



Tos ocasionada por enalapril, incidencia e influencia en la reducción de la tensión arterial

Rodrigo Suárez Otero,* Edgar García Venegas,* Jorge Jaimes Hernández*

RESUMEN

Antecedentes: la tos es un efecto secundario frecuente que producen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por lo que se limita su prescripción, a pesar de la conocida eficacia, en los pacientes con hipertensión arterial.

Objetivo: demostrar que los pacientes con tos, secundaria a la prescripción de IECA (enalapril), tendrán menor respuesta antihipertensiva, independientemente del apego al tratamiento.

Métodos: se evaluaron pacientes hipertensos, cuyo tratamiento consistió en 20 mg/día de enalapril. La tensión se midió en cada visita; la tos y su intensidad se determinó en relación con el efecto en la actividad diaria y el sueño. Se definió tos ocasionada por los IECA cuando se manifestó después de prescribir enalapril y desaparecer al suspenderlo.

Resultados: se registraron 61 pacientes con promedio de edad de 57 años. La reducción en la tensión arterial sistólica fue de 12.9 mmHg y diastólica de 12.5 mmHg ($p = 0.0001$). Nueve pacientes manifestaron tos, aunque en uno se consideró no relacionada con los IECA (incidencia a 30 días: 13.3%). Los pacientes sin tos tuvieron cifras más bajas de tensión arterial (sistólica de 13.9 y diastólica de 14.2 mmHg); en los pacientes con tos fue mayor la disminución de la tensión diastólica (media de 4.7 y 1.5 mmHg) ($p: 0.05$ y 0.001) y el apego fue excelente.

Conclusión: La tos es un marcador de eficacia alterada de los IECA; por lo tanto, deben suspenderse, ya que no disminuyen la tensión arterial.

Palabras clave: hipertensión, enalapril, tos, IECA.

ABSTRACT

Background: Cough limits the use of ACE inhibitors in many patients despite its efficacy, which appear to be limited in these patients.

Objective: To determine the meaning of cough on the blood pressure lowering effect of enalapril.

Methods: Patients with essential hypertension were evaluated, they received enalapril 20 mg daily. Blood pressure was measured in every visit, cough was measured with direct questioning and severity estimated according to impact on daily activities and sleep. We considered ACEI induced cough when appeared after starting enalapril and disappeared after stopping it.

Results: 61 were evaluated, 40 (66.5%) female, age were 57 ± 12.3 years. Mean reduction of blood pressure was 12.9 ± 2.9 (mean \pm SE) for systolic and 12.5 ± 1.3 for diastolic ($p = 0.0001$). 9 patients had cough, 1 was not related with ACEI (incidence 13.3%/month [95%CI=5.8-24%]), There was a statistically significant difference between cough and no-cough on its BPLE (mean 4.7 and 1.5 for diastolic and systolic). Patient compliance with drug regime was excellent in both groups.

Conclusion: Cough may be a signal of altered efficacy of ACEI in these patients and should be stopped as there will be no further change in blood pressure. Probable mechanisms are discussed.

Key words: Hypertension, cough, enalapril, ACE.

* Servicio Medicina Interna, Centro Médico ISSEMyM, Metepec, Estado de México, México.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Suárez Otero. Servicio Medicina Interna, Centro Médico ISSEMyM, Paseo Tollocan 284, San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México, México. Tel.: 275-6300, ext 2402. E-mail: cmissemym@yahoo.com

Recibido: junio, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La hipertensión arterial es un padecimiento de alta prevalencia en todo el mundo.¹⁻³ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han demostrado disminuir la tensión arterial y mortalidad cardiovascular. Estos medicamentos suelen prescribirse (fármacos de primera elección), según las guías europeas de hipertensión, cuando coexisten enfermedades asociadas, como diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.⁴⁻⁶ Uno

de los efectos secundarios más frecuentes y que limita su prescripción es la tos. Esta se debe a la acumulación de cininas, óxido nítrico e incremento de la sustancia P. La prevalencia de tos se estima de 5 a 39% y su variación depende del grupo étnico, método y tiempo utilizado para su evaluación. Cerca de 59% de los pacientes que padecen tos, la manifiestan durante los primeros 30 días de iniciar el tratamiento; sin embargo, su ocurrencia puede aparecer de manera temprana (tres días) o tardía (180 días). Una vez suspendido el medicamento, la tos desaparece al tercer día en 50% de los pacientes.⁷⁻⁹ Los fenómenos fisiopatológicos que ocasionan la tos y el angioedema pueden tener efectos directos o indirectos en la tensión arterial y por consecuencia, menor respuesta antihipertensiva al fármaco.

El objetivo de este estudio fue demostrar que los pacientes con tos, secundaria a la prescripción de IECA (enalapril), tendrán menor respuesta antihipertensiva, independientemente del apego al tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, observacional y de casos consecutivos en la población abierta. Se incluyeron los pacientes que acudieron a la consulta de medicina interna con hipertensión arterial de reciente diagnóstico y aquellos que no alcanzaron las cifras de control para la misma. Otros criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de hipertensión arterial, según los lineamientos del VII reporte nacional conjunto (JNC7), candidatos a recibir IECA; pacientes en tratamiento con otros antihipertensivos (β -bloqueadores, calcioantagonistas, diuréticos, excepto IECA o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II), cuyas dosis se establecieron durante el último mes. Los criterios de exclusión fueron: pacientes fumadores, con exposición ocupacional a humo y polvos; mujeres embarazadas, en lactancia o en edad fértil sin un método confiable de control de la fertilidad; pacientes con infarto miocárdico o cerebral en los seis meses previos; nefropatía preestablecida (proteinuria > 300 mg/L o creatinina sérica superior a 2 mg/dL); antecedentes de hipersensibilidad o alergia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El tratamiento inicial consistió en 20 mg/día de enalapril (Glioten Armstrong Lab. México), en una o dos dosis según el criterio del médico. La tensión arterial se midió con un esfigmomanómetro de mercurio; después de cinco minutos en reposo, con el paciente sentado, se realizaron tres determinaciones con un intervalo mínimo de dos minutos entre cada medición y se registró la media de cada una. Los pacientes se evaluaron a los siete y 30 días después de iniciar el tratamiento. En cada visita se midió la tensión arterial y se interrogaba acerca del fenómeno de tos; esta se definió secundaria a los IECA cuando contara con las siguientes características: tos seca, ausente antes de la primera dosis de enalapril y que se manifestara durante los siguientes 30 días, cuya intensidad fuera moderada a grave y desapareciera en los siguientes 15 días de suspender el tratamiento. Se clasificó leve cuando tuvieron toseduras aisladas y que no afectara su vida diaria; moderada cuando afectara ligeramente el sueño o las actividades diarias y grave cuando impidiera o interrumpiera el sueño y afectara la convivencia diaria. Antes de iniciar el tratamiento se obtuvo el consentimiento informado. El protocolo se aprobó por el comité local de investigación y bioética.

RESULTADOS

Se evaluaron 61 pacientes con promedio de edad de 57 años; sólo un paciente se perdió de seguimiento. Se registraron 40 (66.5%) mujeres y 21 hombres (34.5%). Dieciséis (26.2%) pacientes recibían otros fármacos al momento del estudio, principalmente calcioantagonistas (dihidropiridinas) y β -bloqueadores. Veinte (33.3%) cursaban con comorbilidad: diabetes tipo 2 (14.8%) y dislipidemia (9.8%), por lo que consumían medicamentos para dichas enfermedades (hipoglucemiantes orales, estatinas y fibratos) (cuadro 1 y 2). El apego al tratamiento fue similar en ambos grupos a los 30 días; en ocho pacientes hubo omisión de alguna toma del medicamento (seis en el grupo sin tos y dos en el grupo con tos), en ningún caso fue mayor a dos días y se debió al olvido del medicamento (apego mayor de 90%). En lo que respecta a la tos, nueve pacientes la manifestaron, aunque en uno se consideró improbable, ya que al suspender el medicamento persistió la por más de 15 días; en siete pacientes se

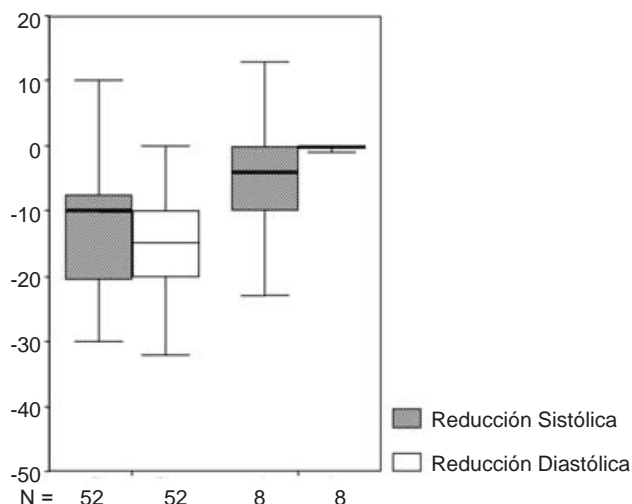
Cuadro 1. Características de los pacientes

Edad años m (\pm DS)	57(12.3)
Genero femenino n (%)	40 (66.5)
Comorbilidad n (%)	21 (34.4)
Diabetes mellitus n (%)	9 (14.7)
Presión sistólica basal m (\pm DS)	145.6 (16.8)
Presión diastólica basal m (\pm DS)	94.3 (8.0)
Otros fármacos n (%)	16 (26.2)

Cuadro 2. Comparación en estado basal de ambos grupos

	No tosedor, n = 52	Tosedor, n = 8	p
Genero femenino n (%)	33 (64.7)	6 (66.7)	0.64
Edad años m \pm DS	56 \pm 13	58 \pm 8	0.63
TA sistólica basal m \pm DS	147 \pm 16	138 \pm 15	0.13
TA Diastolita basal m \pm DS	94 \pm 7.8	91 \pm 9.2	0.28
IMC Kg/m2 m \pm DS	28 \pm 5	30 \pm 4.5	0.13

registro tos de intensidad moderada y en uno grave. La incidencia de tos a 30 días fue de 13.3% (IC 95% de 5.8 a 24.2). Los pacientes sin tos tuvieron cifras más bajas de tensión sistólica y diastólica (13.9 y 14.2 mmHg, respectivamente), en comparación con los que la manifestaron; dicho hallazgo fue más evidente en la tensión diastólica (4.7 y 1.5 mmHg; p 0.05 y 0.001, respectivamente) (figura 1).

**Figura 1.** Diferencia en cambio en presión arterial.

DISCUSIÓN

La tos ocasionada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es un fenómeno de alta prevalencia. En este estudio, a pesar del tiempo breve de observación, alcanzó una incidencia mensual elevada; obviamente no alcanzó la prevalencia reportada en algunos grupos étnicos, como los de origen asiático, pero superó la de los grupos caucásicos. Este fenómeno es difícil de evaluar y cuantificar, según el método utilizado, ya que cuando un paciente tiene tos y desaparece al suspender el medicamento que se sospecha como factor causal, es suficiente para adjudicarle el efecto adverso, además de no requerir la reexposición para confirmarlo.¹⁰⁻¹² El personal de salud implicado en el tratamiento de los pacientes hipertensos (médicos generales y cardiólogos) y los interconsultados por tos crónica (neumólogos o alergólogos), no reconocen dicha manifestación como un fenómeno secundario a los IECA y hacen que el paciente persista con molestias que afectan su estado de salud y calidad de vida.¹³ Aún no se conocen los mecanismos que originan la tos; sin embargo, la cinasa II (enzima convertidora de angiotensina), las proteasas de serina y la endopeptidasa neural se relacionan con la degradación de la sustancia P; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, al actuar con la cinasa, acumulan la sustancia P y su migración retrógrada en los ganglios cervicales de las fibras sensoriales del vago producen la tos.¹⁴ Estos fenómenos pueden considerarse el factor causal de una respuesta deficiente a los IECA, al no disminuir de manera adecuada o esperada la tensión arterial, como se confirmó en esta investigación. Un probable mecanismo implica que los IECA incrementan la apnea durante el sueño, lo que indica que los pacientes sufren inflamación rinofaríngea y obstrucción de las vías aéreas. La relación entre apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial, quizá ocasionen la hipertensión arterial o refractaria, pues desde el punto de vista epidemiológico, 40 a 60% de los pacientes con apnea obstructiva del sueño sufren hipertensión y hasta 87% con hipertensión refractaria tienen apnea obstructiva del sueño.^{15,16} Esto se atribuye a la activación simpática y respuesta humoral (episodios repetitivos de hipoxia), ya que ocasionan vasoconstricción, aumento de la resistencia periférica,

hipertensión y aumento en la liberación de aldosterona.¹⁷⁻²⁰ El grupo de pacientes no cumplió con los criterios para hipertensión refractaria;^{4,5} sin embargo, es evidente que la reacción a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no fue la esperada (reducción aproximada de 11.5 y 8.6 mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente),²¹ con lo cual se confirma la hipótesis del estudio. Es obvio que esta investigación muestra limitaciones; su diseño abierto tiene el potencial de sesgo en las mediciones e incluso en la selección de los pacientes. Los hallazgos sugieren que los pacientes con la posibilidad de padecer tos, secundaria a los IECA, sea mayor, además de considerar otras alternativas en la prescripción, como pacientes posmenopáusicas, con insuficiencia cardíaca, antecedentes de tos por IECA, origen asiático, edad avanzada y pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño, pues no solo implica el efecto de la tos en la calidad del individuo, sino que el efecto de los IECA disminuya o incluso desaparezca.^{22,23}

Declaración de conflicto de intereses

El medicamento prescrito en este estudio se suministró por la farmacia del hospital; el fabricante no influyó en el diseño, la conducción, el análisis ni la interpretación de los resultados o elaboración del manuscrito.

REFERENCIAS

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
- Velásquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelin HG, et al. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Card Mex* 2002;72(1):71-84.
- Suárez R, Gutiérrez J. Prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en una muestra de población mexicana. *Med Int Mex* 2006;22(3):183-8.
- 2003 European society of hypertension-European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003;21(6):1011-53.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black WC, Cushman EC, Green LA, et al. Seventh report of the national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Follath F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
- Yesil S, Yesil M, Bayata S, Postaci N. ACE inhibitors and cough. *Angiology* 1994;45(9):805-8.
- Woo KS, Norris RM, Nicholls G. Racial difference in cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1995;75:967-8.
- Yeo WW, Ramsey LE. Persistent dry cough with enalapril: incidence depends on methods used. *J Human Hypertens* 1990;4:517-20.
- Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):169S-173S.
- Sica DA, Brath L. Angiotensin-converting enzyme inhibition-emerging pulmonary Issues relating cough. *Congest Heart Fail* 2006;12:223-6.
- Morice AH, Kastelik JA, Thomson R. Cough challenge in the assessment of cough reflex. *B J Clin Pharmacol* 2001;52:365-75.
- Lombardi C, Crivellaro M, Dama A, Senna G, et al. Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Chest* 2005;128:976-9.
- The Japanese Respiratory Society, Mechanisms of cough. *Respirology* 2006;11(S4):137-9.
- Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006;81:53-55.
- Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:72-77.
- García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000;117:1417-25.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- Phillips BG, Somers VK. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:380-5.
- Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-9.
- Wu J, Kraja AT, Oberman A, Lewis CE, et al. Summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hyperten* 2005;18:935-42.
- Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Gen Intern Med* 2004;19:684-91.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.