

Angioedema asociado a losartán

Pedro Mercader, José Pardo, Arantxa Torrijos y Gerard Pitarch

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

Resumen.—El losartán es un fármaco antihipertensivo del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina. Estos medicamentos actúan sobre el sistema renina-angiotensina bloqueando el receptor AT₁ de la angiotensina. De forma ocasional, se han descrito casos de angioedema asociados a estos medicamentos. Presentamos un paciente que desarrolló un angioedema secundario a la ingesta de losartán por hipertensión arterial.

Palabras clave: losartán, angioedema, sistema renina-angiotensina.

Mercader P, Pardo J, Torrijos A, Pitarch G. Angioedema asociado a losartán. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(8):566-8.

ANGIOEDEMA ASOCIATED WITH LOSARTAN

Abstract.—Losartan is an antihypertensive drug that belongs to the group of angiotensin II receptors antagonist. These drugs act on renin-angiotensin system via a blockage of the angiotensin AT₁ receptor. Some cases of angioedema has been described with this new group of drugs.

Key words: losartan, angioedema, renin-angiotensin system.

INTRODUCCIÓN

El angioedema es un edema de la dermis profunda que se localiza fundamentalmente en los labios, la lengua y en la zona periorbitaria, aunque en ocasiones afecta a manos, pies y genitales. El angioedema suele ser idiopático, aunque a veces se relaciona con alergias a determinados alimentos y fármacos por un mecanismo mediado por IgE. En otras ocasiones se asocia a un déficit (hereditario o adquirido) del inhibidor de la C-I esterasa¹. El angioedema producido por medicamentos puede no ser mediado por IgE, como por ejemplo el producido por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 70 años, con antecedentes personales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión arterial (HTA) sufrió un episodio de angioedema 2 meses después de la toma de un IECA (captopril 25 mg/ 12 h), que se resolvió al suprimir la medicación y sustituirla por hidrocortizida (50 mg/ 24 h). Seis meses después, el paciente no

presentaba buen control de su HTA, por lo que se inició tratamiento con un ARA II (losartán 12,5 mg/ 24 h).

Tres meses después, el paciente volvió a presentar un episodio de angioedema, localizado en el labio inferior, sin edema en orofaringe ni disnea (fig. 1). Se trató con prednisona 80 mg por vía intramuscular y dexclorfeniramina 5 mg por vía intramuscular con una mejoría leve del edema. Se retiró el losartán y se administró tratamiento ambulatorio con prednisona a dosis de 60 mg/ 24 h y dexclorfeniramina 2 mg/ 12 h. A las 48 h de empezar el tratamiento, las lesiones habían desaparecido, por lo que se suprimió la medicación. El paciente se encuentra actualmente en tratamiento con un antagonista del calcio (amlodipino 10 mg/ 24 h), sin que hayan aparecido nuevos episodios de



Fig. 1.—Angioedema localizado en labio inferior.

Correspondencia:
Pedro Mercader.
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario.
Avda. Tres Cruces, s/ n. 46014 Valencia. España.
Correo electrónico: pedromercader@hotmail.com
Aceptado el 28 de julio de 2003.

angioedema y con un control adecuado de su HTA, tras 6 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Dentro del grupo de los IECA^{2,3} se incluyen el benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, espirapril, fosinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandopril y lisinopril. Actúan a nivel del sistema renina-angiotensina (SRA), inhibiendo el paso de angiotensina I a angiotensina II, al unirse a la enzima convertora de angiotensina (ECA) por su zona activa (fig. 2).

Los efectos secundarios de los IECA son poco frecuentes⁴⁷ e incluyen varios efectos adversos cutáneos (erupciones ampollosas, prurito, urticaria, pitiriasis rosada, vasculitis, fotosensibilidad, erupciones psoriasisiformes, maculopapulares o liquenoides)⁷. El angioedema, ocurre en un 0,1-1 % de los pacientes tratados^{5,6} y es el más importante por su posible compromiso vital. Al no tener un mecanismo inmunológico, los corticoides y los antihistamínicos no suelen influir en su evolución⁸, siendo el tratamiento de elección la retirada de la medicación. El tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición del angioedema⁷ puede variar de días a meses y el angioedema se puede resolver de forma espontánea a pesar de continuar con el tratamiento. Factores que parecen predisponer a la aparición del angioedema incluyen la raza negra, pacientes con angioedema idiopático o pacientes con historia de manipulación de vías aéreas superiores⁷.

Los ARA II incluyen losartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán y valsartán. Su mecanismo de acción también implica al SRA, al impedir la unión de la angiotensina II a sus receptores (fig. 2). Aunque los ARA II evitan algunos de los efectos secundarios de los IECA, se han descrito casos de angioedema⁸⁻¹⁴ así como otras reacciones cutáneas, como vasculitis¹⁵ o pseudolinfomas¹⁶ asociados a losartán.

En la literatura médica española sólo hemos encontrado un caso similar en 1999¹⁴.

Las características clínicas del angioedema inducido por ARA II son muy parecidas a las del inducido por IECA, incluyendo el tiempo de latencia variable, que puede prolongarse hasta un año¹².

El origen del angioedema asociado a IECA no está claro; una posible causa sería la acumulación de péptidos vasoactivos (bradicinina, sustancia P, histamina y prostaglandinas), los cuales son inactivados en condiciones normales por la ECA (fig. 2)^{17,18} explicaría por qué el angioedema se produce incluso cuando se cambia de IECA, pero esta hipótesis no explicaría la aparición de angioedema en pacientes que están siendo tratados con ARA II, pues en estos pacientes la ECA es funcionante y no se produce la acumulación de péptidos (fig. 2).

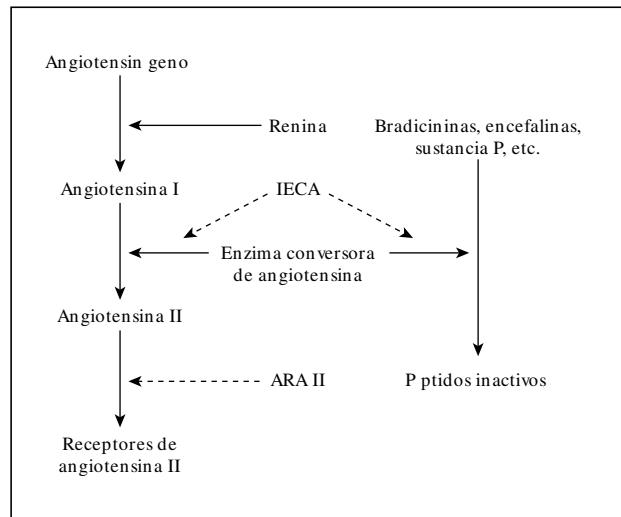


Fig. 2.—Representación esquemática del sistema renina-angiotensina. IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina. ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.

Una posible explicación se basa en la existencia de un SRA completo a nivel cutáneo, incluyendo el angiotensinógeno, la angiotensina II, la ECA, la renina y los receptores de angiotensina AT₁ y AT₂, que actuaría a nivel local de forma autocrina y paracrina. Aunque su función fisiológica no es bien conocida, y tampoco se conocen las consecuencias de una disminución de su síntesis, Steckelings et al⁷ han propuesto como posible causa del angioedema y de otros efectos cutáneos de los IECA y los ARA II la afectación de este SRA cutáneo.

Algunos pacientes con angioedema relacionado con ARA II han presentado antes episodios de angioedema relacionados con la toma de IECA^{10,13,14}, como en nuestro caso, lo que parece indicar un mecanismo común en ambos procesos. Este dato es importante en el manejo diario de pacientes con HTA, para evitar administrar un ARA II a un paciente que ha tenido previamente un episodio de angioedema relacionado con IECA. Al no tratarse de un mecanismo mediado por IgE la realización de pruebas epicutáneas o prueba por punción (*prick-test*) no resulta útil en estos pacientes, y la provocación oral con otros IECA o ARA II puede poner en peligro la vida, por lo que no se debe realizar. Sin embargo, en otras reacciones cutáneas provocadas por IECA^{19,20} se ha demostrado mediante pruebas epicutáneas y pruebas de provocación oral, que no hay reacciones cruzadas, por lo que en estos casos sí podría hacerse un intento terapéutico con otros fármacos de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frigas E, Nzeako UC. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23:217-31.

2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquerani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/ AHA Guidelines for the *Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult*: Executive Summary a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practical Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
3. Mc Allister FA, Zarnke KB, Campbell NR, Feldman RD, Levine M, Mahon J, et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part two—Therapy. *Can J Cardiol* 2002;18:625-41.
4. Kostis JB, Shelton B, Goselin G, Goulet C, Hood WB Jr, Khon RM, et al. Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Heart J* 1996;131:350-55.
5. Hedner T, Samuelsson O, Lunde H, Lindholm L, Andrén L, Wilholm BE. Angioedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1992;304:941-46.
6. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
7. Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm Venereol* 2001;81:321-5.
8. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Roylance PJ, Cooper WD, Inman WH, et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibition. *JAMA* 1988;260:967-70.
9. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin-II-blocker losartan. *N Engl J Med* 1995;333:1572.
10. Boxer M. Accupril and cozaar induce angioedema in the same patient. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:793-95.
11. Sharma PK, Yum JJ. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan. *South Med J* 1997;90:552-53.
12. Van Rijnsoever EW, Kwee Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158:2063-5.
13. Cha YJ, Pearson VE. Angioedema due to losartan. *Ann Pharmacother* 1999;33:936-8.
14. De Paz S, Martín AB, Iglesias A, Domínguez AR. Angioedema-urticaria por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Med Clin (Barc)* 1999;113:759.
15. Pierard Franchimont C, Henry F, Pierard GE. Severe pustular and polymorphous vasculitis caused by losartan. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1040-2.
16. Viraben R, Lamant L, Brousset P. Losartan-associated atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Lancet* 1997;350:1366.
17. Vleeming W, Van Amsterdam JG, Stricker BH, De Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18:171-88.
18. Gibbd CR, Lip GYH, Beevers DG. Angioedema due to ACE inhibitors: Increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:861-5.
19. Lluch-Bernal M, Novalbos A, Umpierrez A, Figueredo E, Bombin C, Sastre J. Cutaneous reaction to captopril with positive patch test and lack of cross-sensitivity to enalapril and benazepril. *Contact Dermatitis* 1998;39:316-7.
20. Martínez JC, Fuentes MJ, Armentia A, Vega JM, Fernández A. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2001;29:279-80.