg/dl y un máximo de 4.7 mg/dl, en el caso de los n tosedores la mediana fue de 0.9 mg/dl, con un RI de 0.8-1.2 mg/dl, un mínimo de 0.4 y un máximo de 4.5 mg/dl. La distribución de los tosedores y no tosedores en función de la concentración de creatinina en sangre se muestra en la Figura 44. La concentración de microalbuminuria en el caso de los tosedores presentó una mediana 11.3 mg/24hs, con un RI de 0.1-30.6 mg/24hs, un mínimo de 0.1 mg/24hs y un máximo de 2738 mg/24hs en el caso de los no tosedores la mediana fue de 10.6 mg/24hs, con un RI de 0.1-32.7 mg/24hs, un mínimo de 0.1 mg/24hs y un máximo de 6832 mg/24hs. la distribución de tosedores y no tosedores según la microalbuminuria se puede ver en la Figura 45. La uricemia en el caso de los tosedores presentó una mediana de 5.8 mg/dl, con un RI de 4.7-7.1 mg/dl, un mínimo de 1.6 mg/dl y un máximo de 12.4 mg/dl, los no tosedores presentaron una mediana de 6 mg/dl, con un RI de 4.8-

7.4 mg/dl, un mínimo de 0.4 mg/dl y un máximo de 7.4 mg/dl. La distribución de tosedores y no tosedores según la uricemia se muestra en la Figura 46.

Figura 44. Distribución de tosedores/no tosedores según la concentración de creatinina en sangre.

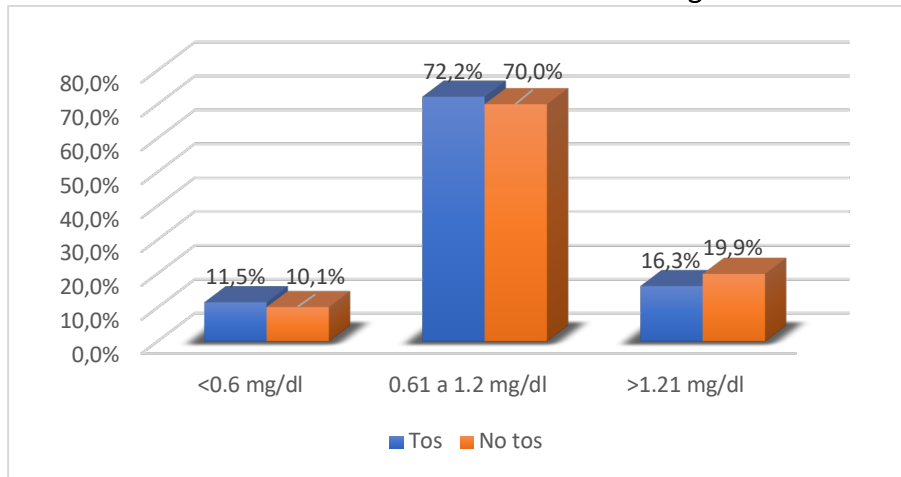


Figura 45. Distribución de tosedores/no tosedores según la microalbuminuria.

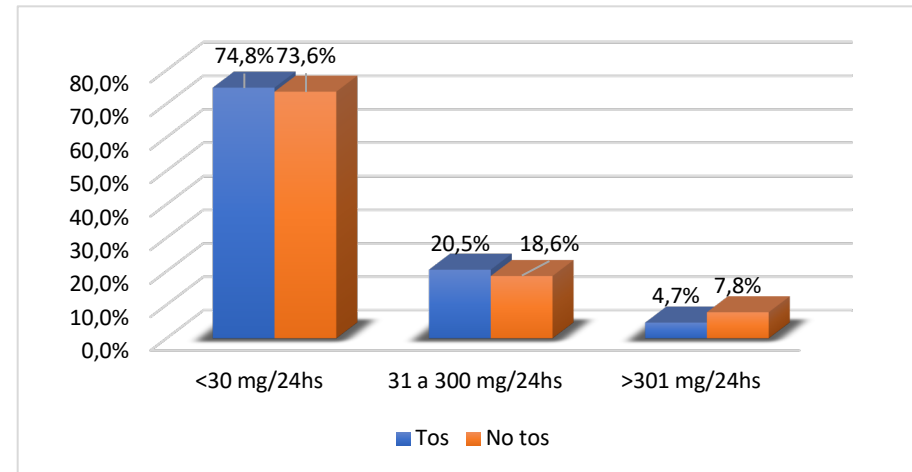
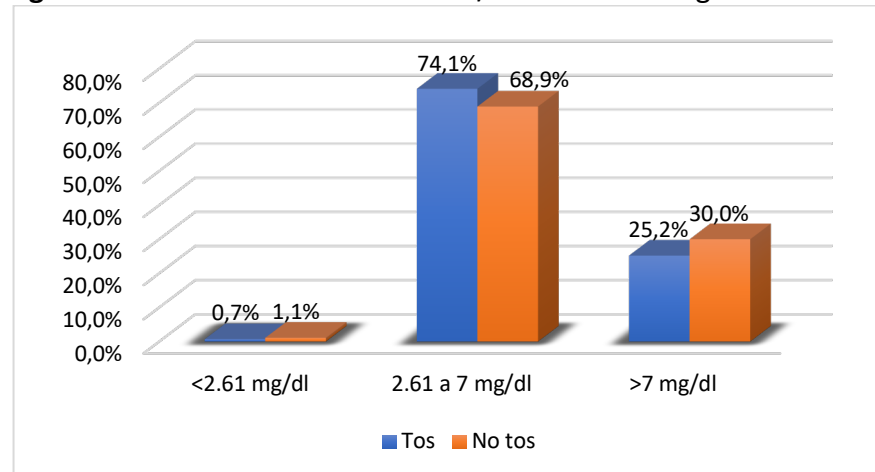


Figura 46. Distribución de tosedores/no tosedores según la uricemia.



2.1.5. Variables farmacológicas

Los fármacos más usados por los pacientes diagnosticados con tos fueron las estatinas, los diuréticos tiazídicos y los β -bloqueantes. En el caso de los no tosedores, los fármacos más usados fueron las estatinas, los diuréticos tiazídicos y los antagonistas del Ca. La distribución. En la Figura 47, se muestra la distribución de tosedores y no tosedores en función del tipo de fármaco prescrito. También se enumeró el número de fármacos que tenía prescrito en total cada paciente, obteniéndose una distribución de tosedores y no tosedores que se muestra en la Figura 48.

Figura 47. Distribución de tosedores/no tosedores según el tipo de fármaco.

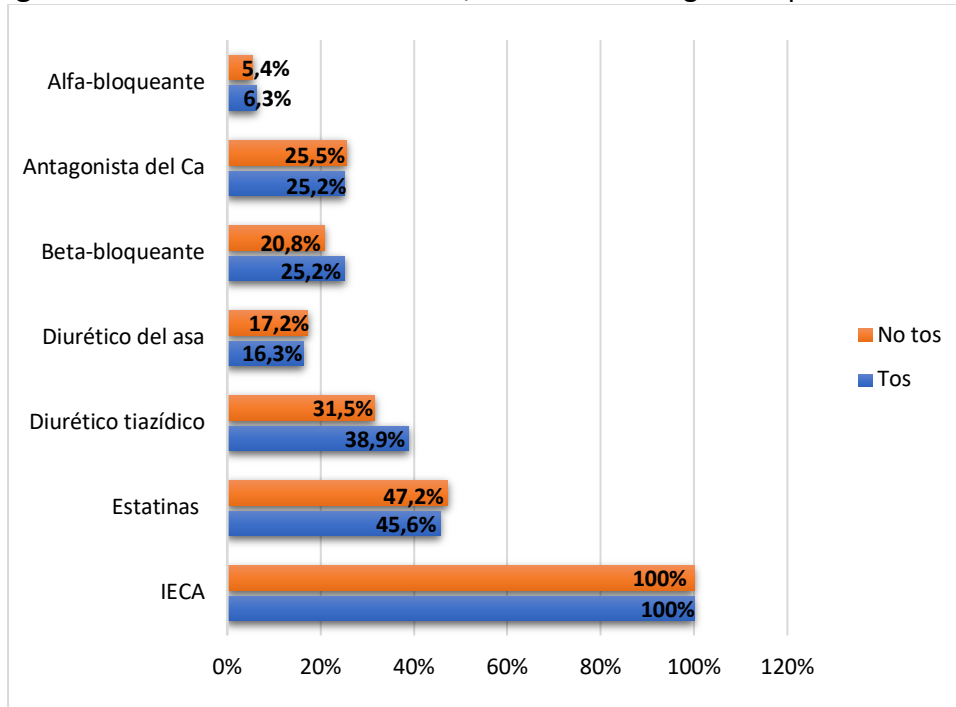
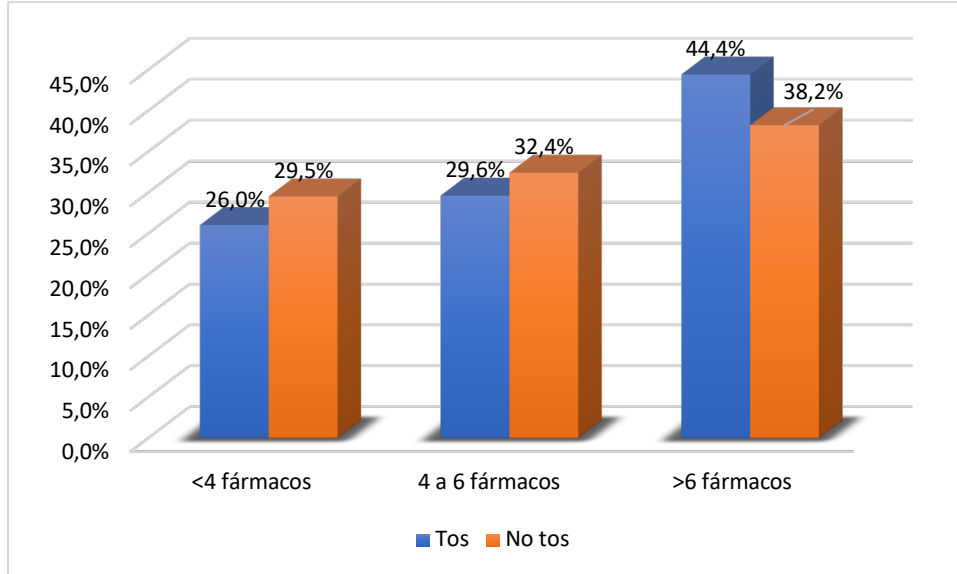


Figura 48. Distribución de tosedores/no tosedores según número de fármacos.

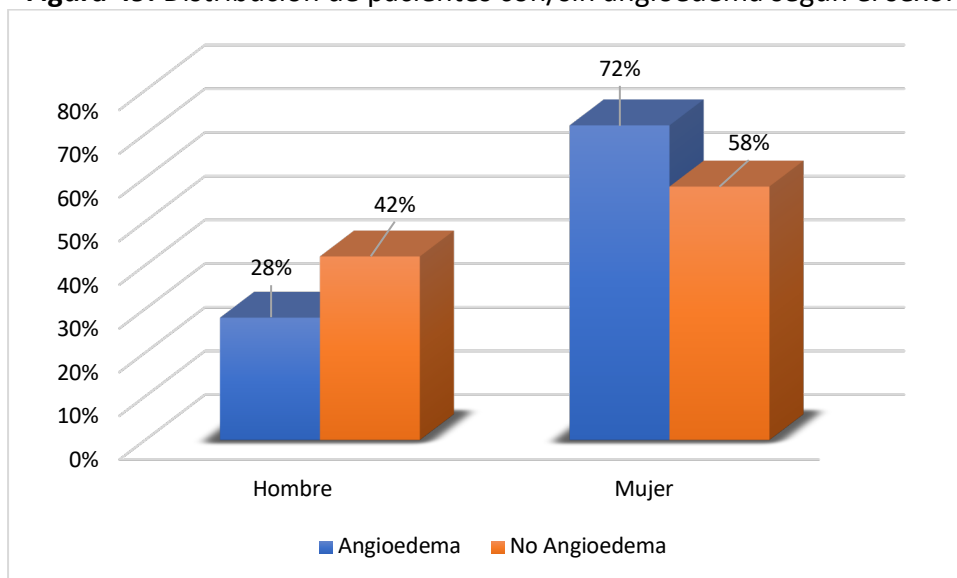


2.2. Angioedema por IECA

2.2.1. Edad y sexo

De los 270 pacientes diagnosticados con tos por IECA, 25 presentaban edema angioneurótico, que corresponde con el 9.3% de los pacientes con tos por IECA y al 2.3% de los pacientes que tomaban IECA. La distribución por sexo en función si el paciente sufre angioedema o no se puede apreciar en la Figura 49.

Figura 49. Distribución de pacientes con/sin angioedema según el sexo.

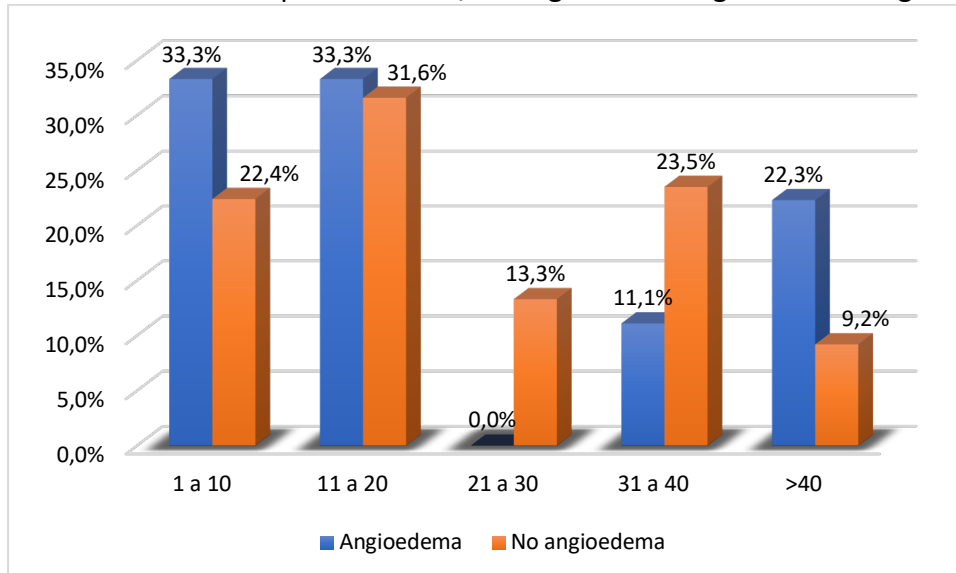


La edad de los pacientes diagnosticados con angioedema presentó una mediana de 57 años, con un RI de 45-66 años, un mínimo de 18 y un máximo de 89, en el caso de los pacientes con tos, pero sin angioedema la mediana fue de 54 años, con un RI de 49-63 años, un mínimo de 26 años y un máximo de 85 años.

2.2.2. Hábitos tóxicos

El 32% (8 pacientes) de los pacientes diagnosticados con angioedema eran fumadores, mientras que los pacientes con tos y sin angioedema fumaban el 40% (98 pacientes) de los pacientes. En la Figura 50, se muestra la distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema en función del número de cigarros que fuman al día. Los pacientes con angioedema tomaban una mediana de 17,5 cigarros al día, con un RI de 5,3-35 cigarros, un mínimo de 2 cigarros y un máximo de 45 cigarros, en el caso de los tosedores sin angioedema la mediana fue de 20 cigarros al día, con un RI de 15-40, un mínimo de 2 cigarros y un máximo de 80 cigarros.

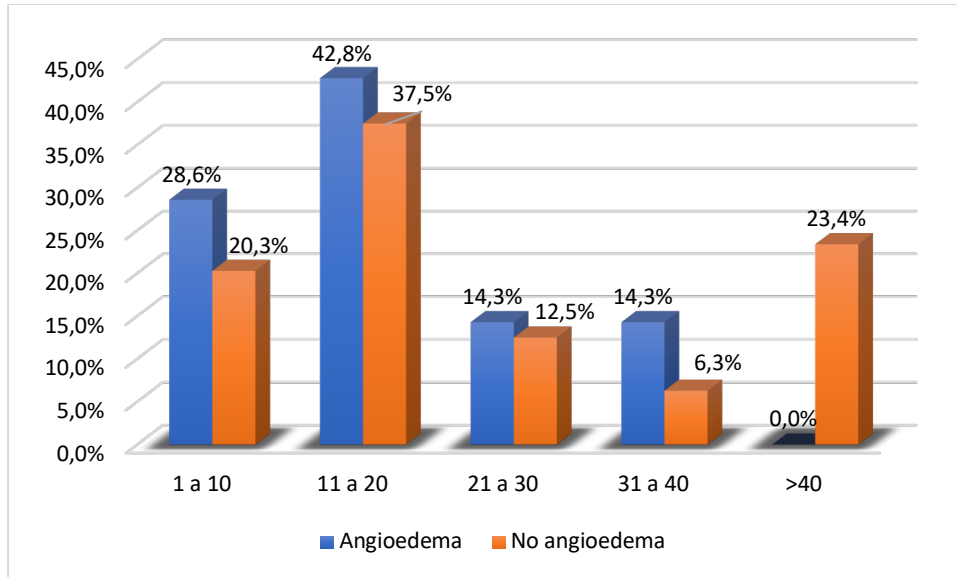
Figura 50. Distribución de pacientes con/sin angioedema según el nº de cigarros/día.



El 28% (7 pacientes) de los pacientes con angioedema eran bebedores, mientras que en los pacientes sin angioedema lo eran el 26.1% (64 pacientes). En la Figura 51 se muestra la distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema en función de los gramos de alcohol que tomaban al día. En el caso de los pacientes con angioedema tomaban

una mediana de 20 gr al día, con un RI de 10-30 gr, con un mínimo de 10 gr y un máximo de 40 gr, en el caso de los pacientes sin angioedema, pero con los tomaban una mediana de 20 gr, con un RI de 15,3-40 gr, un mínimo de 8 gr y un máximo de 200 gr.

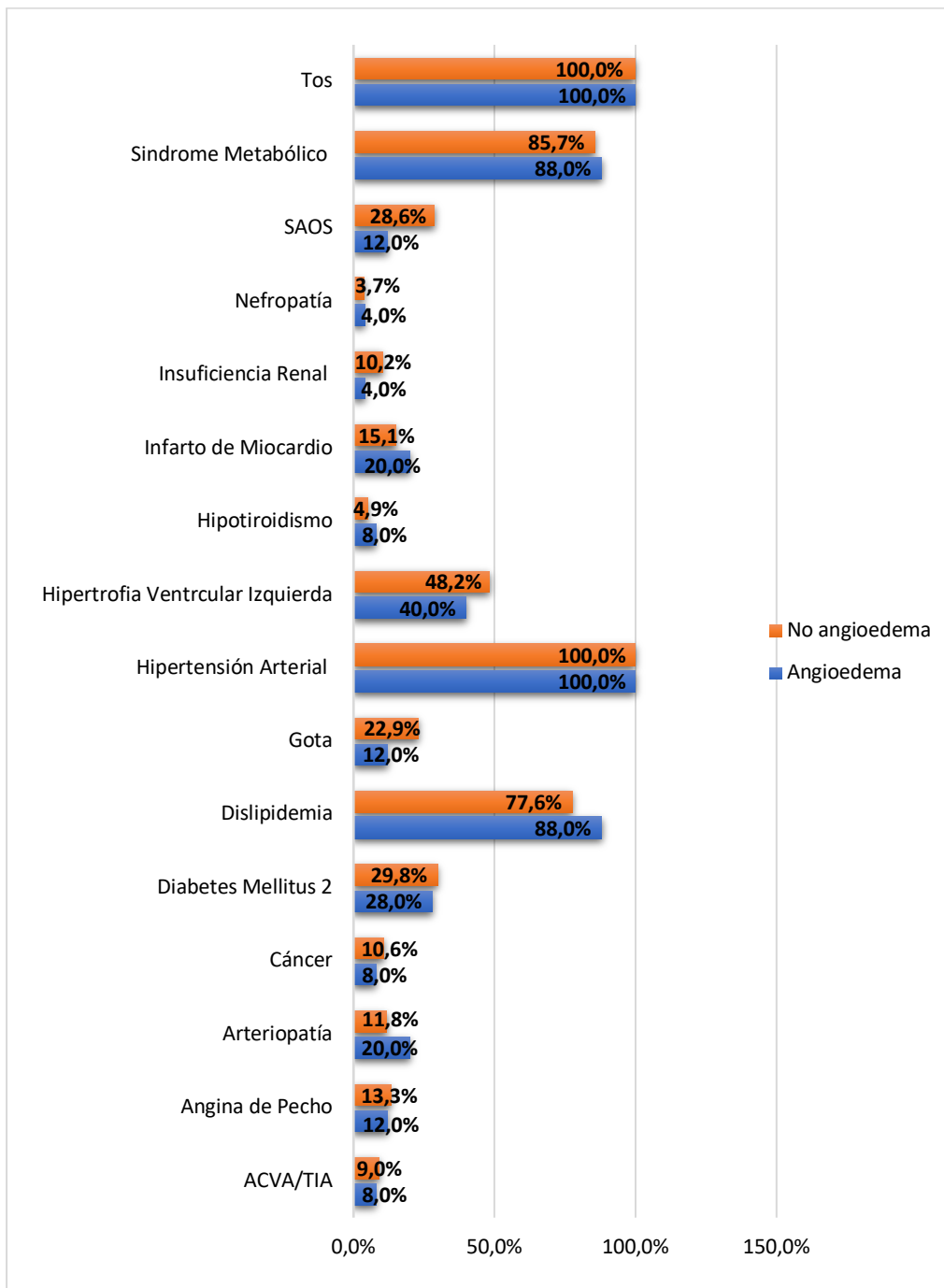
Figura 51. Distribución de pacientes con/sin angioedema según gr alcohol/día.



2.2.3. Variables clínicas

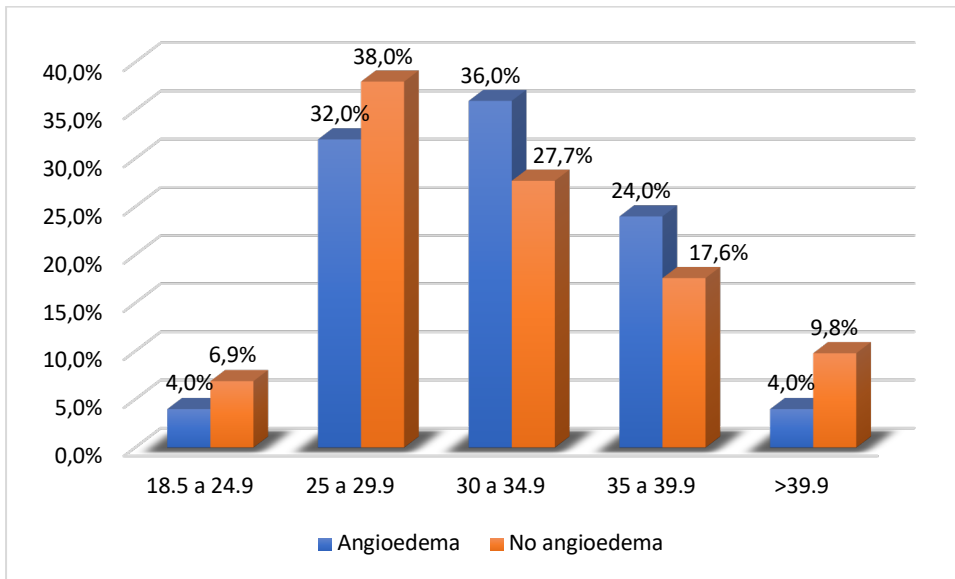
En el caso de los pacientes con y sin angioedema las enfermedades más habituales fueron síndrome metabólico, dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda y SAOS, en el caso de los pacientes con y sin angioedema las enfermedades más frecuentes fueron síndrome metabólico, dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda y diabetes mellitus 2. En la Figura 52 se muestra la distribución de los pacientes con angioedema y sin angioedema en función de las enfermedades que presentan.

Figura 52. Distribución de los pacientes con/sin angioedema según la comorbilidad.



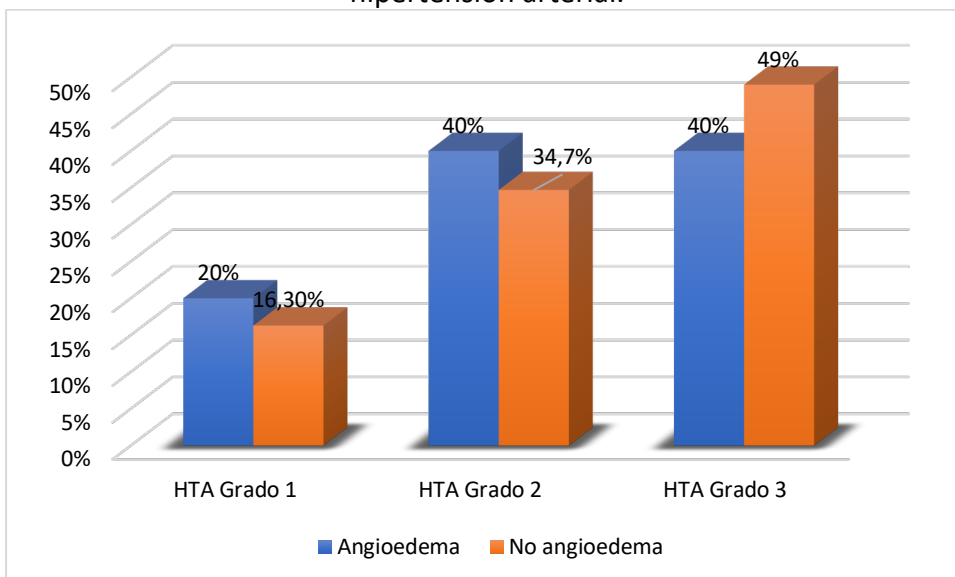
Se usó el IMC para calcular los pacientes con obesidad y con angioedema y sin angioedema, se consideraron obesos, los pacientes con un IMC superior a 30, por lo que en el caso de los pacientes con angioedema eran obesos el 64%, mientras que los pacientes sin angioedema eran obesos el 55.1%. La distribución de los pacientes con angioedema y sin el en función del IMC, se muestra en la Figura 53.

Figura 53. Distribución de pacientes con/sin angioedema según el IMC.



Los valores de presión arterial diastólica en los pacientes con angioedema presentaron una mediana de 115 mm Hg, con un RI de 101-120 mm Hg, un mínimo de 85 mm Hg y un máximo de 130 mm Hg, en el caso de los pacientes sin angioedema la mediana fue de 110 mm Hg, con un RI de 100-120 mm Hg, un mínimo de 60 mm Hg y un máximo de 180 mm Hg. Los valores de presión arterial sistólica presentaron una distribución simétrica, siendo la media en el caso de los pacientes con angioedema de 196.9 ± 27 mm Hg y en el caso de los pacientes sin angioedema de 195.4 ± 27.2 mm Hg. En la Figura 54, se muestra la distribución de pacientes con y sin angioedema en función del grado de hipertensión arterial.

Figura 54. Distribución de pacientes con/sin angioedema según el grado de hipertensión arterial.



2.2.4. Variables analíticas

Los pacientes que presentaron angioedema tuvieron un IMC con una mediana de 31.6, con un RI de 27.9-36.6, con un mínimo de 24,8 y un máximo de 43, los pacientes sin angioedema presentaron un IMC con una mediana de 30.5, con un RI de 27.6-35.2, con un mínimo de 18.7 y un máximo de 52.6. La distribución de los pacientes con y sin angioedema se muestra en la Figura 53.

En el caso del HDL, los pacientes con angioedema tuvieron una mediana de 52 mg/dl, con un RI de 45.5-64 mg/dl, un mínimo de 33 mg/dl y un máximo de 86 mg/dl, los pacientes sin angioedema tuvieron una mediana de 52 mg/dl, con un RI de 44-62 mg/dl, un mínimo de 25 mg/dl y un máximo de 154 mg/dl. En la Figura 55 se aprecia la distribución de pacientes con angioedema y pacientes con tos y sin angioedema. La concentración de LDL en sangre en el caso de los pacientes con angioedema presentó una distribución simétrica, con una media de 142.1 ± 35.5 mg/dl, en el caso de los pacientes con y sin angioedema la media fue de 126 ± 36.3 mg/dl. En la Figura 56 se muestra la distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema en función de la concentración de LDL en sangre. La concentración de colesterolemia tuvo también una distribución simétrica, los pacientes con angioedema presentaron una media de 223 ± 36 mg/dl, los pacientes con tos y sin angioedema presentaron una media de 209.9 ± 41 mg/dl. En la Figura 57 se muestra la distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema en función de la concentración de colesterolemia en sangre. La trigliceridemia en los pacientes con angioedema presentó una mediana de 134 mg/dl, con un RI de 116-172 mg/dl, un mínimo de 63 y un máximo de 346 mg/dl, en el caso de los pacientes sin angioedema la mediana fue de 126 mg/dl, con un RI de 91-175.5 mg/dl, un mínimo de 25 y un máximo de 512 mg/dl. La distribución de los pacientes con angioedema y sin angioedema, pero con tos en función de la trigliceridemia se puede apreciar en la Figura 58.

La calcemia presentó una distribución simétrica, mostrando una media en los pacientes con angioedema de 9.68 ± 0.42 mg/dl, en el caso de los pacientes sin angioedema la media fue de 9.67 ± 0.44 mg/dl. En la Figura 59, se muestra la distribución de pacientes

con angioedema y sin angioedema, pero con tos, en función de la calcemia. La potasemia presentó una distribución simétrica, obteniendo en el caso de los pacientes con angioedema una media de 4.31 ± 0.51 mEq/l, en el caso de los pacientes sin angioedema la media fue de 4.45 ± 0.46 mEq/l. La distribución de los pacientes con angioedema y sin angioedema según la potasemia se puede observar en la Figura 60. En el caso de la natremia, los pacientes con angioedema presentaron una mediana de 141 mEq/l, con un RI de 139-143 mEq/l, un mínimo de 136 mEq/l y un máximo de 146 mEq/l, los pacientes con tos y sin angioedema presentaron una mediana de 141 mEq/l, con un RI de 140-143 mEq/l, un mínimo de 132 mEq/l y un máximo de 147 mEq/l. En la figura 61, se muestra la distribución de los pacientes con angioedema y sin angioedema según la natremia.

Figura 55. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la concentración de HDL.

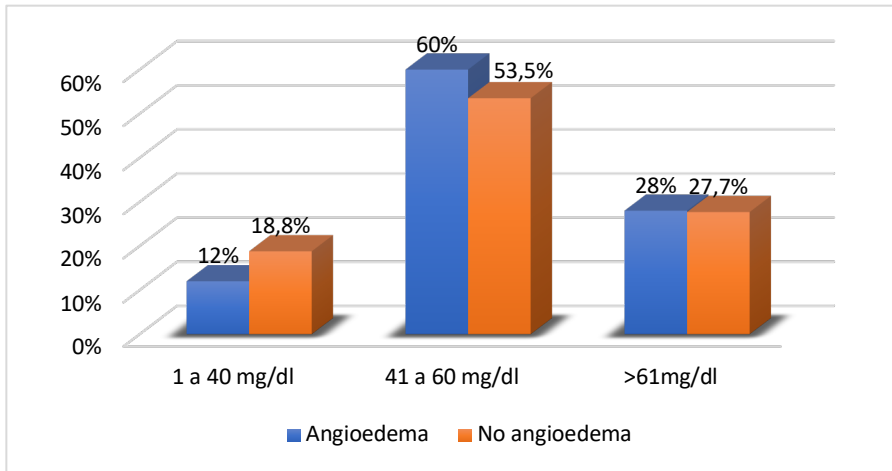


Figura 57. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la colesterolemia.

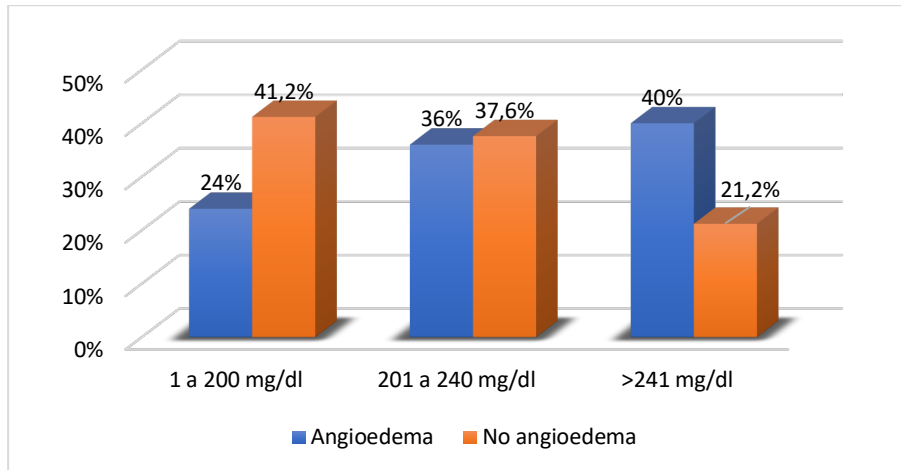


Figura 56. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la concentración de LDL.

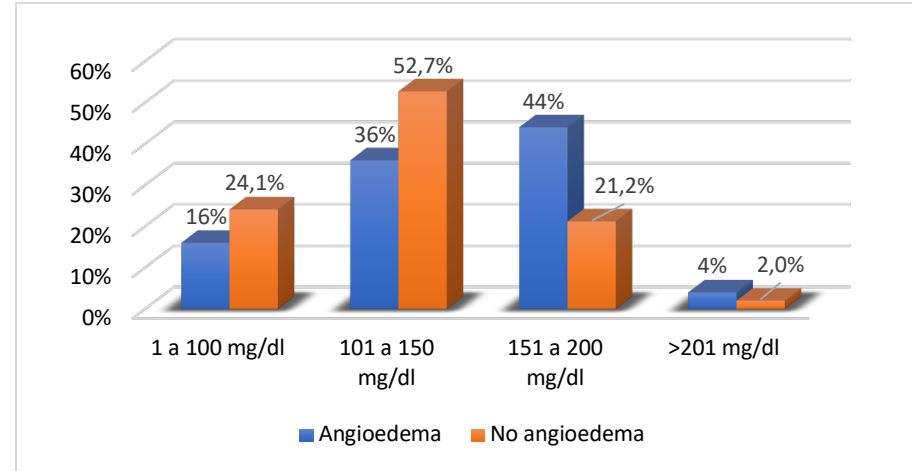


Figura 58. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la trigliceridemia.

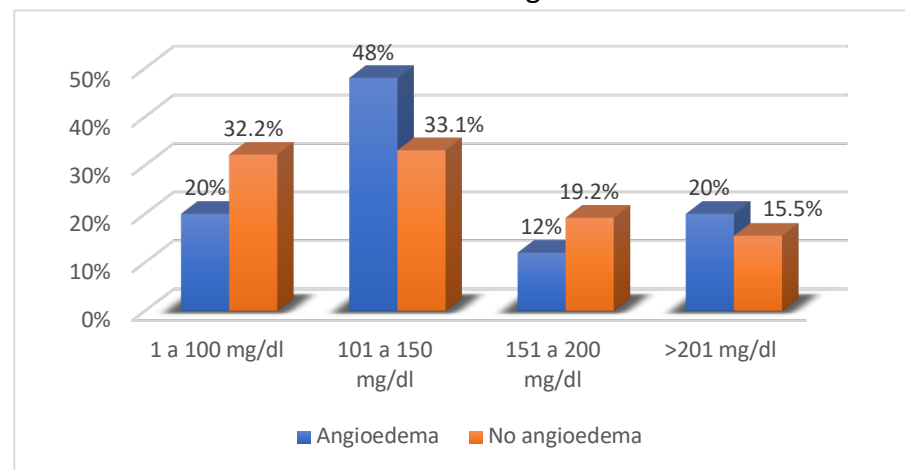


Figura 59. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la calcemia.

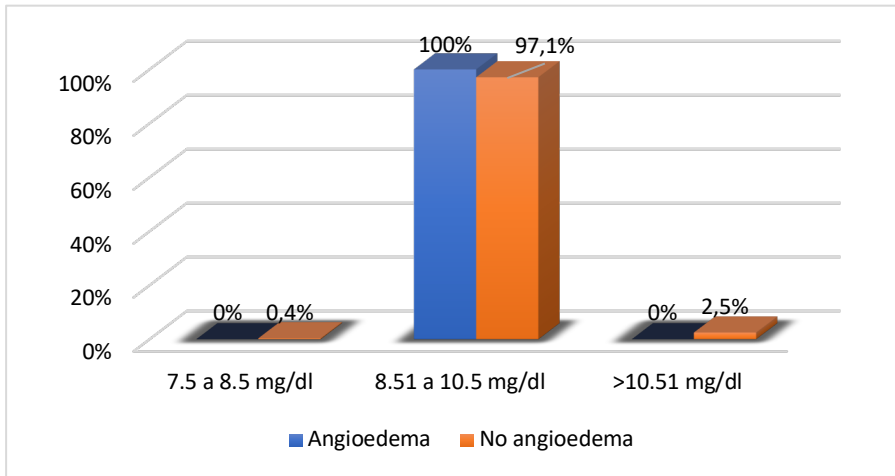


Figura 60. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la potasemia.

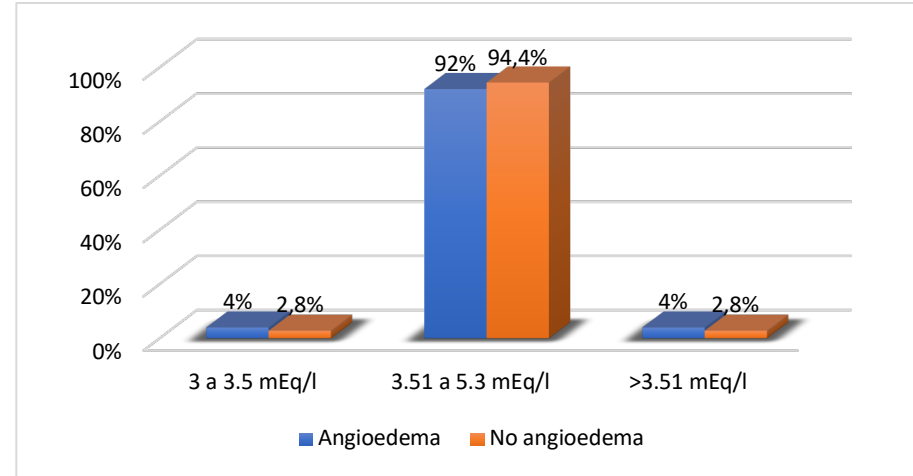
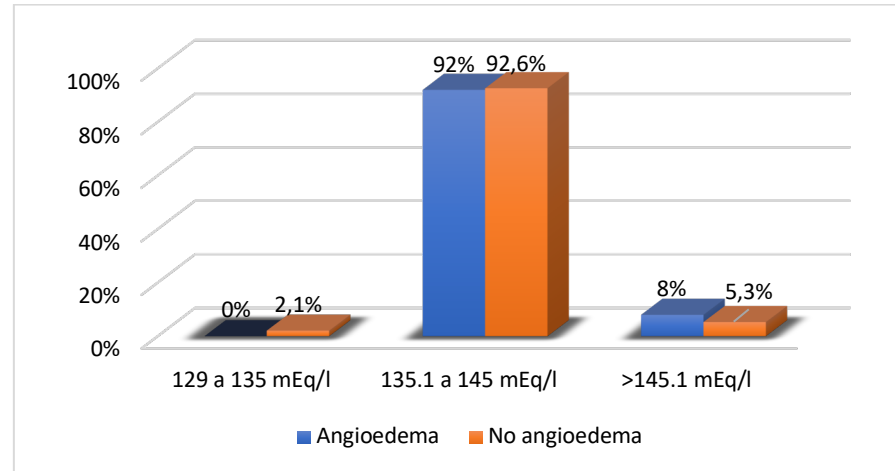
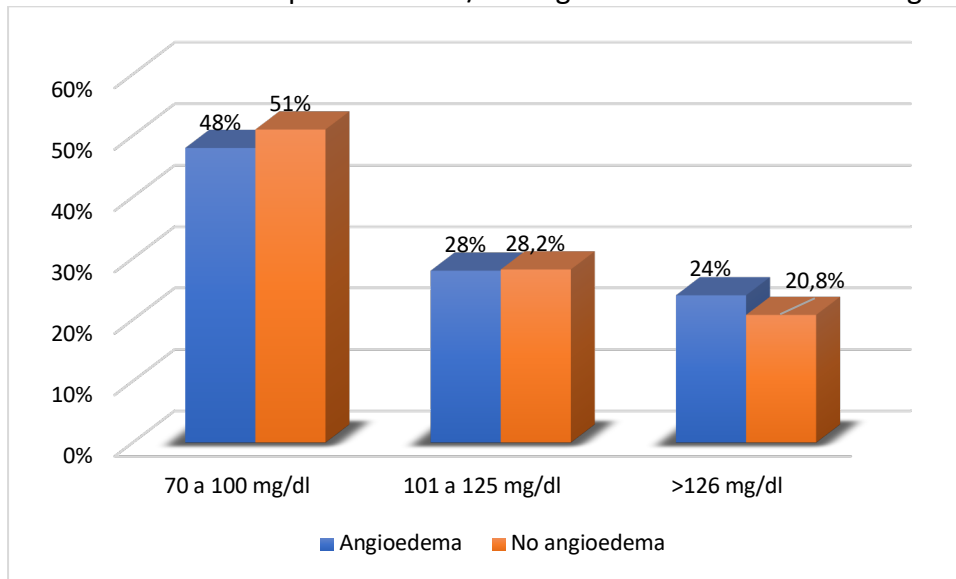


Figura 61. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la natremia



Los niveles de glucemia en los pacientes con angioedema presentaron una mediana de 101 mg/dl, con un RI de 91-120 mg/dl, un mínimo de 80 mg/dl y un máximo de 194 mg/dl, en el caso de los pacientes sin angioedema la mediana fue de 100 mg/dl, con un RI de 89-120.5 mg/dl, un mínimo de 71 mg/dl y un máximo de 335 mg/dl. La distribución de los pacientes con angioedema y sin angioedema según la glucemia se puede ver en la Figura 62.

Figura 62. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la glucemia.



En el caso de la creatinina en sangre, los pacientes con angioedema presentaron una mediana de 0.8 mg/dl, con un RI de 0.7-0.95 mg/dl, un mínimo de 0.5 mg/dl y un máximo de 1.4 mg/dl, los pacientes sin angioedema presentaron una mediana de 0.9 mg/dl, con un RI de 0.7-1.1 mg/dl, con un mínimo de 0.5 mg/dl y un máximo de 4.7 mg/dl. En la Figura 63 se puede apreciar la distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema según la creatinina en sangre. La microalbuminuria en los pacientes con angioedema presentó una mediana de 9.3 mg/24hs, con un RI de 0.1-31.4 mg/24hs, un mínimo de 0.1 mg/24hs y un máximo de 448 mg/24hs, en el caso de los pacientes sin angioedema la mediana fue de 11.3 mg/24hs, con un RI de 0.8-30.5 mg/24hs, con un mínimo de 0.1 mg/24hs y un máximo de 2738 mg/24hs. En la Figura 64 se muestra la distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema en función de la microalbuminuria. La uricemia en los pacientes con angioedema tuvo una mediana de 5.5 mg/dl, con un RI de 4.85-7.2 mg/dl, un mínimo de 3.7 mg/dl y un máximo de 12.4

mg/dl, los pacientes sin angioedema presentaron una mediana de 5.8 mg/dl, con un RI de 4.7-7.1 mg/dl, un mínimo de 1.6 mg/dl y un máximo de 11.4 mg/dl. La distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema según uricemia se muestra en la Figura 65.

Figura 63. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función de la creatinina en sangre.

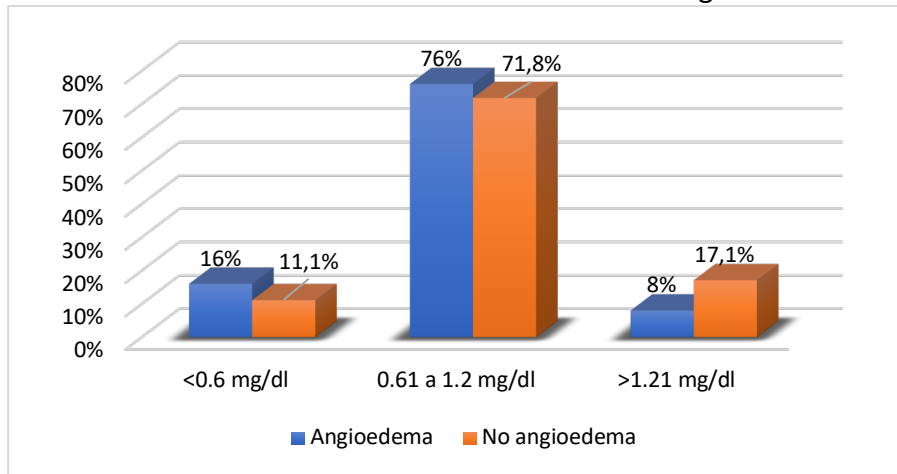


Figura 64. Distribución de pacientes con/sin angioedema según de la microalbuminuria.

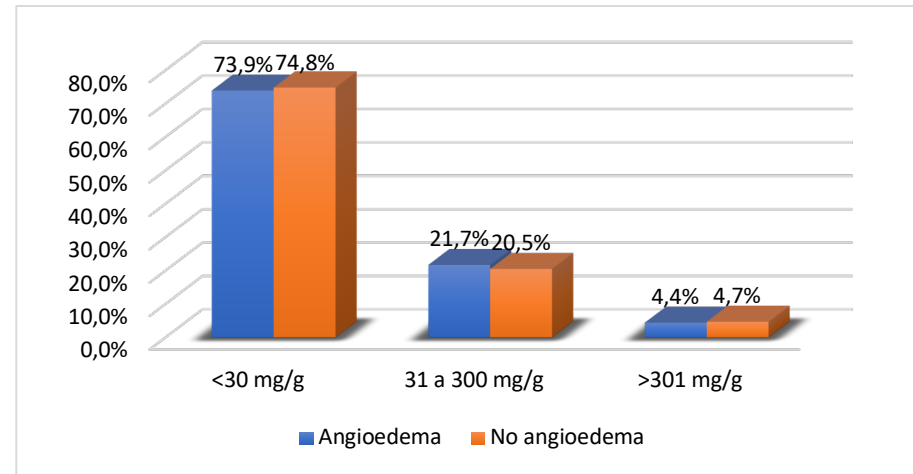
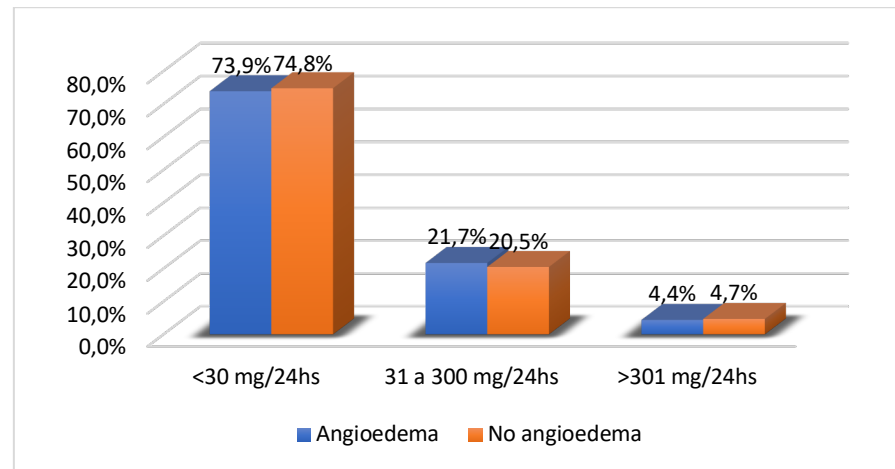


Figura 65. Distribución de pacientes con/sin angioedema según de la uricemia.



2.2.5. Variables farmacológicas

Los fármacos más usados por los pacientes diagnosticados con angioedema fueron las estatinas, los diuréticos tiazídicos y, en el caso de los pacientes sin angioedema, los fármacos más usados fueron los mismos tipos que en los pacientes con angioedema. En la Figura 66, se muestra la distribución de pacientes con y sin angioedema en función del tipo de fármaco prescrito. También se enumeró el número de fármacos que tenía prescritos en total cada paciente, obteniéndose una distribución de pacientes con angioedema y sin angioedema que se muestra en la Figura 67.

Figura 66. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función del tipo de fármaco.

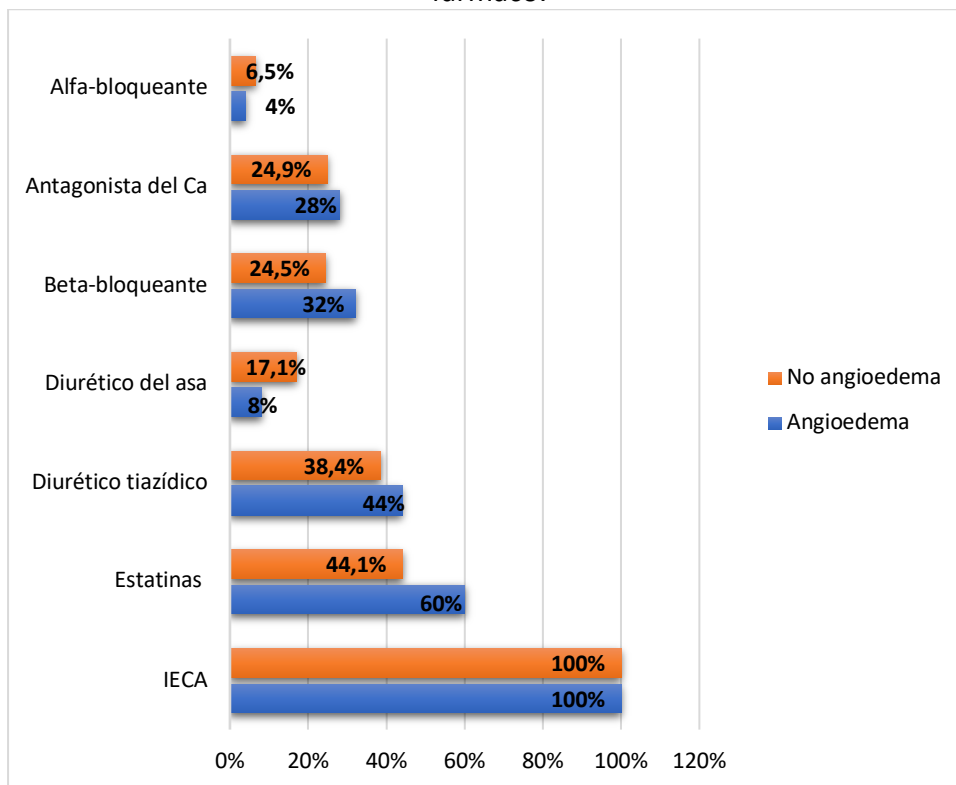
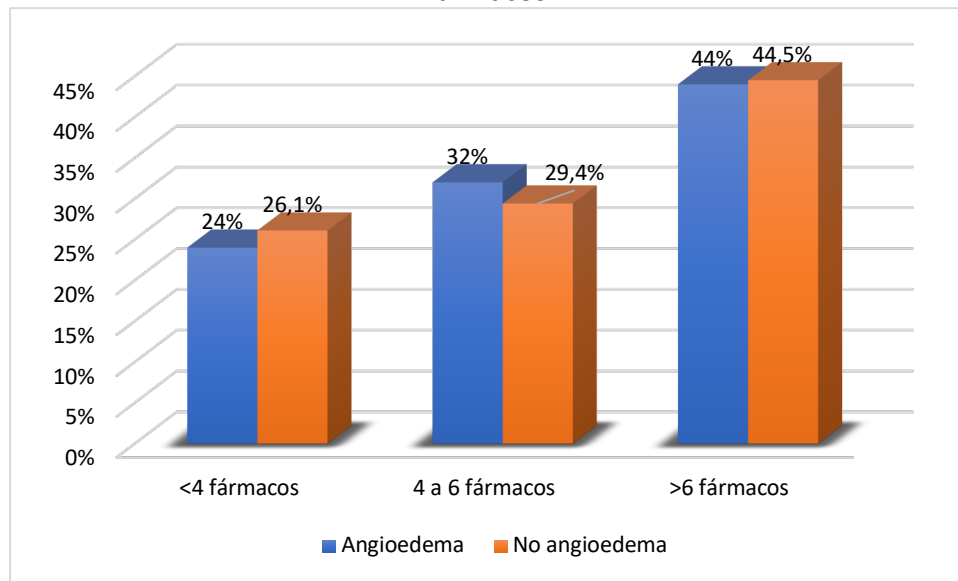


Figura 67. Distribución de pacientes con/sin angioedema en función del número de fármacos.



3. Análisis de días necesarios para la desaparición de la tos por IECA

En 1101 pacientes tratados con un IECA, 270 pacientes en total son diagnosticados con tos inducida por IECA (24.5%). Cuando se diagnosticó la tos en pacientes, el tratamiento con IECA fue reemplazado por un ARA II. De los 270 pacientes diagnosticados con tos (Figura 68), 9 pacientes no fueron tomados en cuenta para resumir la distribución del número de días hasta que desapareció la tos: tres de estos pacientes dejaron de toser 30 días después de la interrupción del tratamiento, y seis dejaron de toser a los 15 días. Esto corresponde al 3.3% de los pacientes diagnosticados de tos con un IECA. La media de días necesarios para la desaparición de la tos después de la interrupción del tratamiento por IECA fueron 6.06 ± 1.58 días, y esta distribución no se asoció con el tipo de inhibidor de la ECA ($p = 0.299$). En el caso de enalapril, 163 pacientes fueron diagnosticados con tos con un promedio de días de 5.98 ± 1.55 ; en el caso de captopril, 30 pacientes son diagnosticados con un promedio de 6.27 ± 1.22 días; en el caso de ramipril, 43 pacientes fueron diagnosticados donde el número promedio de días fue de 5.93 ± 1.52 . Finalmente, los pacientes tratados con lisinopril, quinapril, fosinopril y perindopril se agruparon como "otros", por lo que 25 pacientes en total experimentaron un promedio de 6.56 ± 1.83 días para la desaparición de la tos (Figura 69).

Figura 68. Días necesarios para la desaparición de la tos por IECA tras la desaparición del tratamiento n=270.

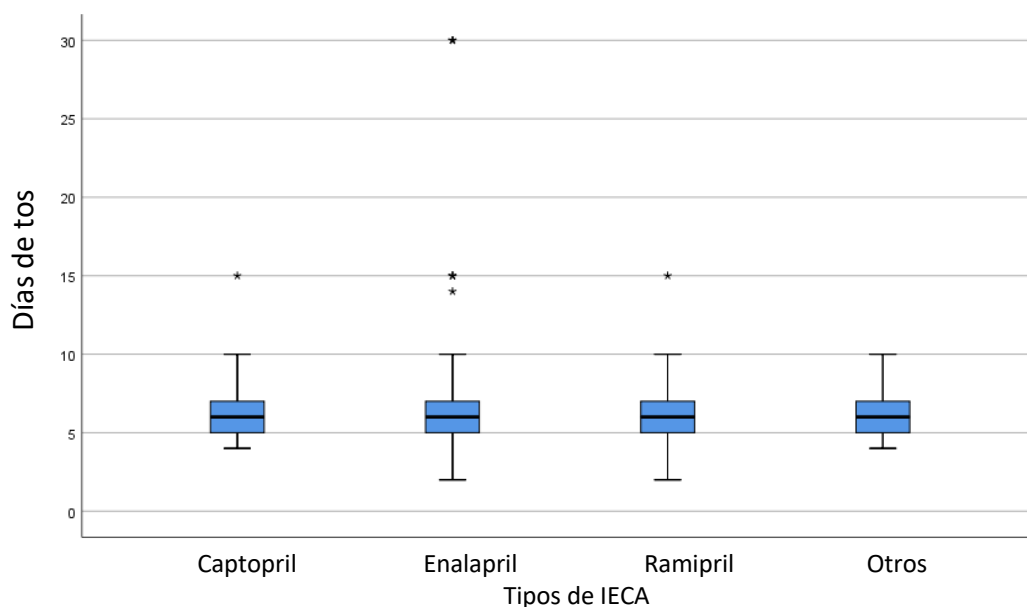
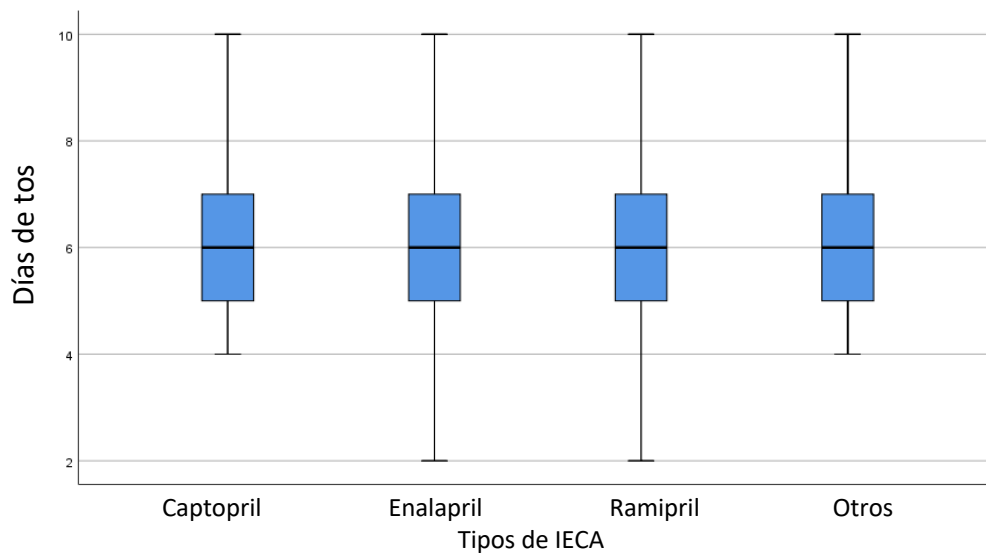


Figura 69. Días necesarios para la desaparición de la tos por IECA tras la desaparición del tratamiento n=261.



4. Análisis univariante

Se realizó un análisis univariante con el fin de identificar factores significativamente asociados a aparición de la tos por IECA. El sexo femenino se asoció con un Odds Ratio (OR) de 1.73 y un IC del 95% 1.31-2.30; los pacientes diagnosticados con SAOS tenían un

OR 1.75 y un IC del 95% 1.27-2.42; los pacientes no fumadores tenían un OR 1.62 y un IC del 95% 1.22-2.14; y los pacientes que tomaron tiazidas tuvieron un OR de 1.38 y un IC del 95% 1.04-1.84 (Tabla 3).

Tabla 3. Modelo univariante de factores predisponentes para la tos por IECA en 1101 pacientes hipertensos

	<i>p</i>	Modelo univariante	
		OR	95% CI
Edad	0.125	1.26	0.94-1.69
Sexo Femenino	<0.0001	1.73	1.31-2.30
IM previo	0.175	1.33	0.90-1.97
CVA/TIA previo	0.055	0.63	0.40-1.01
SAOS previo	0.001	1.75	1.27-2.42
Arteriopatía previa	0.371	0.83	0.55-1.25
HVI previo	1.000	1.00	0.76-1.32
Cáncer previo	0.208	1.36	0.86-2.17
Insuficiencia renal	0.376	0.80	0.51-1.26
Gota	0.932	1.03	0.74-1.43
Bebedor	0.533	0.91	0.67-1.23
No fumador	0.001	1.62	1.22-2.14
Diabetes 2	0.887	0.98	0.73-1.32
IMC	0.419	1.01	0.98-1.03
Síndrome metabólico	0.919	0.97	0.65-1.44
Dislipidemia	0.617	1.09	0.78-1.52
Microalbuminuria	0.206	1.00	0.99-1.00
α -bloqueante	0.648	1.17	0.66-2.09
Tiazidas	0.031	1.38	1.04-1.84
Diuréticos del asa	0.780	0.94	0.65-1.36
β -bloqueantes	0.150	1.28	0.93-1.77
Antagonistas del calcio	0.936	0.98	0.72-1.35
Estatinas	0.674	0.94	0.71-1.23

CVA: Accidente Cerebrovascular, HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda, IMC: Índice de Masa Corporal, IM: Infarto de Miocardio, CI: Intervalo de Confianza, OR: Razón de probabilidad, SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

Para determinar si el género podría ser una variable de confusión en la relación inversa entre fumar y toser con IECA, esta asociación se analiza según el género. El resultado muestra que la asociación no existe en los hombres porque tienen una tasa de tos inducida por IECA del 20%, independientemente de si fuman o no. Sin embargo, la

asociación es significativa en mujeres ($p = 0.037$), con una tasa de tos de IECA 10% más alta en aquellas que no fuman (OR 1.73 y IC 95% 1.06-2.84).

5. Análisis multivariante

En el análisis multivariante se introdujeron las siguientes variables: edad, sexo, infarto de miocardio previo, CVA/TIA previo, SAOS previo, no fumador, diabetes mellitus 2, IMC, dislipidemia, microalbuminuria, tiazidas, diuréticos del asa, β -bloqueantes, antagonistas del calcio y estatinas. Cuando se realizó el análisis multivariante inicial con todas las variables iniciales contempladas introducidas al mismo tiempo, resultó ser género femenino, tener un diagnóstico previo de SAOS, tener un diagnóstico previo de CVA/TIA y ser tratado con tiazida o estatinas, todos se asociaron significativamente con una tos debida a IECA (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo multivariante inicial de factores predisponentes para la tos por IECA en 1101 pacientes hipertensos

	<i>p</i>	Modelo multivariante inicial	
		OR	95%CI
Edad	0.312	1.19	0.85-1.66
Sexo femenino	0.01	1.60	1.12-2.30
IM previo	0.063	1.53	0.98-2.39
CVA/TIA previo	0.039	0.58	0.35-0.97
SAOS previo	<0.0001	2.17	1.47-3.21
No fumador	0.249	1.23	0.86-1.77
Diabetes 2	0.653	0.92	0.64-1.32
IMC	0.052	0.97	0.94-1.00
Dislipidemia	0.257	1.27	0.84-1.92
Microalbuminuria	0.272	1.00	0.99-1.00
Tiazida	0.018	1.48	1.07-2.06
Diuréticos del asa	0.888	0.97	0.62-1.51
β -bloqueantes	0.881	1.03	0.72-1.47
Antagonistas del calcio	0.826	0.96	0.68-1.36
Estatinas	0.014	0.64	0.45-0.91

CVA: Accidente Cerebrovascular, HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda, IMC: Índice de Masa Corporal, IM: Infarto de Miocardio, CI: Intervalo de Confianza, OR: Razón de probabilidad, SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

En el modelo multivariante final, bajo el método de razón de verosimilitud, se identificaron los siguientes factores de riesgo para una tos inducida por IECA: género femenino, con un OR ajustado de 1.77 y un IC del 95% 1.31-2.39; SAOS anterior con un OR ajustado de 1.85 y un IC del 95% 1.31-2.61; tratamiento concomitante con tiazida con un OR ajustado de 1.50 y un IC del 95% 1.11-2.04; y tratamiento concomitante con estatinas con un OR ajustado de 0.69 e IC del 95%: 0.51 a 0.93 (Tabla 5).

Tabla 5. Modelo multivariante. Método de razón de verosimilitud.

	B	Error estándar	Wald	<i>p</i>	OR	95%CI
Sexo femenino	0.571	0.152	14.059	<0.0001	1.77	1.31-2.39
SAOS previo	0.615	0.175	12.336	<0.0001	1.85	1.31-2.61
Tiazida	0.407	0.156	6.797	0.009	1.50	1.11-2.04
Estatinas	0.370	0.152	5.878	0.015	0.69	0.51-0.93

B: coeficiente estandarizado, CI: Intervalo de Confianza, OR: Razón de probabilidad, SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Wald: estadístico base de la prueba.

Discusión

1. Descripción de la muestra

1.1. Variables demográficas

El porcentaje de pacientes varones fue mínimamente superior al de mujeres, esto puede deberse a que la hipertensión arterial tiene más prevalencia en varones que en mujeres (Velázquez et al., 2000; Menéndez et al., 2016), por otro lado, la diferencia es mínima debido a que el porcentaje de mujeres que suelen ir a una consulta especializada suele ser superior al de los varones (Rosa-Jiménez et al., 2005), esto puede deberse al mayor cuidado de la salud por parte de las mujeres y la mayor aceptación de la enfermedad por parte de éstas.

Respecto a la edad se puede apreciar que la mayoría de los pacientes se encuentran en un rango de edad adulto o anciano, esto puede deberse a que la edad es un factor de riesgo en la aparición de la hipertensión arterial (Aktas et al., 2004).

Casi la mitad de los pacientes fumaban al menos un cigarrillo al día, se puede explicar porque el tabaco es un factor de riesgo en la aparición de la hipertensión arterial (Aktas et al., 2004; Williams et al., 2018). En el caso del consumo del alcohol, más de 1 de cada 4 pacientes bebían al menos una bebida alcohólica a diario, este dato puede deberse a que el alcohol es un factor de riesgo en la aparición de la hipertensión arterial (Williams et al., 2018).

1.2. Variables clínicas

El síndrome metabólico y las dislipidemias son los factores de riesgo vascular asociados con mayor frecuencia a los pacientes objeto de nuestro estudio. El síndrome metabólico fue diagnosticado en más del 86% de los pacientes, esto puede deberse a que el síndrome metabólico, es una agrupación de factores de riesgo vascular que influyen en las complicaciones de la hipertensión arterial (Williams et al., 2018, Aktas et al., 2004).

Las dislipidemias fueron diagnosticadas en 3 de cada 4 pacientes, es otro de los factores de riesgo más asociados a la aparición de la hipertensión arterial (Mancia et al., 2005; Aktas et al., 2004).

La hipertrofia ventricular izquierda, fue diagnosticada en casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio, esto se debe a que esta enfermedad suele ser una consecuencia de la hipertensión arterial mal controlada (Williams et al., 2018), como es el caso de los pacientes incluidos en el estudio, pues se trata de pacientes derivados a la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital.

Más de la mitad de los pacientes, presentaron obesidad y el 90% presentó sobrepeso, la obesidad ha sido asociada a la aparición de la hipertensión arterial (Guh et al., 2009), por lo que es normal que en nuestra cohorte sea una enfermedad muy común.

1.3. Variables analíticas y farmacológicas

La concentración de HDL estuvo en niveles normales o altos en 3 de cada 4 pacientes. En ensayos (Oda y kawai, 2011; Zeiher et al., 1994) se asociaron valores bajos de HDL con la hipertensión arterial y con la actividad vascular. Esto explicaría la gravedad de la hipertensión de los pacientes incluidos en el estudio que, a pesar de tener la mayoría unos valores óptimos de esta lipoproteína, presentan una hipertensión arterial descontrolada.

La concentración de LDL fue alta en 1 de cada 4 pacientes, en pacientes hipertensos este dato se asoció con un incremento en el riesgo cardiovascular (Williams et al., 2018).

Un 40% de los pacientes estudiados presentaban una hipertrigliceridemia, y de ellos 1 de cada 5 presentaban una concentración muy alta de triglicéridos, esta lipoproteína se asoció junto con valores altos de LDL, con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos (Williams et al., 2018, Chapman et al., 2011) estos datos podrían explicar que 1 de cada 5 de nuestros pacientes han tenido un evento cardiovascular, como el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular isquémico.

La gran mayoría de los pacientes presentaban la calcemia con valores normales, este electrolito está implicado en la estabilización vascular de las células y en la reducción de la vasoconstricción (Das, 2001). Existe controversia entre el beneficio de los valores normales de calcemia y la hipertensión arterial, en algunos ensayos se ha relacionado con una pequeña disminución de la presión arterial (Allender et al., 1996), mientras en otro no se aprecia ningún cambio en la presión arterial (Hazari et al., 2012; Sacks et al., 1995). En nuestro ensayo los pacientes hipertensos, tienen una calcemia en su mayoría normal y su hipertensión es severa, por lo parece que no existe un beneficio con respecto a este electrolito en nuestros pacientes.

Respecto a la potasemia, la gran mayoría presentaba valores normales de este electrolito, que tiene un papel importante en la vasodilatación dependiente del endotelio (Rodríguez-Mañas et al., 1990). Existen varios ensayos donde se ha demostrado que la hiperpotasemia se ha asociado con la hipertensión arterial (Walsh et al., 2002; Xi et al., 2015), en nuestro estudio, solo el 5% de los pacientes presentan hiperpotasemia, por lo que la influencia de este valor en la hipertensión de nuestra cohorte podría ser baja.

Más del 90% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban una natremia en valores normales, la retención de este electrolito puede provocar retención de agua, lo que aumenta el flujo en los vasos sanguíneos y por tanto la presión arterial (Girardin et al., 1980), por otro lado, la hipernatremia puede provocar inflamación endotelial microvascular, remodelación anatómica y anomalías funcionales, incluso en sujetos normotensos (Marketou et al., 2019). Las ingestas bajas de Na en la dieta se ha relacionado con un beneficio en la presión arterial y en el riesgo cardiovascular, en pacientes hipertensos (Pimenta et al., 2009; Sacks et al., 2001), en nuestra cohorte la mayoría de los pacientes presentan concentraciones normales o bajas de natremia, por lo que este dato podría mostrar la gravedad de esta patología en los pacientes incluidos en el estudio, que a pesar de tener bien la concentración de este electrolito, presentan un descontrol en los valores de la presión arterial.

Los niveles de glucemia estuvieron por encima de los valores normales en casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio. Estos valores se han asociado con la prevalencia de la hipertensión arterial (Yan et al., 2016) y algunos estudios han asociado la diabetes con un aumento de un 50% del riesgo de padecer hipertensión arterial (El-Atat et al., 2004; Petrie et al., 2018). En nuestro análisis podemos ver que casi la mitad de los pacientes presentan valores anormales, lo que podría explicar su asociación con la hipertensión arterial en ellos.

Un 20% de los pacientes presentaban valores de creatinina en sangre, superiores a los valores estándares, la concentración de creatinina elevada se asocia con el daño en la función renal, este daño es provocado por un mal control de la hipertensión arterial durante un periodo prolongado (Perneger et al., 1993), este dato podría mostrar el mal control de la hipertensión arterial en parte de nuestros pacientes.

Se detectó la existencia de microalbuminuria en 1 de cada 4 pacientes incluidos en el estudio. La detección de microalbuminuria se ha descrito como un signo temprano de daño renal, factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Duran et al., 2010). La incidencia de esta alteración en nuestra cohorte de pacientes es similar más o menos a la descrita en otras cohortes de pacientes hipertensos (Bramlage et al., 2007), sin embargo en otros estudios la incidencia es menor que la que aparece en el nuestro (Kim et al., 2013), la incidencia está relacionada con la gravedad de la hipertensión, pues también esta detección de microalbuminuria sería indicativo de daño precoz en órgano diana como es el riñón, provocado por una elevada presión arterial (Williams et al., 2018), por lo que estos datos podría demostrar la gravedad de la hipertensión de nuestra cohorte de pacientes.

La uricemia fue superior a los valores normales en más de 1 de cada 4 pacientes, la hiperuricemia se ha asociado al riesgo de padecer hipertensión arterial, que podría producir esta enfermedad mediante la reducción del óxido nítrico, y la activación del sistema renina-angiotensina, provocando la proliferación de las células del músculo liso y la producción de varios mediadores inflamatorios (Corry et al., 2008; Kang et al., 2005),

una revisión ha mostrado que esta patología es un factor de riesgo en la aparición de la hipertensión arterial (Wang et al., 2014). En estudios anteriores la incidencia de la hiperuricemia en pacientes hipertensos fue menor que en nuestro ensayo (Yamamoto et al., 2007), esto podría demostrar la gravedad de la hipertensión de los pacientes incluidos en el estudio.

Casi la mitad de los pacientes del ensayo, tenía una hipertensión arterial grado 3, este dato es superior a los datos de otros estudios con pacientes hipertensos (Volpe et al., 2007; Hendriks et al., 2012). Esto podría explicar la gravedad y el mal control de la hipertensión de los pacientes al iniciar el estudio. Que motivó su derivación a una consulta hospitalaria.

Alrededor del 40% de los casos tomaban más de 6 fármacos al día, este dato es superior a lo descrito en otro estudio con hipertensos (Yiannakopoulou et al., 2005). Se ha descrito en una revisión (Schroeder et al., 2004), que la reducción en el número de fármacos favorece la adherencia al tratamiento y por tanto mejora el control de la presión arterial y de otras patologías, esta información podría explicar el mal control de la hipertensión arterial de los pacientes incluidos en el estudio.

2. Análisis de días necesarios para la desaparición de la tos por IECA

Para gran mayoría de los pacientes la tos desaparece en un periodo menor o igual a 10 días, en el resto de pacientes la tos desapareció en un periodo menor a 30 días. Esto indica que la tos en todos los pacientes diagnosticados fue producida por la administración del IECA.

Para los distintos principios activos, no se mostró diferencia en la desaparición de la tos, lo que se podría explicar porque la tos no es una reacción adversa de un tipo concreto de IECA, sino es una reacción adversa de clase (Bangalore et al., 2010), que desaparece por igual con la interrupción de todos los tipos de esta familia de medicamentos.

3. Tos por IECA

El 24.5% de los pacientes presentaron tos por IECA. Esto es superior a lo descrito en la mayoría de los artículos recientes (Dicpinigaitis, 2006; Israili y Dallas, 1992; Messerli et al., 2018; Sato y Fukuda, 2015), solo es menor que en los artículos en los que los pacientes son de procedencia asiática (Messerli et al., 2018, Woo y Nicholls, 1995), esto se piensa que es debido a varias modificaciones genéticas.

En un estudio reciente (Luo et al., 2015) se relacionó la proteína de transporte llamada OATP1B1, una variante genética funcional SLCO1B1 521T> C, con el aumento de riesgo de tos por IECA en la población China.

Por otro lado, un polimorfismo de inserción/delección del gen ECA humano en el cromosoma 17q23 que comprende la presencia o ausencia de un inserto de 287 pares de bases (bp) en el intrón 16 (Rigat et al., 1990), se asoció en varios estudios con un aumento en la tos por IECA, en la población asiática (Mu et al., 2019; Li et al., 2012).

En nuestro estudio al ser todos los pacientes de procedencia caucásica, no es posible ver estas diferencias en la incidencia de la tos.

La incidencia en nuestro estudio es mucho mayor que la descrita en la ficha técnica del medicamento, que es de 1.3% (Bangalore et al., 2010).

3.1. Variables demográficas

La reacción adversa de la tos provocada por el tratamiento con IECA, fue más frecuentes en las **mujeres**, produciéndose en un 20% más que en varones. En el análisis multivariante, el sexo femenino constituyó un factor de riesgo de hasta el doble de padecer tos por IECA, en comparación con el sexo masculino. Estos datos son similares a los publicados en estudios recientes (Morimoto et al., 2004; Brugts et al., 2014; Sato y Fukuda, 2015; Alharbi et al., 2017), esto podría explicarse por dos factores:

El primero de ellos es por el efecto de dos variantes del gen ECA (rs4646994 y rs4344), ambos polimorfismos se han relacionado con un efecto protector en el hombre y un factor de riesgo en el sexo femenino (Grilo et al., 2011; Mas et al., 2011). En segundo lugar, se ha demostrado que los estrógenos aumentan los niveles de angiotensina II en el plasma sanguíneo y reducen la actividad de la ECA a través de una retroalimentación negativa (Fischer et al., 2002).

Los pacientes con tos presentaron una media de **edad** similar a los pacientes que no padecieron esta reacción adversa. Este dato es diferente a los mostrados en otros estudios donde hay diversidad de opiniones sobre la influencia de la tos, mientras un artículo relaciona la tos con pacientes menores de 65 años (Alharbi et al., 2017), otro artículo relaciona la tos con pacientes mayores de 65 años (Brugts et al., 2014), pero similar a lo descrito en otros, donde la edad no influye en la aparición de la tos (Hallberg et al., 2017).

El consumo del **tabaco** fue mayor en los pacientes sin tos, que en los pacientes que padecieron la reacción adversa. En el análisis univariante, los pacientes no fumadores tuvieron un factor de riesgo de hasta el doble de padecer tos por IECA, en comparación con los pacientes fumadores, esta asociación desapareció en el análisis multivariante, mostrándose un resultado similar a lo descrito anteriormente en algunos artículos (Brugts et al., 2014; Woo y Nicholls, 1995), aunque también hay otros estudios que demuestran lo contrario (Strocchi et al., 1992; Dicipinigaitis et al., 2006; Wyskida et al., 2012). La explicación a este cambio del análisis univariante al multivariante se debe a que la mayoría de los pacientes no fumadores eran mujeres (75%), y el sexo femenino se asoció a la tos por IECA, por lo que decidimos realizar un estudio para ver la asociación entre fumar y toser por IECA según sexo, y se concluyó que, para los varones, no había relación, si bien siguió siendo significativo en las mujeres, y que fue significativo en el mismo grado que en toda la muestra. Por tanto, se puede afirmar que no fumar se asocia con tos inducida por IECA en mujeres, pero esta asociación es inexistente para los varones. Es decir, la tos producida por IECA es independiente de si los pacientes fuman o no.

El consumo de **alcohol** fue similar en los pacientes con tos y en los pacientes sin ella. Esto es similar a lo descrito en un artículo anterior, donde no se ve relación entre el consumo de alcohol y la aparición de la tos (Hallberg et al., 2017).

3.2. Variables clínicas

No se apreció diferencia en la aparición de la tos por IECA, en relación con el **síndrome metabólico**. Siendo similar la incidencia de la tos en ambos grupos, esta relación no se ha estudiado con anterioridad, debido a que el síndrome metabólico es una agrupación de distintas patologías que se han estudiado por separado.

Los pacientes diagnosticados con **SAOS**, tuvieron una mayor incidencia de la tos por IECA. En el análisis multivariante, los pacientes diagnosticados con SAOS tuvieron un factor de riesgo de hasta el triple de padecer tos por IECA, en comparación con los pacientes no diagnosticados con esta patología. Anteriormente nunca se ha estudiado la relación de la tos por IECA con el SAOS, solo se realizó un estudio en el que se mostró que los pacientes con SAOS, tratados con IECA, desarrollan síntomas peores de esta patología (Cicolin et al., 2006). Los pacientes con esta patología sufren una inflamación del paladar blando (Paulsen et al., 2002), lo que podría contribuir a un aumento en la incidencia de la tos por IECA en pacientes diagnosticados con SAOS.

En los pacientes con **nefropatía** o en los pacientes con **insuficiencia renal** no se apreció diferencia en la aparición de la tos, estas patologías renales no han sido estudiadas en relación con la aparición de la tos por IECA y esto puede deberse a que no exista un riesgo en la aparición de la tos relacionada con estas enfermedades, pues los IECA, son usados de forma habitual en estas patologías (Chobanian et al., 2003).

En los pacientes con **dislipidemia** no se mostró una diferencia en la incidencia de la tos por IECA, esto es similar a lo descrito en un artículo anterior (Brugts et al., 2014).

En los pacientes con **diabetes mellitus 2**, no se presentan diferencias en la aparición de la tos. Esto es similar en lo descrito en artículos anteriores (Brugts et al., 2014; Wyskida

et al., 2012), esta relación no ha sido estudiada mucho respecto a la tos por IECA, pero si se ha estudiado su efectividad con respecto a los ARA II, siendo similar con respecto a la mortalidad por todas las causas (Messerli et al., 2018).

En los pacientes con **infarto agudo de miocardio**, no se mostró diferencia en la aparición de la tos. Esto es similar a lo descrito en un artículo anterior (Brugts et al., 2014), esto podría explicarse debido a que existe una relación entre el polimorfismo genético D/D de la ECA y la aparición del infarto de miocardio (Raynolds et al., 1993), mientras que la tos por IECA, se relaciona con un polimorfismo genético I/D (Mu et al., 2019; Li et al., 2012).

En relación a los pacientes con **ACVA/TIA**, se apreció una pequeña diferencia en la aparición de la tos por IECA, siendo menos frecuente en los pacientes diagnosticados con esta patología previamente. Esto es distinto a lo descrito en un artículo anterior (Brugts et al., 2014), donde la tos es más frecuente en pacientes con esta patología, esto puede deberse a que este artículo está realizado en pacientes que toman IECA con arteriopatía, mientras que nuestro estudio está realizado en pacientes hipertensos.

No se ha estudiado con anterioridad la relación de la tos con la **hipertrofia ventricular izquierda**, el **hipotiroidismo**, la **gota**, el **cáncer** y la **angina de pecho**. En nuestra cohorte de pacientes no se ha apreciado diferencia en la aparición de la tos por IECA relacionada con estas patologías, esto podría explicar la falta de resultados en estudios anteriores.

En los pacientes con **arteriopatía** no se apreció diferencia en la aparición de la tos por IECA. Esto es similar a lo descrito en un único artículo (Brugts et al., 2014).

En los pacientes con **obesidad** según los criterios de la OMS, no se apreció diferencia en la aparición de la tos por IECA. Esto es diferente a lo que aparece en un pequeño estudio (Toori y Chaudhry, 2020), donde sugiere que los pacientes con un IMC alto, tienen más riesgo de padecer tos por IECA, este resultado puede deberse a la pequeña muestra con la que trabaja este artículo, donde solo trabajan con 14 pacientes con tos por IECA.

3.3. Variables analíticas

En los valores de concentración de **variables lipídicas** no se apreció diferencias en la aparición de la tos. Existe un artículo que relaciona las patologías relacionadas con valores anormales en las variables lipídicas, con la tos (Brugts et al., 2014), en el que no se encuentra relación de esta patología con la aparición de la tos, lo que sería similar a lo que aparece en nuestro estudio.

En los valores de concentración de **electrolitos** no se mostró ninguna diferencia en relación a la aparición de la tos. No existe ningún artículo anterior que relacione estas concentraciones con la aparición de la tos.

A nivel de la concentración de **glucemia**, no se aprecia una diferencia en la aparición de la tos. No existe ningún artículo que relacione estas concentraciones con la aparición de la tos.

A nivel de las concentraciones de **microalbuminuria**, de **creatinina** en sangre y de **uricemia**, no se mostró diferencias en la aparición de la tos. No existe ningún estudio que relacione estos valores con la aparición de la tos por IECA.

En el **grado de hipertensión arterial** no se apreció diferencias entre los distintos niveles en relación con la aparición de la tos por IECA. No existe ningún estudio que estudie esta relación, pero si se encuentran artículos que muestran que no existe relación entre la dosis del IECA y la aparición de la tos (Bangalore et al., 2010; Brugts et al., 2014; Diczpinigaitis et al., 2006; Wood, 1995), esto se podría relacionar con la gravedad de la hipertensión arterial, pues a mayor grado de esta patología, sería necesario aumentar la dosis del IECA.

3.4. Variables farmacológicas

En los pacientes tratados con **estatinas** no se aprecia diferencia en la aparición de la tos. En el análisis multivariante, el uso concomitante de estatinas fue identificado como un

factor de protección, teniendo un riesgo de hasta el doble de padecer tos por IECA en los pacientes que no tomaban este tratamiento en comparación con los pacientes tratados con estatinas. Esto es diferente a lo publicado en un único estudio (Brugts et al., 2014), donde este fármaco fue identificado como un factor de riesgo para la aparición de la tos por IECA, esta discrepancia puede deberse a que nuestro artículo fue realizado en pacientes hipertensos, mientras este artículo (Brugts et al., 2014), fue realizado en pacientes con arteriopatía, donde la dosis de estatina debe de ser mayor que la que toman los pacientes de nuestro trabajo.

En los pacientes tratados con un **alfa bloqueantes** no se mostró diferencia en la aparición de la tos. Esta relación no ha sido estudiada con anterioridad con respecto a la tos, esto puede deberse al poco uso como antihipertensivos que se le da a este tipo de fármacos (Williams et al., 2018).

En los pacientes tratados con **diurético del asa**, no se mostró diferencia en la aparición de la tos. Esta relación no ha sido estudiada con anterioridad con respecto a la tos, aunque se ha realizado estudios (Williams et al., 2018; Shionoiri, 1993) sobre la interacción farmacológica con los IECA, demostrándose que no existe dicha interacción, esto podría explicar nuestros resultados al respecto del uso de estos fármacos.

En los pacientes tratados con **diuréticos tiazídicos**, se apreció diferencia en la aparición de la tos, siendo más frecuente la aparición de este evento en los pacientes tratados de forma concomitante con IECA. En el análisis multivariante, los pacientes que tomaban de forma concomitante las tiazidas presentaron un factor de riesgo de hasta el doble de padecer tos por IECA, en comparación con los pacientes que no estaban tratados con este tipo de fármaco. Esto es distinto a lo publicado anteriormente en un único artículo (Brugts et al., 2014), donde no se muestra influencia en el tratamiento concomitante de tiazidas con la aparición de la tos por IECA, a diferencia de ese artículo, donde se estudio a pacientes con arteriopatía, nuestro estudio se llevó a cabo en pacientes de una Unidad Hospitalaria de Hipertensión Arterial, donde se utilizan tiazidas e IECA rutinariamente en terapia combinada debido a su sinergia de acción farmacodinámica.

En los pacientes tratados con **beta bloqueantes**, se apreció una pequeña diferencia en la aparición de la tos, siendo más frecuente en los pacientes tratados con este tipo de fármacos, se ha realizado un único estudio (Brugts et al., 2014) que estudie esta asociación con la tos, mostrando unos resultados similares.

En los pacientes tratados con **antagonistas del calcio**, no se apreció diferencia en la aparición de la tos. Esto es similar a lo descrito en un artículo reciente (Brugts et al., 2014), pero diferente a lo descrito en otros artículos anteriores (Fogari et al., 1999; Wyskida et al., 2012) donde muestra que los antagonistas del calcio pueden ser protectores en la aparición de la tos por IECA, debido a que son unos inhibidores de las prostaglandinas y que estas, según algún artículo (Israili y Dallas, 1992), están implicadas en la tos producida por IECA.

4. Angioedema por IECA

La incidencia del edema agioneurótico en nuestro estudio fue del 2.3% de los pacientes tratados con IECA, esto es superior a lo descrito en la literatura (Makani et al., 2012; Messerli y Nussberger, 2000; Weber y Messerli, 2008), incluso es superior a la descrita en pacientes de raza negra (McDowell et al., 2006; Miller et al., 2008) donde la incidencia suele ser hasta el triple que, en los pacientes de raza blanca, esto puede deberse a una variante genética en el locus XPNPEP2, que provoca una baja en la actividad de la APP y un aumento de bradiquinina (Bhoola et al., 1992).

La explicación a que en nuestra cohorte de pacientes la incidencia sea tan alta podría estar relacionada con la gravedad de la hipertensión de los pacientes derivados a nuestra Unidad. Hay un estudio (Hallberg et al., 2017) que relaciona el aumento de la incidencia de angioedema en pacientes con tos por IECA con una dosis alta de IECA.

4.1. Variables demográficas

Las **mujeres** tuvieron una mayor incidencia de angioedema, que los varones, esto es similar a lo descrito en algún artículo anterior (Miller et al., 2008; Kostis et al., 2017).

Esto puede deberse a que los estrógenos inducen la expresión del receptor B2 de bradiquinina y suprimen la expresión del gen de la ECA (Caballero et al., 2011; Walford y Zuraw, 2014).

En relación con la **edad** no se mostró diferencias con la aparición del angioedema por IECA. Esto es contrario a lo descrito por algunos autores (Morimoto et al., 2004; Bluestein et al., 2009), donde describen que los pacientes con más de 60 años tienen más posibilidades de desarrollar angioedema.

Los pacientes **no fumadores** presentaron una mayor incidencia en la aparición del angioedema en comparación con los pacientes fumadores. Esto es contrario a lo descrito en artículos anteriores (Morimoto et al., 2004; Kostis et al., 2017), donde los fumadores son un factor de riesgo para la aparición de la tos por IECA, esto puede explicarse porque los fumadores tienen en suero una menor concentración de la Dipeptidil peptidasa IV, que es una de las enzimas que degradan la bradiquinina (Lefebvre et al., 2002). La diferencia con nuestro estudio puede deberse a la poca cantidad de pacientes diagnosticados con angioedema nuestra cohorte.

En relación con el consumo de **alcohol** no se mostró diferencia con respecto a la aparición del angioedema, no se han realizado estudios anteriores con respecto a la aparición del angioedema por IECA en relación con el consumo del alcohol.

4.2. Variables clínicas

En el caso del **síndrome metabólico** no se apreció una diferencia en la aparición del angioedema, siendo similar la incidencia del angioedema en ambos grupos, esta relación no se ha estudiado con anterioridad, debido a que el Síndrome Metabólico es una agrupación de distintas patologías que se han estudiado por separado.

En el caso del **SAOS**, se aprecia una gran diferencia con respecto a la aparición del angioedema, siendo mucho menor la incidencia en los pacientes diagnosticados con esta patología. Sobre esta relación no se han realizado estudios con anterioridad, solo

se ha realizado un estudio (Cicolin et al., 2006) donde se demuestra que los pacientes tratados con IECA, desarrollan peores síntomas de SAOS.

En los pacientes con **nefropatías** o con **insuficiencia renal** no se mostró diferencia en la aparición del angioedema, esta relación no se ha estudiado con anterioridad y podría explicarse, porque no existe un riesgo en la aparición del angioedema asociado a estas enfermedades, pues los IECA son tratamientos habituales en esta patología (Chobanian et al., 2003).

Los pacientes con **hipertrofia ventricular izquierda** tuvieron una menor incidencia de angioedema por IECA, esto es distinto a lo descrito en la bibliografía (Makani et al., 2012), donde los pacientes con esta patología no tienen ninguna influencia en la aparición del angioedema, esto puede deberse al pequeño tamaño de muestra de pacientes con angioedema.

Los pacientes con **dislipidemia** tuvieron una mayor incidencia de angioedema, que los pacientes que no tenía esta patología, esto es similar a lo descrito en artículos anteriores (Kostis et al., 2017; Duerr et al., 2010; Vasekar y Craig, 2012), donde se relaciona a los pacientes con dislipidemia tratados, como un factor de riesgo para la aparición del angioedema por IECA.

En los pacientes con **gota** se mostró una diferencia en la aparición del angioedema por IECA, siendo más frecuente en los pacientes que no fueron diagnosticados con esta patología, no existe ningún trabajo que estudie esta relación anteriormente.

Los pacientes con **diabetes mellitus 2** no presentaron una diferencia en la incidencia del angioedema. Esto es diferente a lo descrito en artículos anteriormente (Hudey et al., 2017; Brown et al., 2009; Byrd et al., 2008) donde los diabéticos tienen más opciones de tener angioedema, debido a que un grupo de medicamentos que se usan para tratar la diabetes, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, están implicados en la degradación de la bradiquinina y la sustancia P, elementos relacionados con la aparición del angioedema por IECA (Makani et al., 2012). Esto, sin embargo, es distinto a lo

descrito en otro artículo (Miller et al., 2008), donde la incidencia de angioedema en los pacientes diabéticos es menor que en la de los pacientes no diagnosticados con esta patología. Esta diferencia de resultados puede deberse a que nuestros pacientes mayoritariamente estaban tratados con metformina, que es una biguanida y que no hay ningún estudio que la relacione con la aparición del angioedema por IECA.

En relación a los pacientes diagnosticados con **infarto de miocardio**, no se apreció diferencia en la incidencia del angioedema, esto es similar a lo descrito anteriormente en la literatura (Do et al., 2018).

En relación a la **arteriopatía**, se mostró una diferencia en la incidencia del angioedema, siendo mayor en los pacientes diagnosticados con esta patología. Esto es diferente a lo descrito en un artículo anterior (Kostis et al., 2005), esta diferencia podría deberse al pequeño número de casos de angioedema que tenemos en nuestra cohorte.

No se ha estudiado anteriormente la relación del angioedema con la **angina de pecho**, el **cáncer**, el **ACVA/TIA** y el **hipotiroidismo**. En nuestro estudio no se apreció diferencia en la aparición del angioedema, en relación a. estas patologías, esto podría explicar la falta de trabajos que estudien esta relación.

En el caso de los pacientes con **obesidad**, se mostró una incidencia mayor en los pacientes diagnosticados previamente con esta patología, esto es similar a lo descrito previamente en la bibliografía (Stauber et al., 2014).

4.3. Variables analíticas

En los valores de **concentraciones lipídicas**, se apreció diferencias en las concentraciones de LDL, colesterolemia y trigliceridemia, mostrando los pacientes con angioedema unos valores más altos de estas concentraciones. Esto puede tener relación con la administración de medicamentos para tratar las dislipidemias, pues anteriormente (Kostis et al., 2017; Duerr et al., 2010; Vasekar y Craig, 2012) se ha descrito que estos fármacos son un factor de riesgo en la aparición del angioedema por

IECA, por lo que los pacientes con peores datos de concentración lipídica, deberían tener prescrito un fármaco para tratar dicha patología, esto podría explicar esta diferencia en la aparición del angioedema.

En los valores de concentración de **electrolitos**, no se apreció diferencias en la aparición del angioedema por IECA, no se ha realizado un estudio que relacione a estos niveles con la aparición del angioedema.

Con respecto a los valores de **glucemia**, no se apreció diferencia en la incidencia del angioedema por IECA. Esto podría demostrar, la explicación dada en la diabetes para justificar este resultado, en comparación con lo descrito anteriormente en la bibliografía (Hudey et al., 2017; Brown et al., 2009; Byrd et al., 2008), donde demuestra que los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de angioedema.

En el caso de la **creatinina** en sangre, **uricemia** y **microalbuminuria**, no se mostró una gran diferencia en la incidencia del angioedema, no se ha realizado ningún estudio anterior que relacione estos niveles con la aparición del angioedema, por lo podría explicarse que no existe relación entre estos valores y la aparición de la reacción adversa.

A nivel de los **valores de presión arterial** no se mostró una diferencia en la aparición del angioedema. No se ha realizado ningún estudio que relacione estos valores con el angioedema por IECA, Sin embargo, hay un estudio (Hallberg et al., 2017) que relaciona las dosis altas del IECA con un aumento de la incidencia de angioedema en pacientes con tos por IECA. Esta diferencia con los resultados del artículo, puede deberse a los pocos pacientes con angioedema diagnosticados en nuestro trabajo.

4.4. Variables farmacológicas

En el caso de las **estatinas** se aprecia una gran diferencia en la aparición del angioedema, siendo la incidencia mayor en los pacientes tratados con este tipo de fármaco. Esto es

similar a lo descrito anteriormente en la bibliografía (Kostis et al., 2017; Duerr et al., 2010; Vasekar y Craig, 2012), como se explica en las variables analíticas.

En relación a los **alfa-bloqueantes**, no se apreció diferencias en la aparición del angioedema, ni existen ensayos anteriores que muestren esta diferencia.

En relación a los **diuréticos del asa**, se apreció una diferencia en la incidencia del angioedema, siendo mayor en los pacientes que no tomaban este tipo de fármaco. No existe ningún estudio que relacione la administración de estos diuréticos con la aparición del angioedema por IECA.

En relación a los **diuréticos tiazídicos** se mostró una diferencia en la incidencia del angioedema, siendo mayor en los pacientes que tenía prescrito este tipo de fármaco. Esto es diferente a lo descrito en un artículo (Borghetti et al., 2020), donde no se muestra diferencia en la aparición del angioedema por IECA, esto podría explicarse por los pocos casos con Angioedema en nuestra cohorte de pacientes.

En relación a los **beta-bloqueantes** se apreció una diferencia en la incidencia del angioedema, siendo mayor en los pacientes que tenían prescrito dicha medicación, no existe ningún artículo que haya estudiado esta relación.

En relación a los **antagonistas del Ca**, se mostró una pequeña diferencia en la incidencia del angioedema, siendo mayor la incidencia en los pacientes que tenía prescrito este tratamiento concomitante. Esto es similar a lo descrito anteriormente en la bibliografía (Hallberg et al., 2017; Mahmoudpour et al., 2016). Podría explicarse porque los antagonistas de los canales de Ca aumentan la formación de bradiquinina mediante la activación de la calicreina (Maurer et al., 2011).

Conclusiones

Una vez analizados los resultados del presente estudio, podemos concluir, que en los pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial y en tratamiento con un IECA en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular del Hospital Virgen de Valme de Sevilla:

1. Los días necesarios para la desaparición de la tos producida por el uso de IECA, fue menor de 10 días para el 96,7% de los pacientes, tras la interrupción del tratamiento.
2. El sexo femenino fue un factor de riesgo de hasta el doble, en comparación con el sexo masculino, en la aparición de la tos por IECA.
3. Los pacientes diagnosticados con SAOS, tuvieron un factor de riesgo de hasta el triple, en la aparición de la tos por IECA.
4. Los pacientes que usaban de forma concomitante diuréticos tiazídicos con IECA, tuvieron un factor de riesgo de hasta el doble de padecer la tos.
5. Los pacientes tratados de forma concomitante las estatinas con IECA, tuvieron un factor de protección, presentando un factor de riesgo de hasta el doble los pacientes que no tomaban estatinas, para la aparición de la tos por IECA.
6. En todos los pacientes la tos desapareció en un tiempo máximo de 30 días, tras la interrupción del tratamiento.
7. La incidencia del edema angioneurótico por IECA en nuestro análisis, es muy superior a lo descrito con anterioridad en los estudios y a lo descrito en la ficha técnica del medicamento.

Bibliografía

- Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359(9323):2088-2089.
- Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Prognostic significance of left ventricular hypertrophy regression. *Adv Exp Med Biol* 1997;432:199-205.
- Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *J Am Med Assoc* 2004;292(12):1462-1468.
- Alharbi FF, Kholod AAV, Souverein PC, Meyboom RH, de Groot MCH, de Boer A, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31: 676-684.
- Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996;124(9):825-831.
- Banegas JR, Ruilope LM, De La Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, De La Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *New Engl J Med* 2018;378(16):1509-1520.
- Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: Deceptive information from the physicians' desk reference. *Am J Med* 2010; 123: 1016-1030.
- Bautista R, Manning R, Martinez F, Del Carmen Avila-Casado M, Soto V, Medina A, et al. Angiotensin II-dependent increased expression of Na⁺-glucose cotransporter in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(1 55-1):F127-F133.
- Beltman F, Heesen W, Smit A, May J, De Graeff P, Havinga T, et al. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1998;16(6):S15-S19.

- Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Sthoeger ZM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med* 2015;128(2):120-125.
- Bhatt DL, Gabriel Steg P, Magnus Ohman E, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *J Am Med Assoc* 2006;295(2):180-189.
- Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: Kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44(1):1-80.
- Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo Jr. CA, Reshef A, Herscu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(6):502-507.
- Borghi C, Soldati M, Bragagni A, Cicero AFG. Safety implications of combining ACE inhibitors with thiazides for the treatment of hypertensive patients. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(12):1577-1583.
- Bramlage P, Pittrow D, Lehnert H, Höfler M, Kirch W, Ritz E, et al. Frequency of albuminuria in primary care: A cross-sectional study. *Eur J Prev Cardiol* 2007;14(1):107-113.
- Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: Information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991;43(6):543-546.
- Brown JJ, Davies DL, Johnson VW, Lever AF, Roberison JIS. Renin relationships in congestive cardiac failure, treated and untreated. *Am Heart J* 1970;80(3):329-342.
- 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(3):516-523.
- Brugts JJ, Arima H, Remme W, Bertrand M, Ferrari R, Fox K, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 2014;176:718-723.

- Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, Ferrari R, Fox K, MacMahon S, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(4):391-400.
- Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178(1):28-36.
- Brunton Laurence L., Lazo John S., Parker Keith L. "Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica". Decimo tercera Edición. McGraw Hill. 2017.
- 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(1):141-147.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by Bradykinin. Part II. treatment, follow-up, and special situations. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):422-441.
- Cao H, Hegele RA. DNA polymorphism and mutations in CPN1, including the genomic basis of carboxypeptidase N deficiency. *J Hum Genet* 2003;48(1):20-22.
- Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D. Diabetes mellitus and risks of dual blockade of the renin-angiotensin- aldosterone system. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(5):412-415.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345-1361.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):773-785.

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr. JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *J Am Med Assoc* 2003;289:2560-2572.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310(9):959-968.
- Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 53-55.
- Cilia La Corte AL, Carter AM, Rice GI, Duan QL, Rouleau GA, Adam A, et al. A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat* 2011;32(11):1326-1331.
- Cinelli E, Bongianini F, Pantaleo T, Mutolo D. The cough reflex is upregulated by lisinopril microinjected into the caudal nucleus tractus solitarii of the rabbit. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;219:9–17.
- Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redón J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: Evidence, limitations and perspective-position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35(8):1546-1553.
- Contra HS, Estrada LR, Chávez AG, Hernández y Hernández H. The renin-angiotensin-aldosterone system and its functional role beyond blood pressure control. *Rev Mex Cardiologia* 2008;19(1):21-29.
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269-275.
- Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: Results of the heart outcomes prevention evaluation study. *Circulation* 2001;104(5):522-526.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. 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(9489):895-906.

- Das UN. Nutritional factors in the pathobiology of human essential hypertension. *Nutrition* 2001;17(4):337-346.
- Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: A new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(7):293-299.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *J Am Med Assoc* 2004;292(19):2350-2356.
- Dicipinigaitis PV, Sitkauskiene B, Stravinskaite K, Appel DW, Negassa A, Sakalauskas R. Effect of smoking cessation on cough reflex sensitivity. *Eur Respir J* 2006;28(4):786-790.
- Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl.):169S-173S.
- Do TP, Seetasith A, Belleli R, Schlienger RG, Corda S, Burudpakdee C, et al. A Database Cohort Study to Assess the Risk of Angioedema Among Patients with Heart Failure Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the USA. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18(3):205-211.
- Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):642-52.
- Duan QL, Nikpoor B, Dubé M-, Molinaro G, Meijer IA, Dion P, et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;77(4):617-626.
- Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer H-, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(4):703-708.

- Duran M, Kalay N, Ardic I, Yarlioglu M, Kayaalti F, Yilmaz Y, et al. Microalbuminuria is not associated with endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Renal Fail* 2010;32(6):659-665.
- El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. Diabetes, hypertension, and cardiovascular derangements: Pathophysiology and management. *Curr Hypertens Rep* 2004;6(3):215-223.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(6):603-615.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957-967.
- Fernández Oropesa CM, Callego Fernández C. Therapeutic use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *FARM HOSP* 1995;19(1):3-9.
- Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;53(3):672-677.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355(9215):1575-1581.
- Flórez, J.: FARMACOLOGÍA HUMANA. 4o edic., Editorial Masson-Salvat 6ª edición – 2013.
- Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Banderali A, Salvetti A. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: A randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999;60(3):121-128.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317(2):165-182.

- Fox AJ, Laloo UG, Belvisi MG, Bernareggi M, Chung KF, Barnes PJ. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: A mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med* 1996;2(7):814-817.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100(4):354-360.
- Fujimoto Y, Sasaki T, Tsuchida A, Chayama K. Angiotensin II type 1 receptor expression in human pancreatic cancer and growth inhibition by angiotensin II type 1 receptor antagonist. *FEBS Lett* 2001;495(3):197-200.
- Ganong W F: *Fisiología médica* (10. edición). Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. México D. F., 1986; 389-95.
- Gilbert JD, Byard RW. Lethal manifestations of angioedema. *Forensic Sci Med Pathol* 2019;15(3):494-497.
- Girardin E, Caverzasio J, Iwai J, Bonjour JP, Muller AF, Grandchamp A. Pressure natriuresis in isolated kidneys from hypertension-prone and hypertension-resistant rats (Dahl rats). *Kidney Int* 1980;18(1):10-19.
- González García VM, Fernández Machín LM, Ruibal León AJ, Durán Torres G. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina. Revisión de estudios multicéntricos. *Rev Cuba Med* 2002;41(5):274-282.
- Greciano V, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Montero D, Catalá-López F, De La Fuente Honrubia C. Use of Antihypertensive Drugs in Spain: National Trends From 2000 to 2012. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(10):899-903.
- Greco S, Muscella A, Elia MG, Salvatore P, Storelli C, Mazzotta A, et al. Angiotensin II activates extracellular signal regulated kinases via protein kinase C and epidermal growth factor receptor in breast cancer cells. *J Cell Physiol* 2003;196(2):370-377.
- Grilo A, Sáez-Rosas MP, Santos-Morano J, Sánchez E, Moreno-Rey C, Real LM, et al. Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(1):10-17.

- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;25;9: 88.
- Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res* 2015;116(6):991-1006.
- Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, Nordang L, Islander G, Norling P, et al. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough. *Ann Pharmacother* 2017;51(4):293-300.
- Hazari MAH, Arifuddin MS, Muzzakar S, Devender Reddy V. Serum calcium level in hypertension. *North Am J Med Sci* 2012;4(11):569-572.
- Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):889-899.
- Hendriks ME, Wit FWNM, Roos MTL, Brewster LM, Akande TM, de Beer IH, et al. Hypertension in Sub-Saharan Africa: Cross-sectional surveys in four rural and urban communities. *PLoS ONE* 2012;7(3).
- Herman LL, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) [Updated 2019 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Hosmer David W, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience; 2000.
- Hsu T-, Liu J-, Hung S-, Kuo K-, Chang Y-, Chen Y-, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med* 2014;174(3):347-354.
- Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(3):610-615.

- Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells. *Hypertens Res* 2004;27(2):101-108.
- IMS Institute for Healthcare Informatics. *The Global Use of Medicines in 2019 and Outlook Through 2023*. Parsippany, NJ: IQVIA Institute; 2019.
- Israili ZH, Dallas 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(3):234-242.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med* 2008;359(23):2417-2428.
- Kamper A-. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Renal Function: A Review of the Current Status. *Drug Saf* 1991;6(5):361-370.
- Kang D-, Park S-, Lee I-, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: Implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3553-3562.
- Kim YS, Kim HS, Oh HY, Lee M-, Kim CH, Kim YS, et al. Prevalence of microalbuminuria and associated risk factors among adult Korean hypertensive patients in a primary care setting. *Hypertens Res* 2013;36(9):807-823.
- Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad J-, Chiang C-, Zhang W, et al. Updated national and international hypertension guidelines: A review of current recommendations. *Drugs* 2014;74(17):2033-2051.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1637-1642.
- Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Curr Hypertens Rep* 2017;20(7).
- Kovács G, Peti-Peterdi J, Rosivall L, Darwin Bell P. Angiotensin II directly stimulates macula densa Na-2Cl-K cotransport via apical AT1 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282(2 51-2):F301-F306.

- Kumar RS, Kusari J, Roy SN, Soffer RL, Sen GC. Structure of testicular angiotensin-converting enzyme. A segmental mosaic isozyme. *J Biol Chem* 1989;264(28):16754-16758.
- Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J, Androulakis AE, Mellas P, Keleoeshis GA, et al. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97(14):1342-1347.
- 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 II):460-464.
- Li Y-, Zhu X-, Liu F, Xiao C-, Bian Y-, Li H, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(6).
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004-1010.
- Luo JQ, He FZ, Wang ZM, Sun NL, Wang LY, Tang GF, Liu MZ, Li Q, Chen XP, Liu ZQ, Zhou HH, Zhang W. SLCO1B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Sci Rep.* 2015 26;5:17253.
- MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017;18:6(11).
- MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-1041.
- Mahmoudpour SH, Baranova EV, Souverein PC, Asselbergs FW, de Boer A, Maitland-van der Zee AH, et al. Determinants of angiotensin-converting enzyme

inhibitor (ACEI) intolerance and angioedema in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(6):1647-1659.

- Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110:383-391.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45(6):1072-1077.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24(1):3-10.
- Marketou ME, Maragkoudakis S, Anastasiou I, Nakou H, Plataki M, Vardas PE, et al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J Clin Hypertens* 2019;21(6):749-757.
- Mas S, Gassò P, Álvarez S, Ortiz J, Sotoca JM, Francino A, et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: The role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(9):531-538.
- 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.
- Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, et al. New topics in bradykinin research. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011;66(11):1397-1406.
- McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *Br Med J* 2006;332(7551):1177-1180.
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the [Di@bet.es](#) Study. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(6):572-578.

- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1474-1482.
- Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angioedema. *Lancet* 2000;356:608-609.
- Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin. Auton. Res.* 2019 Apr;29(2):231-243.
- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008;51(6):1624-1630.
- Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):650-658.
- Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger 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;10:499-509.
- Mosley JD, Shaffer CM, Van Driest SL, Weeke PE, Wells QS, Karnes JH, et al. A genome-wide association study identifies variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacogenomics J* 2016;16(3):231-237.
- Mu G, Xiang Q, Zhou S, Xie Q, Liu Z, Zhang Z, et al. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2019;20(3):189-212.
- Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7(6):435-440.
- Nikpoor B, Duan QL, Rouleau GA. Acute adverse reactions associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: Genetic factors and therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(11):1851-1856.
- Oates JA, Wood AJJ, Williams GH. Converting-Enzyme Inhibitors in the Treatment of Hypertension. *New Engl J Med* 1988;319(23):1517-1525.

- Oda E, Kawai R. High-density lipoprotein cholesterol is positively associated with hypertension in apparently healthy Japanese men and women. *Br J Biomed Sci* 2011;68(1):29-33.
- Ondetti MA. Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. *Circulation* 1988;77(6 II SUPPL.):I-74-I-78.
- Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin- aldosterone system. *New Engl J Med* 2004;351(6):585-592.
- Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Müller A, Verse T, et al. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):501-509.
- Peral de Bruno; De La Serna Fernando, Prorenina, Renina y Enzimas de Conversión de Angiotensina (capítulo 21) Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento Lugar: Bs As; Año:2013; p. 99-103.
- Perich RB, Jackson B, Rogerson F, Mendelsohn FAO, Paxton D, Johnston CI. Two binding sites on angiotensin-converting enzyme: Evidence from radioligand binding studies. *Mol Pharmacol* 1992;42(2):286-293.
- Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A Prospective Study of Blood Pressure and Serum Creatinine: Results From the 'Clue' Study and the ARIC Study. *JAMA* 1993;269(4):488-493.
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34(5):575-584.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54(3):475-481.
- Pupi LM, Inhibidores de la enzima de la conversión (Capítulo 117) Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento Buenos Aires: 2013; p. 552-557.

- Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther* 2012;30(3):e156-e166.
- Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342(8879):1073-1075.
- 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.
- Rodríguez-Mañas L, Solano JJ, Cano C, González-Montalvo JI, Safar M, Laforce R, et al. Abnormal vascular relaxation in essential hypertension. *New Engl J Med* 1990;323(25):1772-1773.
- Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera AM, Ília Herráiz Montalvo C, Zambrana García JL. Do women demand to be assisted at medical clinics more often than men? *An Med Interna* 2005;22(11):515-519.
- Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4(3):180-188.
- Sacks FM, Brown LE, Appel L, Borhani NO, Evans D, Whelton P. Combinations of potassium, calcium, and magnesium supplements in hypertension. *Hypertension* 1995;26(6 Pt 1):950-956.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *New Engl J Med* 2001;344(1):3-10.
- Saino A, Pomidossi G, Perondi R, Valentini R, Rimini A, Di Francesco L, et al. Intracoronary angiotensin II potentiates coronary sympathetic vasoconstriction in humans. *Circulation* 1997;96(1):148-153.

- Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 195-198.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-2169.
- Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens* 2015; 37: 563-568.
- Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: A statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the american heart association. *Circulation* 2001;104(16):1985-1991.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How Can We Improve Adherence to Blood Pressure-Lowering Medication in Ambulatory Care? Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2004;164(7):722-732.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111(14):1777-1783.
- Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson SW, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1529-1538.
- Shionoiri H. Pharmacokinetic Drug Interactions with ACE Inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993;25(1):20-58.

- Stauber T, Confino-Cohen R, Goldberg A. Life-threatening angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Characteristics and risk factors. *Am J Rhinol and Allergy* 2014;28(1):54-58.
- Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: Systematic review. *Br Med J* 2004;329(7470):828-831.
- Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, Ricci C, Bassein L, Ambrosioni E. Cough during Treatment with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Analysis of Predisposing Factors. *Drug Invest* 1992;4(1):69-72.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. effects of various classes of antihypertensive drugs - Overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33(2):195-211.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33(7):1321-1341.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension:10-Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35(5):922-944.
- Toori KU, Chaudhry A. Characteristics of chronic cough in adults in Pakistani population: A cross sectional study. *Pak J Med Sci* 2020;36(3):360-364.
- Uemura H, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Miyoshi Y, Fujinami K, et al. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: A possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. *Mol Cancer Ther* 2003;2(11):1139-1147.

- Unger T, Gohlke P. Erratum: Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: Current status and future potential (Cardiovascular Research, Vol. 28, (146-158)). *Cardiovasc Res* 1994;28(3):435.
- Van de Werf F, Chair, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24(1):28-66.
- Van Dis I, Geleijnse JM, Boer JMA, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from the Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(3):377-383.
- Vasekar M, Craig TJ. ACE Inhibitor-induced angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(1):72-78.
- Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Attie F, Tapia Conyer R. Arterial hypertension in Mexico: results of the National Health Survey 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: Results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007;25(7):1491-1498.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009;122(3):290-300.
- Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(5):413-418.
- Walsh CR, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Serum potassium is not associated with blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens* 2002;15(2 I):130-136.
- Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2014;9(12).
- Weber MA, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema: Estimating the risk. *Hypertension* 2008;51:1465-1467.

- Wei L, Alhenc-Gelas F, Soubrier F, Michaud A, Corvol P, Clauser E. Expression and characterization of recombinant human angiotensin I-converting enzyme. Evidence for a C-terminal transmembrane anchor and for a proteolytic processing of the secreted recombinant and plasma enzymes. *J Biol Chem* 1991;266(9):5540-5546.
- Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, Graff A, Shojaee A, et al. A Titrated-to-Goal Study of Switching Patients Uncontrolled on Antihypertensive Monotherapy to Fixed-Dose Combinations of Amlodipine and Olmesartan Medoxomil ± Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* 2011;13(6):404-412.
- Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008;371(9631):2219-2221.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
- Woo KS, Nicholls MG. High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 141-144.
- Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(3):265-270.
- Wynckel A, Ebikili B, Melin J-, 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.
- Wyskida K, Jura-Szotyts E, Smertka M, Owczarek A, Chudek J. Factors that favor the occurrence of cough in patients treated with ramipril - A pharmacoepidemiological study. *Med Sci Monit* 2012;18(9):PI21-PI28.
- Xi L, Hao Y-, Liu J, Wang W, Wang M, Li G-, et al. Associations between serum potassium and sodium levels and risk of hypertension: A community-based Cohort Study. *J Geriatr Cardiol* 2015;12(2):119-126.
- Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G, Kaetsu Y, Sugihara S, Matsuura T, et al. Status of uric acid management in hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2007;30(6):549-554.

- Yan Q, Sun D, Li X, Chen G, Zheng Q, Li L, et al. Association of blood glucose level and hypertension in Elderly Chinese Subjects: A community based study. *BMC Endocr Disord* 2016;16(1):40.
- Yiannakopoulou EC, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: A critical factor for blood pressure control. *Eur J Prev Cardiol* 2005;12(3):243-249.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Erratum: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study (*Lancet* (2004) 364 (937-952)). *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Rousseau M, Salem D, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340(8829):1173-1178.
- Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of PHYLLIS - A randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35(12):2807-2812.
- Zeiher AM, Schachinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans: Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994;89(6):2525-2532.
- Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet* 2017;389(10064):37-55.

