



TOXICODERMIAS POR INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA

Revisión bibliográfica y puesta al día

Trabajo de fin de grado

Alumna: Gema Arribas Arribas

Tutora: Rosa Giménez García

Grado en Medicina

Curso 2017-2018

RESUMEN

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs) constituyen el fármaco estándar en el tratamiento de la HTA y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Son los fármacos antihipertensivos más empleados, tanto por su eficacia terapéutica como por la baja incidencia de reacciones adversas severas. Se estima una incidencia del 28% de efectos adversos por IECAs y aproximadamente la mitad son cutáneos.

La heterogeneidad de las reacciones y la variabilidad en los tiempos de aparición, pudiendo llegar a aparecer años después del inicio del tratamiento, dificulta el diagnóstico etiológico de las mismas. Muchas de estas toxicodermias se asemejan a una gran variedad de enfermedades dermatológicas, por lo que habrá que tenerlas en cuenta en pacientes en tratamiento con IECAs cuando aparezcan lesiones que no se expliquen por otra causa.

La importancia de conocer las reacciones cutáneas por IECAs radica en la frecuencia de las mismas o en su gravedad. Es importante conocer el riesgo de angioedema por las implicaciones (potencialmente mortal) y de otras reacciones graves como enfermedades ampollosas autoinmunes, eritrodermia, lupus eritematoso, Steven-Johnson, NET o síndrome de DRESS. También es importante conocer los factores de riesgo, los métodos diagnósticos y el manejo terapéutico.

La mayoría de las reacciones por IECAs son secundarias al mecanismo de acción de estos fármacos, sin embargo, en el caso del captopril, muchos de sus efectos se deben a la presencia de un grupo tiol en su estructura. Por este motivo es el IECA más asociado a reacciones adversas. Ante un paciente con antecedente de reacciones adversas por captopril, será importante pautar con precaución otros medicamentos con grupo tiol en su estructura, por riesgo de reactividad cruzada con el IECA.

PALABRAS CLAVE

IECA; Cutaneous drug reaction; Toxicodermias; Angioedema; Rash; Dermatitis

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
4. DISCUSIÓN: REACCIONES CUTÁNEAS POR IECAs	3
4.1. Alopecia.....	3
4.2. Angioedema y urticaria	3
4.3. Reacción granulomatosa intersticial por fármacos	4
4.4. Eritrodermia.....	5
4.5. Erupción maculopapular/exantemática/morbiliforme	5
4.6. Erupción eccematosa	5
4.7. Psoriasis/erupción psoriasiforme.....	6
4.8. Erupción linfomatoide por fármacos	6
4.9. Erupción tipo pitiriasis rosada.....	6
4.10. Liquen plano inducido por fármacos/Erupción liquenoide	7
4.11. Enfermedades ampollosas	7
4.12. Lupus eritematoso	9
4.13. Reacciones por fotosensibilidad: fotoalergia y fototoxicidad	9
4.14. Sarcoma de Kaposi	9
4.15. Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis Epidérmica Tóxica	10
4.16. Síndrome DRESS.....	10
4.17. Vasculitis	11
4.18. Otras reacciones cutáneas adversas por IECAS.....	11
4.19. Diagnóstico de toxicodermias.....	11
5. CONCLUSIONES	12
6. BIBLIOGRAFÍA.....	13
7. TABLA 1. PRINCIPALES REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)	20

1. INTRODUCCIÓN

La HTA es una elevación sostenida de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) o ambas. Se considera HTA cuando existe una PAS mayor de 140 mmHg y/o una PAD mayor de 90 mmHg(1). Cuanto mayores sean las cifras tensionales, mayor es la morbimortalidad de los individuos. Supone el principal factor de riesgo corregible de las enfermedades cardiovasculares(2), causa más frecuente de muerte a nivel mundial (3).

1.1. Tratamiento de la hipertensión arterial. Fármacos antihipertensivos

El objetivo del tratamiento es reducir la morbimortalidad cardiovascular, evitar la progresión del daño orgánico subclínico y lograr la regresión del mismo.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO: medidas higiénico-dietéticas

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: si no se logra el control de la HTA con un solo fármaco, se puede aumentar la dosis del mismo y/o agregar otro medicamento(1)

1. Diuréticos: diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa y ahorradores de potasio
2. Betabloqueantes
3. Calcioantagonistas
4. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
5. Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II
6. Antihipertensivos simpaticolíticos: antagonistas alfa 1 adrenérgicos (prazosin, doxazosin); agonistas alfa 2 adrenérgicos (alfametildopa, clonidina); antagonistas específicos de los receptores imidazólicos (rilmenidina)
7. Vasodilatadores directos (hidralazina, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina)

1.2. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El SRAA es un sistema hormonal peptídico que interviene en la fisiología cardiovascular, regulando la presión arterial y la homeostasis de volumen(4). Puede ser inhibido a distintos niveles mediante el empleo de diferentes fármacos:

- Beta-bloqueantes: reducen la liberación de renina
- IECA: impiden la formación de angiotensina II y la inactivación de bradicidina
- ARA-II: bloquean la acción de angiotensina II sobre el receptor AT
- Inhibidores de renina: bloquean el sistema en su origen.

1.3. Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs)

MECANISMO DE ACCIÓN: actúan inhibiendo la enzima implicada en la conversión del angiotensinógeno en angiotensina. Este enzima tiene dos funciones principales: sintetizar la angiotensina II a partir de angiotensina I y catalizar la eliminación de bradiquinina(4). La angiotensina II contribuye al aumento de la tensión arterial por la vasoconstricción arteriolar que produce a nivel periférico y por inducir la secreción de aldosterona a nivel renal. La bradiquinina tiene efecto hipotensor: contribuye a la vasodilatación por medio de la liberación de óxido nítrico y prostaciclina. El bloqueo de la ECA reduce la TA por disminución de los niveles de angiotensina II y aumento de bradiquinina(4).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS: la mayor parte de los IECAs son profármacos, con primer paso hepático, salvo captopril y lisinopril. Este mecanismo de activación por las esterasas hepáticas puede estar alterado si existe disfunción del hígado, por lo que en caso de insuficiencia hepática serán de elección el lisinopril o el captopril. El captopril es el que presenta un inicio de acción más rápido; por ello es el IECA de elección en las urgencias hipertensivas. Todos los IECAs se eliminan principalmente por vía renal por lo que, en caso de que la función renal esté alterada, será necesario ajustar la dosis administrada al aclaramiento de creatinina(4).

1.4. Efectos adversos generales de los IECAs

La mayoría se relacionan directamente con el mecanismo de acción (inhibición de la ECA), aunque en el caso del captopril, muchos de sus efectos secundarios se deben a la presencia de un grupo sulfhidrilo en su composición. Se incluyen: **Anemia:** por supresión de la producción de eritropoyetina (EPO) (5); **Hiperpotasemia:** por la disminución de la síntesis de aldosterona; se produce una mayor eliminación de sodio y agua y una retención superior de potasio(5); **Hipotensión:** desde casos leves hasta graves. Se produce especialmente en pacientes susceptibles por situaciones, como el tratamiento simultáneo con diuréticos o la insuficiencia cardíaca. (5); **Insuficiencia renal aguda (IRA):** en sujetos susceptibles por la presencia de comorbilidades, como estenosis de las arterias renales o ICC grave(5);**Tos:** se caracteriza por ser una tos seca, persistente, no productiva y repetitiva. Es el efecto adverso más típico y frecuente de los IECAs(5).

2. OBJETIVOS

- Revisión y puesta al día de las reacciones cutáneas inducidas por los IECAs
- Recopilación de dermatosis inducidas por IECAs. Reacciones graves por IECA
- Conocer los riesgos, prevención y tratamiento del angioedema por IECA
- Conocer los métodos diagnósticos más apropiados
- Elaboración de una tabla resumen de toxicodermias por IECA

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado una revisión bibliográfica de todos los artículos publicados, relacionados con posibles toxicodermias tras el consumo de IECA. Se recabó la información de bases de datos científicas como son Medline, Pubmed, Uptodate, Scielo, Google Scholar y MEDES. La búsqueda se basó en términos como “Hypertension”, “Angiotensin converting enzyme inhibitors”, “ACE inhibitors”, “inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina”, “IECA”; más específicamente de “toxicodermias por IECA”, “Cutaneous drug reaction”, “Dermatitis”, “Angioedema”, “Rash”, “Allergy” y los nombres de los fármacos documentados, tanto en castellano como en inglés. Como criterio de inclusión tomamos todo artículo que verse sobre un caso clínico de una posible toxicodermia tras el consumo de un IECA, sin límite de fecha ni de lenguaje.

4. DISCUSIÓN: REACCIONES CUTÁNEAS POR IECAS

Las toxicodermias por IECA son relativamente frecuentes; hasta un 50% de los efectos adversos por estos fármacos son cutáneos(5–7). Algunas, como el prurito, tienen especial relevancia por su frecuencia y otras, como el angioedema, por la gravedad de la reacción.

4.1. Alopecia

La alopecia es un efecto adverso de los IECAs muy poco frecuente; en la actualidad se conocen 5 casos: uno por enalapril(8), uno por lisinopril(9) y tres por captopril(10–12). En todos se describe una alopecia reversible, con recuperación del cabello tras la retirada del fármaco, salvo en uno. Smith et al(12) exponen un caso de alopecia secundaria a déficit de zinc por captopril. La retirada del fármaco no resultó suficiente para la recuperación del cabello, pero sí hubo mejoría con el aporte de suplementos de zinc.

4.2. Angioedema y urticaria

El **angioedema** es un edema localizado en dermis profunda, tejido subcutáneo o submucosa por extravasación de fluido intravascular al intersticio(13). Es un efecto adverso

de los IECAs poco frecuente –su incidencia oscila entre el 0,1%-0,7%(14,15)–, pero potencialmente mortal(13,15). El desarrollo de angioedema por IECAs se debe a la disminución de la degradación de bradiquinina, que produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular(13,16). No todos los pacientes tratados con IECAs desarrollan angioedema lo que lleva a pensar que hay otros mecanismos implicados en su aparición. Entre los factores que aumentan el riesgo de angioedema por IECAs se encuentran: raza negra, sexo femenino, Insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad coronaria, tabaco, AP de rash farmacológico, > 65 años, alergia estacional y el uso concomitante de inhibidores de DPP4 o inhibidores de rapamicina(6,13). Suele afectar característicamente a región periorbitaria, labios, lengua y laringe, pudiendo llegar a causar obstrucción de vía aérea superior(14–16) y menos frecuentemente extremidades o la pared intestinal(17–19). La clínica aparece entre días y años después del inicio del tratamiento y puede recurrir incluso tras haberlo suspendido(13).

Los IECAs están contraindicados en pacientes con historia de angioedema. Los ARA-II podrían emplearse como alternativa, aunque con precaución por el riesgo de reactividad cruzada(6,13); en un metaanálisis realizado por Haymore et al.(20), se estima que este riesgo es de 9,4%. En cuanto al tratamiento, la primera medida a tomar es la retirada del fármaco. En caso de afectación orofaríngea, será necesario monitorizar por riesgo de compromiso aéreo, precisando en ocasiones intubación o incluso traqueostomía. El tratamiento clásico con antihistamínicos y glucocorticoides no suele ser efectivo en el angioedema por IECAs. Recientemente se han propuesto otras opciones terapéuticas incluyendo el plasma fresco congelado, ecalantida (inhibidor de la calicreína plasmática), icatibant (antagonista del receptor B2 de bradiquinina) y concentrado de C1 inhibidor(6,13).

Habitualmente el angioedema por IECAs no asocia urticaria ni prurito, debido a que la histamina no está implicada en su patogénesis(6,16). Sin embargo, sí que se han descrito casos de **urticaria** aislada secundaria a la toma de IECAs, aunque es mucho menos frecuente que el angioedema. En la mayoría de los casos, se produce durante el primer mes tras el inicio del tratamiento. El IECA que más se asocia a la aparición de urticaria es el captopril, posiblemente debido a la presencia de un grupo sulfhidrilo en su estructura(5).

4.3. Reacción granulomatosa intersticial por fármacos

La dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) es una inflamación granulomatosa de la piel, asociada habitualmente a una enfermedad sistémica, aunque se ha descrito también asociación a neoplasias, infecciones o fármacos, entre los que se encuentran IECAs(21–

24) como enalapril. La reacción granulomatosa intersticial por fármacos (RGIF) es muy similar a la DGI, aunque con algunas características particulares. Microscópicamente presenta los cambios típicos de la DGI, como el infiltrado intersticial linfocitario y los eosinófilos tisulares, pero sin necrobiosis, vasculitis, infiltrado neutrófilo, linfocitos atípicos o dermatitis de interfase, que sí aparecen en la DGI(23). Las lesiones son muy heterogéneas. La mayoría de los pacientes presenta placas eritemato-violáceas anulares o no anulares en axilas, ingles, tronco y pliegues, aunque se han descrito otros tipos de lesiones como pápulas, nódulos o bandas de piel endurecidas (21–23).

4.4. Eritrodermia

La eritrodermia o dermatitis exfoliativa es una de las reacciones adversas a fármacos más grave(25). Se caracteriza por la presencia de eritema generalizado de la piel acompañado de descamación(26). Entre las posibles causas se encuentran enfermedades primarias de la piel, neoplasias o fármacos. Hay pocos casos documentados de eritrodermia asociada a IECAs como captopril(27–29) o lisinopril(26) . Goodfield et al.(27) describen cuatro pacientes con eritrodermia secundaria a captopril; en dos reaparecieron las lesiones con la reintroducción del fármaco y uno toleró el cambio a enalapril. Los autores sugieren que la reacción puede deberse al grupo sulfhidrido del captopril.

4.5. Erupción maculopapular/exantemática/morbiliforme

La erupción maculopapular, también llamada exantemática o morbiliforme, es la reacción por hipersensibilidad a fármacos más frecuente. Se caracteriza por la aparición difusa de máculas y pápulas eritematosas en individuos previamente sensibilizados(30). En ocasiones puede acompañarse de síntomas o signos sistémicos, como fiebre, diarrea o eosinofilia(6,25). Es una de las reacciones cutáneas adversas por IECAs más frecuentes(6). Habitualmente aparece a las 2-3 semanas de administrar el fármaco y suele remitir días-semanas después de su retirada(6,25).

4.6. Erupción eccematosa

La erupción eccematosa se caracteriza por la aparición localizada o difusa de lesiones eritematodescamativas, edematosas o vesiculosas pruriginosas(31). Se han descrito casos de erupción eccematosa por IECAs como captopril, enalapril, ramipril, fosinopril, benazepril o quinapril (32–35), con patch test positivo para captopril y negativo para el resto de IECA(32,33,35). Las lesiones pueden aparecer entre pocos meses o incluso varios años después del inicio del tratamiento(25). Habitualmente, mejoran con la suspensión del

fármaco causal, aunque en ocasiones es necesario asociar corticoterapia tópica u oral(6). El prurito suele ser resistente al tratamiento con antihistamínicos(34).

4.7. Psoriasis/erupción psoriasiforme

Existen casos documentados de psoriasis de nueva aparición o exacerbaciones de psoriasis en pacientes en tratamiento con captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y perindopril(6,36). En un paciente se observó reactividad cruzada entre captopril y perindopril, con recurrencia de las lesiones al sustituir el primero por el segundo(37).

4.8. Erupción linfomatoide por fármacos

Las reacciones linfomatoideas por fármacos son los imitadores de linfomas de células T cutáneos más frecuentes(38). En función de la presentación clínica e histológica, se distinguen diferentes tipos(38):

- Síndrome de pseudolinfoma inducido por fármacos (reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que simula un linfoma cutáneo de células T (LCCT))
- Reacción sin síntomas sistémicos que se asemeja a micosis fungoide
- Reacción a medicamentos linfomatoideos CD30+
- Pseudolinfoma de células B (raro)

Se han reportado casos de erupción linfomatoide por captopril, enalapril y lisinopril(6,39); algunos se asemejaban a fases iniciales de LCCT, micosis fungoide y dermatosis digitada(6).

4.9. Erupción tipo pitiriasis rosada

Se han reportado casos de erupción tipo pitiriasis rosada por la administración de ciertas vacunas y algunos tratamientos, entre los que se encuentran IECAs como captopril, lisinopril(40) y enalapril(6,41). Las manifestaciones clínicas en estos casos eran muy similares a la pitiriasis rosada, aunque se encontraron ciertas diferencias respecto a la enfermedad idiopática(6,40): ausencia de placa heraldo; lesiones de color rojo-violáceo brillante; picor intenso con ausencia de respuesta a antihistamínicos; aumento de eosinófilos en sangre y en la piel; la edad de los pacientes es mayor.

En todos los casos reportados por IECAs, las lesiones mejoraron rápidamente con la suspensión del fármaco(6). Se han reportado casos de erupciones tipo pitiriasis rosada producidas por captopril que han evolucionado a lesiones liquenoides(6,42,43).

4.10. Liquen plano inducido por fármacos/Erupción liquenoide

La erupción liquenoide o liquen plano inducido por fármacos es un efecto adverso muy poco frecuente. Se caracteriza por la presencia de pápulas planas eritematovioláceas en tronco y extremidades que se asemejan a liquen plano, con aspecto más psoriasiforme que el liquen plano clásico(25). La afectación oral es muy rara(25), aunque sí se han descrito casos, fundamentalmente en lengua, suelo de la boca, paladar, crestas alveolares y mucosa posterior, con distribución unilateral(25).

Se han reportado casos de erupción liquenoide por captopril, enalapril, lisinopril o alacepril(6,25). Las lesiones aparecieron 1-6 meses tras el inicio del tratamiento, con desaparición de las mismas 2-3 meses después de retirarlo, aunque en algunos casos fue necesaria terapia adicional con enoxaparina(44).

Kanwar et al.(45) describen el caso de una paciente que desarrolló una erupción liquenoide fotoinducida poco después de iniciar el tratamiento con enalapril, con resolución de las lesiones tras la retirada del fármaco.

4.11. Enfermedades ampollosas

4.11.1. Liquen plano penfigoide

El liquen plano penfigoide (LPP) es una rara dermatosis bullosa de origen autoinmune. La etiología es habitualmente idiopática, aunque hay una gran cantidad de casos reportados de LPP inducido por fármacos, entre ellos 5 casos por IECAs (enalapril(46), captopril(47,48) y ramipril(49,50)). El intervalo entre la administración del fármaco y la aparición del LPP puede oscilar entre 2 y 24 semanas(46,47).El LPP se caracteriza por la aparición brusca de ampollas tensas y redondeadas antes, durante o tras una erupción de liquen plano.. También se han documentado casos de afectación de la mucosa oral y conjuntival(46). Es más frecuente la afectación de varones, en torno a los 40-50 años(46).Histológicamente, se caracteriza por la presencia de hallazgos típicos de reacción liquenoide con ampollas subepidérmicas y la visualización mediante inmunofluorescencia directa de depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal(46). En la mayoría de los casos, las lesiones se resuelven a las pocas semanas de retirar el fármaco(46). La administración de dosis leves-moderadas de corticosteroides orales parece ser efectiva en una gran parte de los pacientes. En ocasiones, la administración de corticosteroides tópicos es suficiente(46).

4.11.2. Pénfigo

El pénfigo es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollas autoinmunes poco frecuentes, que afectan a piel, mucosa y anejos cutáneos(51). Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de acantolisis(52). El pénfigo relacionado con medicamentos puede clasificarse en dos subgrupos, según si el fármaco actúa como inductor o como desencadenante. Los fármacos con grupo tiol parecen actuar como inductores, mientras que los no tioles suelen actuar como desencadenantes(6). Se han descrito casos de pénfigo relacionado con diferentes IECAs(6,53). Los tioles, como captopril, suelen inducir pénfigo foliáceo, mientras que los no-tioles habitualmente provocan pénfigo vegetante(53). Se sugiere que cambiar el fármaco sospechoso por otro antihipertensivo, como otro IECA, puede causar la reaparición de las lesiones. Sin embargo, hay un caso documentado de pénfigo inducido por captopril que no recurrió con enalapril(6). Los hallazgos clínicos, histopatológicos y de la inmunofluorescencia no suelen distinguirse del pénfigo idiopático. El tiempo desde la administración del fármaco hasta la instauración de las lesiones es muy variable, pudiendo tardar incluso años, lo que dificulta el diagnóstico(6).

4.11.3. Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollas autoinmune poco frecuente que afecta principalmente a personas de edad avanzada(54–56). Se caracteriza por la presencia de ampollas subepidérmicas con depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal(54,56). Se ha descrito asociación de diversos fármacos con el penfigoide ampolloso, aunque la fuerza de estas asociaciones es incierta(54). Entre estos fármacos se encuentran tres IECAs(6,54): captopril(56–58), enalapril(59) y lisinopril(55).

4.11.4. Dermatitis IgA linear

La dermatitis IgA linear es una enfermedad ampollas autoinmune adquirida poco frecuente, con afectación subepidérmica, que se caracteriza por la presencia de depósitos IgA linear en la membrana basal en la inmunofluorescencia directa (60,61). La etiología no está bien definida, aunque se han reportado casos asociados a infecciones, tumores malignos y fármacos (60,61) como benazepril(62) y captopril(61). En el caso por benazepril, las lesiones desaparecieron con la retirada del fármaco(6,62). Sin embargo, en el caso por captopril, las lesiones persistieron a pesar de retirarlo, por lo que fue necesario administrar dapsona y prednisona(6,61).

4.12. Lupus eritematoso

Se han reportado casos de lupus eritematoso sistémico (LES) y lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) por IECAs como captopril, lisinopril, cilazapril y enalapril(6,25). Los síntomas pueden aparecer incluso años después del inicio del tratamiento. Se han objetivado títulos de autoanticuerpos antinucleares (ANA), antihistona y anti-Ro/SS-A positivos en la mayoría de los casos(6). Habitualmente se consigue la mejoría de los síntomas con el cese del fármaco, aunque a veces se precisa corticoterapia tópica o sistémica(6,25). Por lo general, la retirada de fármaco supone una disminución de los valores de laboratorio en el caso de LES pero no en LECS, pudiendo permanecer positivos a pesar de la resolución de la enfermedad(6,25). Los IECAs pueden inducir reacciones fotosensibles semejantes al lupus eritematoso cutáneo subagudo por la presencia de lesiones escamosas, anulares y de características psoriasiformes(63).

4.13. Reacciones por fotosensibilidad: fotoalergia y fototoxicidad

Las reacciones fotosensibles son reacciones cutáneas que se producen por la exposición simultánea a un agente químico y a la luz solar. Dependiendo del mecanismo fisiopatológico, estas reacciones pueden ser inflamatorias (fototoxicidad) o mediadas por células T (fotoalergia)(63,64). Es característica la distribución de las lesiones en áreas fotoexpuestas, respetándose las áreas no expuestas(63,64). La fotoalergia es menos frecuente, aparece en individuos con predisposición genética, precisa una sensibilización previa y no es dosis dependiente(63–65). Pueden aparecer reacciones cruzadas entre fármacos similares. Suelen desarrollarse entre 24 horas y varios días tras la exposición inicial(64). Las reacciones fototóxicas son mucho más frecuentes y cabe esperar que sucedan en todos los individuos expuestos a dosis suficientemente altas de fármaco o luz solar(64). Suele ocurrir entre minutos y horas tras la exposición solar, manifestándose como una quemadura con sensación de ardor y picor(64). Las reacciones fotosensibles en pacientes tratados con IECAs, especialmente aquellos sin grupo tiol, son muy poco frecuentes(66). Existen casos documentados por captopril(64,67), ramipril(68), quinapril(66) y enalapril(45,65), con fotopatch positivo para captopril, ramipril y quinapril(66,68,69) y evidencia a la reintroducción de quinapril(66,69).

4.14. Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es una proliferación endotelial multifocal que afecta predominantemente a piel y otros órganos. Se distinguen cuatro subtipos clínicos de SK:

clásico, endémico, iatrogénico y epidémico (relacionado con VIH)(70,71). Se debe a la infección por herpesvirus humano 8 (HVH8). Sin embargo, la infección no es suficiente para desarrollar KS; es necesaria la existencia de factores genéticos, inmunológicos o ambientales adicionales(70). Entre los factores ambientales, se encuentran fármacos como los IECA, a los que se ha relacionado con SK clásico(72) y SK iatrogénico(71). Existen cinco casos documentados de SK inducido por IECAs: dos por captopril(73,74), uno por lisinopril(75,76), uno por quinapril(77) y uno por cilazapril(70). Las lesiones aparecieron 6-8 meses tras el inicio del tratamiento y desaparecieron 3-8 meses tras su suspensión(6).

4.15. Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis Epidérmica Tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas graves que se caracterizan por la presencia de necrosis extensa y desprendimiento de la epidermis(78). Se considera que son diferentes estadios de una misma enfermedad, distinguiéndose en función de la gravedad y el porcentaje de superficie corporal afectado(78): **SJS**: la menos grave, con afectación de < 10% de la superficie corporal; **NET**: más grave, con afectación de > 30% de la superficie corporal; **Superposición de SJS/NET**: incluye a aquellos pacientes con afectación del 10-30% de la superficie corporal.

Cursan con lesiones cutáneas ampollas, afectación mucosa, mialgias y fiebre elevada(79). Es una reacción de hipersensibilidad rara y potencialmente mortal, principalmente asociada a la exposición a fármacos. SJS/NET secundarios a IECAs son muy poco frecuentes, aunque se han descrito casos por captopril(80,81) y ramipril(79).

4.16. Síndrome de DRESS

El síndrome de erupción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción adversa a medicamentos grave y poco frecuente, asociada habitualmente a los antiepilépticos aromáticos, sulfonamidas y alopurinol (82–84). Existen pocos casos documentados de DRESS asociado a IECAs como captopril(82,83), ramipril(85).

La principal medida terapéutica es la suspensión del fármaco responsable, puesto que la mortalidad aumenta cuando el medicamento no se retira rápidamente. El exantema, la fiebre y la afectación hepática pueden persistir incluso tras la suspensión del fármaco(84). Para los síntomas cutáneos pueden emplearse corticoides tópicos. Los corticoides orales pueden utilizarse para el tratamiento de los síntomas sistémicos(84).

4.17. Vasculitis

Se han reportado casos de vasculitis cutáneas de pequeño vaso desencadenadas por IECAs, incluyendo púrpura de Schönlein-Henoch y vasculitis necrotizante(6,25). Las lesiones aparecen entre días y meses después del inicio del tratamiento. Habitualmente desaparecen con la suspensión del mismo, aunque en ocasiones es necesario asociar corticosteroides orales(6,25). También se han descrito casos de vasculitis sistémica, con eosinofilia sanguínea en aproximadamente el 80% de los pacientes(6,25). La presencia de eosinofilia tisular es sugestiva de vasculitis inducida por fármacos(25). Entre los IECAs asociados a vasculitis se encuentran captopril(86–89), enalapril(90–94), lisinopril(95,96) y ramipril(97).

4.18. Otras reacciones cutáneas adversas por IECAs

Se han reportado otras reacciones cutáneas adversas a IECAs muy poco frecuentes como **infiltración linfocítica de Jessner-Kanof** por enalapril(98), **onicolisis** por captopril(99,100), **esclerodermia** por fosinopril, **mucinosis folicular** por captopril con fotopatch positivo(67), **hiperpigmentación** por captopril(101) y **síndrome de la boca urente** por captopril y enalapril(102,103).

4.19. Diagnóstico de toxicodermias

Para establecer el diagnóstico de una reacción cutánea a un fármaco es fundamental realizar una **anamnesis y exploración** exhaustivas, preguntando por antecedentes similares, clínica asociada y tratamiento farmacológico reciente. Es importante descartar otras posibles causas. Existen diversas escalas, entre las que se encuentra la de Naranjo(104), para valorar la relación causal entre el fármaco y la lesión.

El **estudio anatomopatológico** ayuda a identificar el tipo de lesiones y, en ocasiones, a orientar la causa, puesto que algunas reacciones tienen características diferentes a las habituales cuando el origen es farmacológico. El estudio mediante **inmunofluorescencia** puede ser útil en el diagnóstico de enfermedades ampollosas, lupus o vasculitis.

Los **test in vivo** también pueden resultar de utilidad. Entre estas pruebas se encuentra el **patch test**, para valorar reacciones de hipersensibilidad tipo IV. Se han descrito casos de erupción maculopapular o eccematosa con patch test positivo a captopril, pero con resultados negativos a otros IECAs como enalapril, lisinopril, fosinopril, ramipril, benazepril o quinapril(32,33,35,105), sugiriéndose que el grupo tiol del captopril puede ser el responsable de la respuesta positiva al patch test(6). No parece existir reactividad cruzada

entre captopril y otros IECAs; sin embargo, se ha observado que sí puede producirse entre IECAs y ARA-II(106). Existen casos documentados de reacciones fotosensibles por IECAs con **fotopatch** positivo para captopril, ramipril y quinapril(66,68,69).

Otras pruebas que se pueden emplear son los **test in vitro** y el **test de provocación oral**. Este último es el gold standard para el diagnóstico de reacciones adversas a fármacos. Sin embargo, está contraindicado en casos graves, en pacientes con AP de anafilaxia o en fármacos con potencial de desencadenar reacciones anafilácticas.

5. CONCLUSIONES

- Los IECAs son los fármacos antihipertensivos más empleados.
- Se estima que aproximadamente la mitad de las reacciones adversas a IECAs suceden en la piel. Pueden presentarse simulando una gran variedad de enfermedades dermatológicas.
- La importancia de conocer las reacciones cutáneas por IECAs radica en la frecuencia de las mismas o en su gravedad.
- Los mecanismos patogénicos de las toxicodermias por IECAs pueden ser alérgicos (reacción inmunomediada dosis-independiente) o farmacológicos (reacción dosis-dependiente, principalmente debida a la acumulación de bradiquinina).
- Aunque es poco frecuente, es importante conocer el riesgo de angioedema por las implicaciones (potencialmente mortal).
- Los IECAs también pueden inducir dermatosis graves como son enfermedades ampollas autoinmunes , síndrome de Stevens-Johnson o síndrome DRESS
- El captopril es el IECA más asociado a reacciones adversas, posiblemente secundarias a la presencia de un grupo tiol en su estructura.
- La heterogeneidad de las toxicodermias por IECAs y la variabilidad en los tiempos de aparición, pudiendo llegar a aparecer años después del inicio del tratamiento, dificulta el diagnóstico etiológico de las mismas.
- Para el diagnóstico pueden resultar de utilidad la realización de pruebas complementarias como el estudio histopatológico de las lesiones o el patch test.
- El test de provocación oral es el gold standard para el diagnóstico, aunque en muchas ocasiones está contraindicado por riesgo de reacciones graves.
- Se ha elaborado una tabla resumen con las toxicodermias inducidas por IECAs

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
2. WHO. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 71 p.
3. Irazola VE, Gutierrez L, Bloomfield GS, Carrillo-Larco RM, Dorairaj P, Gaziano T, et al. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Selected Communities of Nine Low- and Middle Income Countries: Results From the NHLBI/UHG Network of Centers of Excellence for Chronic Diseases. *Glob Heart*. 2016;11(1):47-59.
4. Sánchez A, Martínez-Acitores JS. Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogenesis. En Elsevier; 2014. p. 633-50.
5. 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(5):321-5.
6. Özkaya E, Yazganoğlu KD. Adverse Cutaneous Drug Reactions to Cardiovascular Drugs. Springer eBooks. 2014;67-83.
7. Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. *Offarm*. 2000;19:80-9.
8. Ahmad S. Enalapril and Reversible Alopecia. *Arch Intern Med*. 1991;151(2):404-404.
9. Vivek Kataria, Hueyyoung Wang, Joyce W. Wald, Yvonne L. Phan. Lisinopril-Induced Alopecia: A Case Report. *J Pharm Pract*. 2017;30(5):562-6.
10. Leaker B, Whitworth JA. Alopecia associated with captopril treatment. *Aust N Z J Med*. 1984;14(6):866.
11. Motel PJ. Captopril and alopecia: a case report and review of known cutaneous reactions in captopril use. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(1):124-5.
12. Smit AJ, Hoorntje SJ, Donker AJ. Zinc deficiency during captopril treatment. *Nephron*. 1983;34(3):196-7.
13. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1-6.
14. Ee YS, Sow AJ, Goh BS. Unilateral tongue angioedema caused by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Laryngol Amp Otol*. 2010;124(12):1337-9.
15. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402-1409.e3.
16. Hannoodi F, Sabbagh H. ACE Inhibitor-Induced Angioedema following Cervical Spine Surgery. *Case Reports in Cardiology*. 2017.

17. Palmquist S, Mathews B. Isolated intestinal type angioedema due to ACE-inhibitor therapy. *Clin Case Rep.* 2017;5(5):707-10.
18. Inayat F, Hurairah A. Small Bowel Angioedema Secondary to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Cureus.* 2016;8(12).
19. Srinivasan D, Strohbahn GW, Cascino T. ACE inhibitor-associated intestinal angioedema in orthotopic heart transplantation. *Esc Heart Fail.* 2017;4(3):384-6.
20. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(5):495-9.
21. Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol.* 1998;25(2):72-8.
22. Chen Y-C, Hsiao C-H, Tsai T-F. Interstitial granulomatous drug reaction presenting as erythroderma: remission after discontinuation of enalapril maleate. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):1143-5.
23. Perrin C, Lacour J, Castanet J, Michiels J. Interstitial Granulomatous Drug Reaction with a Histological Pattern of Interstitial Granulomatous Dermatitis. *Am J Dermatopathol.* 2001;23(4):295-8.
24. Magro CM, Cruz-Inigo AE, Votava H, Jacobs M, Wolfe D, Crowson AN. Drug-associated reversible granulomatous T cell dyscrasia: a distinct subset of the interstitial granulomatous drug reaction. *J Cutan Pathol.* 2010;37:96-111.
25. Ranugha PSS, Betkerur JB. Antihypertensives in dermatology Part II - Cutaneous adverse reactions to antihypertensives. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(2):137.
26. Broski SE, Regan TD, Sturgill WH. Case reports: lisinopril-induced erythroderma in an 85-year-old male. *J Drugs Dermatol JDD.* 2008;7(2):163-6.
27. Goodfield MJ, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985;290(6475):1111.
28. O'Neill PG, Rajan N, Charlat ML, Bolli R. Captopril-related exfoliative dermatitis. *Tex Med.* 1989;85(4):40-1.
29. Solinger AM. Exfoliative dermatitis from captopril. *Cutis.* 1982;29(5):473-4.
30. Andreas J Bircher, MD. Exanthematous (maculopapular) drug eruption. *Uptodate.* 2018.
31. Guhl Millán G, López-Bran E. Toxicodermias. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2018;12(48):2846-53.
32. Balieva F, Steinkjer B. Contact dermatitis to captopril. *Contact Dermatitis.* 2009;61(3):177-8.

33. Pfützner W, Ruëff F, Przybilla B. Systemic contact dermatitis due to captopril without cross-sensitivity to fosinopril, quinapril and benazepril. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(1):91-2.
34. Vena GA, Cassano N, Coco V, Simone CD. Eczematous reactions due to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(3):447-50.
35. 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(6):316-7.
36. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in Exacerbation and Provocation of Psoriasis. *Clin Dermatol.* 1998;16(3):333-51.
37. Eriksen JG, Christiansen JJ, Asmussen I. [Postulosis palmoplantaris caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Ugeskr Laeger.* 1995;157(23):3335-6.
38. Rein Willemze, MD. Cutaneous T cell pseudolymphomas. *Uptodate.* 2017.
39. Mutasim DF. Lymphomatoid Drug Eruption Mimicking Digitate Dermatitis: Cross Reactivity Between Two Drugs That Suppress Angiotensin II Function. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(4):331-4.
40. Atzori L, Ferreli C, Pinna AL, Aste N. 'Pityriasis rosea-like' adverse reaction to lisinopril. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(6):743-5.
41. Atzori L, Pinna AL, Ferreli C, Aste N. Pityriasis rosea-like adverse reaction: Review of the literature and experience of an Italian drug-surveillance center. *Dermatol Online J.* 2006;12(1).
42. Rotstein E, Rotstein H. Drug Eruptions with Lichenoid Histology Produced by Captopril. *Australas J Dermatol.* 1989;30(1):9-14.
43. Reinhardt LA, Wilkin JK, Kirkendall WM. Lichenoid eruption produced by captopril. *Cutis.* 1983;31(1):98-9.
44. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Linares Solano J, Serrano Ortega S. Lichen planus-like eruption due to enalapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(5):612-4.
45. Kanwar AJ, Dhar S, Ghosh S. Photosensitive Lichenoid Eruption due to Enalapril. *Dermatology.* 1993;187(1):80-80.
46. Onprasert W, Chanprapaph K. Lichen Planus Pemphigoides Induced by Enalapril: A Case Report and a Review of Literature. *Case Rep Dermatol.* 2017;9(3):217-24.
47. Ben Salem C, Chenguel L, Ghariani N, Denguezli M, Hmouda H, Bouraoui K. Captopril-induced lichen planus pemphigoides. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(7):722-4.
48. Flageul B, Foldes C, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Cottenot F. Captopril-induced lichen planus pemphigoides with pemphigus-like features. A case report. *Dermatologica.* 1986;173(5):248-55.

49. Ogg G s., Bhogal B s., Hashimoto T, Coleman R, Barker J n. w. n. Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol*. 1997;136(3):412-4.
50. Zhu YI, Fitzpatrick JE, Kornfeld BW, Fitzpatrick JE. Lichen planus pemphigoides associated with ramipril. *Int J Dermatol*. 2006;45(12):1453-5.
51. Porro AM, Caetano L de VN, Maehara L de SN, Enokihara MM dos S. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):96-106.
52. Michael Hertl, MD, Cassian Sitaru, MD. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. *Uptodate*. 2018.
53. Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. A retrospective study of antihypertensives in pemphigus: a still uncharted odyssey particularly between thiols, amides and phenols. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):1021-7.
54. Kristin M Leiferman, MD. Epidemiology and pathogenesis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid - *UpToDate*. *Uptodate*. 2017.
55. Kalińska-Bienias A, Rogoziński T t., Woźniak K, Kowalewski C. Can pemphigoid be provoked by lisinopril? *Br J Dermatol*. 2006;155(4):854-5.
56. Zaballos P, Morales AL, Rodero J, Lafuente F, Grasa MP, Martín J, et al. Penfigoide ampoloso producido por captopril. *Med Cutánea*. 2001;30(5):100-2.
57. Mallet L, Cooper JW, Thomas J. Bullous Pemphigoid Associated with Captopril. *DICP*. 1989;23(1):63-63.
58. Fitzgerlad DA. Subepidermal bullous eruption induced by captopril. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18(2):196-7.
59. Pazderka Smith E, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ. Antigen identification in drug-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(5, Part 2):879-82.
60. Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatitis: Need for an Agreement on Diagnostic Criteria. *Dermatology*. 2013;226(4):329-32.
61. Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN. Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol*. 1998;37(8):608-12.
62. Femiano F, Scully C, Gombos F. Linear IgA dermatosis induced by a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(2):169-73.
63. Zammit ML. Photosensitivity : light, sun and pharmacy. *J Malta Coll Pharm Pract*. 2010;(16):12-7.
64. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):571-81.
65. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):621-2.

66. Rodríguez Granados M, Abalde T, García Doval I, De la Torre C. Systemic photosensitivity to quinapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(3):389-90.
67. Pérez-Ferriols A, Martínez-Menchón T, Fortea JM. Mucinosis folicular secundaria a fotoalergia por captopril. *Actas Dermo-Sifilográficas*. 2005;96(3):167-70.
68. Wagner SN, Welke F, Goos M. Occupational UVA-induced allergic photodermatitis in a welder due to hydrochlorothiazide and ramipril. *Contact Dermatitis*. 2000;43(4):245-6.
69. Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity. *Drug Saf*. 2011;34(10):821-37.
70. Dervis E, Demirkesen C. Kaposi's sarcoma in a patient with psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19(3):31-4.
71. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):413-22.
72. Régnier-Rosencher E, Boutron I, Avril M f., Dupin N. Do anti-hypertensive renin-angiotensin system inhibitors contribute to the development of classical Kaposi sarcoma? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1199-201.
73. Larbre JP, Nicolas JF, Collet P, Larbre B, Llorca G. Kaposi's sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis possible responsibility of captopril in the development of lesions. *J Rheumatol*. 1991;18(3):476-7.
74. Puppin D, Rybojad M, Chapelle CDL, Morel P. Kaposi's sarcoma associated with captopril. *The Lancet*. 1990;336(8725):1251-2.
75. Bilen N, Bayramgürler D, Aydeniz B, Apaydign R, Özkara SK. Possible causal role of lisinopril in a case of Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):1042-4.
76. Di Carlo A. Lisinopril and Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):158-9.
77. Lo Schiavo A, Caccavale S, Gambardella A. Kaposi's sarcoma induced by quinapril. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2014;149(1):159-60.
78. Whitney A High, Jean-Claude Roujeau. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *Uptodate*. 2017.
79. Oskay T, Özçelik T, Kutluay L. Stevens–Johnson Syndrome associated with Ramipril. *Int J Dermatol*. 2003;42(7):580-1.
80. Pennell DJ, Nunan TO, O'Doherty MJ, Croft DN. Fatal Stevens-Johnson Syndrome in a patient on captopril and allopurinol. *The Lancet*. 1984;323(8374):463.
81. Alkurtass DA, Al-Jazairi AS. Possible Captopril-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Ann Pharmacother*. 2003;37(3):380-3.
82. Bouhlel M, Zaiem A, Lakhoua G, Aouinti I, Salem FB, Aidli SE, et al. Dress Syndrome Associated with Captopril: A Case Report. *Clin Ther*. 2017;39(8):e89-90.

83. Chaabane A, Fadhl NB, Chadly Z, Fredj NB, Boughattas NA, Aouam K. Captopril-induced Dress: First Reported Case Confirmed by Patch Test. *Dermatitis*. 2013;24(5):255-7.
84. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Médica Port*. 2008;21(4):367-72.
85. Pileri A, Brunasso AMG, Tilz H, Wolf P, Massone C. Ramipril-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):624-5.
86. Smit AJ, Van der Laan S, De Monchy J, Kallenberg CG, Donker AJ. Cutaneous reactions to captopril. Predictive value of skin tests. *Clin Allergy*. 1984;14(5):413-9.
87. Laaban J, Marie JP, Wallach D, Blanchard D, Lafay M, Gruffaz F. Necrotising vasculitis associated with captopril therapy. *Eur Heart J*. 1987;8(3):319.
88. Guillevin L, Le Roux G, Breau JL. Leukocytoclastic vasculitis during treatment with low-dose captopril. *Ann Med Interne (Paris)*. 1987;138(8):658-9.
89. Jensen ON, Ahlquist P. [Schoenlein-Henoch purpura in a geriatric patient after captopril therapy]. *Ugeskr Laeger*. 1996;158(35):4926-7.
90. Carrington PR, Sanusi ID, Zahradka S, Winder PR. Enalapril-associated erythema and vasculitis. *Cutis*. 1993;51(2):121-3.
91. Gonçalves R, Pinto HC, Serejo F, Ramalho F. Adult Schönlein-Henoch purpura after enalapril. *J Intern Med*. 1998;244(4):356-7.
92. Moots RJ, Keeling PJ, Morgan SH. Adult Schönlein-Henoch purpura after enalapril. *The Lancet*. 1992;340(8814):304-5.
93. Ayani I, Martínez MJ, Lekuona I, Manrique P. Enalapril-induced vasculitis. *Med Clin (Barc)*. 1991;96(15):596.
94. Koregol S, Naidu V, Rao S, Ankad BS. Enalapril induced normocomplementemic urticarial vasculitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(1):73.
95. Barlow R j., Schulz E j. Lisinopril-induced vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(2):117-20.
96. Disdier P, Harlé J-R, Verrot D, Jouglard J, Weiller P-J. Adult Schönlein-Henoch purpura after lisinopril. *The Lancet*. 1992;340(8825):985.
97. Gupta S, Gandhi NM, Ferguson J. Cutaneous vasculitis secondary to ramipril. *J Drugs Dermatol JDD*. 2004;3(1):81-2.
98. Schepis C, Lentini M, Siragusa M, Batolo D. ACE-Inhibitor-Induced Drug Eruption Resembling Lymphocytic Infiltration (of Jessner-Kanof) and Lupus erythematosus tumidus. *Dermatology*. 2004;208(4):354-5.
99. Borders JV. Captopril and Onycholysis. *Ann Intern Med*. 1986;105(2):305.
100. Brueggemeyer C, Ramirez G. Onycholysis associated with captopril. *The Lancet*. 1984;323(8390):1352-3.

101. O'Neil MB, Balfe JW, Geary DF. Drug points: Captopril related hyperpigmentation. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987;295(6593):333.
102. Vlasses PH, Rotmensch HH, Ferguson RK, Sheaffer SL. «Scalded mouth» caused by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Br Med J Clin Res Ed.* 1982;284(6330):1672-3.
103. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol WJG.* 2013;19(5):665-72.
104. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
105. Martínez JC, Fuentes MJ, Armentia A, Vega JM, Fernández A. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001;279-80.
106. J.-P. Touraud, E. Collet, C. Louguet, C. Sgro, S. Dalac, Y. Dutronc, et al. Toxidermies aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion pérennisées par la prise d'inhibiteurs de l'angiotensine II. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2002;129(8-9):1033-6.

7. TABLA 1. PRINCIPALES REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECAs)

Reacción cutánea adversa	Principales inductores
Angioedema y urticaria	Efecto de clase de los IECAs
Enfermedades ampollosas	
Pénfigo	Captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, ramipril, cilazapril, quinapril, perindopril
Dermatosis IgA	Captopril, benazepril
Penfigoide ampoloso	Captopril, enalapril, lisinopril
Liquen plano penfigoide	Captopril, ramipril, enalapril
Liquen plano/erupciones liquenoides	Captopril, enalapril, lisinopril, alacepril
Erupción linfomatoide	Captopril, enalapril, lisinopril
Psoriasis/erupción psoriasiforme	Captopril, enalapril ¹ , lisinopril, ramipril, perindopril ²
Erupción tipo pitiriasis rosada	Captopril, enalapril, lisinopril
Sarcoma de Kaposi	Captopril, lisinopril, cilazapril, quinapril
Lupus eritematoso	Captopril, lisinopril, enalapril, cilazapril
Fotosensibilidad	Captopril, enalapril, ramipril, quinapril
Vasculitis	Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril
Erupción linfomatoide	Captopril, enalapril y lisinopril
Erupción maculopapular	Captopril
Erupción eccematosa	Captopril, enalapril, ramipril, fosinopril, benazepril, quinapril
Eritrodermia	Captopril
Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica	Captopril, ramipril
Síndrome de DRESS	Captopril, ramipril
Alopecia	Captopril, enalapril, lisinopril
Síndrome de la boca escaldada	Captopril, enalapril, lisinopril
Hiperpigmentación	Captopril
Reacción granulomatosa intersticial	Enalapril

Tabla modificada de (6)

¹ Probable reacción cruzada a atenolol

² Probable reacción cruzada a captopril