

Trabajo Fin de Grado



Toxicodermias por Antihipertensivos Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II

Revisión bibliográfica

Dpto. de Dermatología

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid

Valladolid, 2019



Autora: Nayara Tapia Lirio

Tutora: Rosa Giménez García

**“La medicina es como las personas. Cuando profundizas en ella,
empiezas a observar atractivos que antes no veías”.**

*En agradecimiento a Rosa por su incesante apoyo y por transmitirme
su pasión por ayudar a los demás a través de la Medicina.*

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) afecta en España a más de la mitad de la población mayor de 55 años. La prevención primaria o modificación del estilo de vida conforma la base de la pirámide en el abordaje de la hipertensión arterial. Por otra parte, una vez diagnosticada la hipertensión arterial y ante el control fallido de ésta a partir de un abordaje higiénico-dietético, se iniciará tratamiento farmacológico con el objetivo de control, reducción de la morbimortalidad cardiovascular y las complicaciones de órganos diana.

Los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-II (ARA-II) constituyen uno de los principales fármacos empleados en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, tanto por su eficacia terapéutica y la reducción de la morbimortalidad, como por su tolerabilidad y baja incidencia de reacciones adversas severas. Sin embargo, un porcentaje no despreciable son reacciones adversas farmacológicas de tipo cutáneo (toxicodermias).

En este contexto, es importante conocer los factores de riesgo para toxicodermias por ARA-II, los métodos diagnósticos y el manejo terapéutico. En este trabajo describimos las diferentes toxicodermias notificadas hasta la actualidad, destacando algunas tan graves como angioedema, Stevens-Johnson o enfermedades ampollosas autoinmunes. Principalmente en lo que respecta a la afectación general y el riesgo que conlleva, como en el caso del angioedema por su implicación potencialmente mortal.

Palabras clave

Cutaneous drug reactions; Toxicodermias; Angiotensin II receptor blockers; AT1 receptor antagonists; ARBs; Sartans; Angioedema; Rash; Dermatitis;

Contenido

1	Introducción	1
1.1	<i>Tratamiento de la hipertensión arterial</i>	1
1.2	<i>Fármacos Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II</i>	1
1.2.1	Reacciones adversas por ARA-II	2
2	Material y métodos	2
3	Objetivos y Justificación del tema	3
4	Discusión: Toxicodermias por ARA-II	4
4.1	<i>Tipos</i>	4
4.1.1	ANGIOEDEMA.....	4
4.1.2	ALOPECIA.....	5
4.1.3	CLUBBING.....	5
4.1.4	ERUPCIONES AMPOLLOSAS	6
4.1.4.1	DERMATOSIS LINEAL POR IGA.....	6
4.1.4.2	PENFIGOIDE AMPOLLOSO	6
4.1.4.3	PÉNFIGO FOLIÁCEO	6
4.1.5	ERUPCIÓN MACULOPAPULAR	6
4.1.6	ERUPCIÓN LINFOMATOIDE.....	7
4.1.7	ERUPCIÓN EZCEMATOSA.....	7
4.1.8	ERUPCIÓN LIQUENOIDE LINEAL	8
4.1.9	ERUPCIÓN PURPÚRICA DE FRICCIÓN	8
4.1.10	ERITEMA MULTIFORME	8
4.1.11	FOTOSENSIBILIDAD	9
4.1.12	HIPERQUERATOSIS PALMOPLANTAR.....	9
4.1.13	MELANOMA.....	9
4.1.14	REACCIONES MUCOSA ORAL.....	9
4.1.15	PRURITO	10
4.1.16	PSORIASIS	10
4.1.17	PÚRPURA SCHÖNLEIN HENOCH.....	10
4.1.18	SDRIFE	11
4.1.19	SÍNDROME STEVENS-JOHNSON	11
4.1.20	URTICARIA	11
4.1.21	VASCULITIS	11
5	Conclusiones	12
6	Bibliografía	12

1 Introducción

La definición de hipertensión arterial en la población debe ser universal, así, presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg, medida al menos en 2 visitas diferentes, se considera diagnóstico¹. La prevalencia tiene una tendencia a crecer y se calcula que el número de personas con HTA ascenderá un 15-20% en 2025, alcanzando la cifra de 1.500 millones².

La hipertensión supone una de las principales causas de muerte prevenible a nivel mundial³, por ello, resulta fundamental el abordaje higiénico-dietético (ejercicio, pérdida de peso, consumo moderado de alcohol, abandono hábito tabáquico, restricción en la ingesta de sal...) y etiológico (si hubiera causa evidente). De no ser suficiente, se iniciará de forma escalonada un tratamiento farmacológico¹.

1.1 Tratamiento de la hipertensión arterial

Inicialmente se ponía el énfasis en la monoterapia secuencial, actualmente, se concluye que el abordaje debe estar basado en combinaciones de IECA o ARAII con betabloqueante o diurético tiazídico¹, las cuales están disponibles en píldora única para facilitar la adherencia y limitar los potenciales efectos adversos asociados a monoterapia⁴.

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es una cascada enzimática que se inicia con la escisión del angiotensinógeno por la renina para formar angiotensina convirtiéndose en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)⁵. La renina fue descubierta en 1898 tras advertir de su respuesta presora arterial al inyectar tejido renal en animal. Pero, no fue hasta los años treinta cuando aparece la preocupación por la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Por lo que se inicia un largo camino de investigaciones en torno a su medición, acción e inhibición, que finalizaría en 2008 con la aceptación de su uso en la clínica⁶.

La investigación biomédica ha demostrado que la interrupción farmacológica del SRAA (IECA, ARA-II, betabloqueantes e inhibidores de la renina) constituye una herramienta terapéutica de gran valor en el tratamiento de la hipertensión arterial, lo que ha motivado que dichos fármacos sean los más utilizados⁷.

1.2 Fármacos Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II

En presencia de un ARA-II, los receptores AT₁ se bloquean consecuencia de su mayor afinidad hacia estos, provocando aumento de la expresión de los AT₂⁸. Esta estimulación conlleva a: 1. Aumento de la liberación de óxido nítrico, bradisinina y

prostaglandinas, que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas 2. Efecto antiproliferativo sobre células musculares cardíaca, lisas vasculares y endoteliales, disminuyendo la fibrosis sobre los miocitos cardíacos. 3. En el riñón, vasodilata la arteriola aferente y eferente, y precipita la reabsorción tubular proximal de sodio. 4. Regula la activación del SRAA con la inhibición de la síntesis de renina⁹.

El primero en comercializarse con dicho mecanismo de acción y para una dosis oral diaria fue losartán en 1982¹⁰. A día de hoy, existen un gran número de fármacos comercializados en la familia de los ARA II. Estos fármacos pertenecen a 2 grupos químicos con estructuras diferentes: a) bifeniltetrazoles (*Losartán, Valsartán, Irbesartán* y *Candesartán*), y b) no bifeniltetrazoles, que incluyen *Eprosartán* y *Telmisartán*⁸. *Candesartán cilexetil* y *Olmesartán medoxomilo* son profármacos que se convierten durante el proceso de absorción^{11,12}.

1.2.1 Reacciones adversas por ARA-II

Comprenden hipotensión sintomática, infección respiratoria alta, cefalea, fatiga, mareo y diarrea fueron las quejas más comunes en diversos estudios¹³. Sin embargo, no producen tos como los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)¹⁴.

Una reacción adversa común al empleo de casi cualquier fármacos son las toxicodermias. A pesar de ello, son muy escasas las publicaciones sobre toxicodermias por ARA-II, siendo la mayor parte en relación con Losartán y Valsartán por ser los más utilizados^{15,16}. Realmente, ni siquiera se dispone de ensayos clínicos a largo plazo en los que se haya comparado su eficacia y seguridad entre sí⁸. De cualquier forma, la heterogeneidad de las reacciones cutáneas y la variabilidad en los tiempos de aparición (meses e incluso años tras inicio de tratamiento), dificulta el diagnóstico etiológico de las toxicodermias¹⁷.

2 Material y métodos

Se ha realizado una revisión retrospectiva y transversal acerca de casos publicados, revisiones, metaanálisis, estudios en curso y notificaciones en farmacovigilancia internacional desde 1998 hasta Mayo 2019, independientemente del país de origen, tales como “*Netherlands pharmacovigilance centre lareb*” o *Clinicaltrials.gov* de US National Library of Medicine. De acuerdo con las directrices acordadas en la declaración PRISMA para la realización de revisiones en cualquier intervención sanitaria ¹⁸.

Se han admitido todos los estudios clínicos encontrados sobre reacciones medicamentosas a nivel cutáneo en pacientes en tratamiento con ARA-II siempre que presentaran un mínimo seguimiento de los pacientes por parte del facultativo que notifica la reacción adversa. No se han excluido estudios de comparación directa e indirecta de ARA-II con otros antihipertensivos por el reducido volumen de bibliografía disponible.

La gran mayoría de motores de búsqueda de literatura disponibles funcionan mediante la evaluación algorítmica automática de una cadena de búsqueda. A pesar de las muchas ventajas de este enfoque, a menudo ha sido difícil encontrar aquello que buscaba para cumplir los objetivos marcados de mi revisión. Por lo que ha sido de gran ayuda búsqueda específica utilizando una colección de palabras clave.

En general, las búsquedas han sido realizadas en UpToDate, Medline, PubMed, Cochrane, MEDes y otras fuentes, como libros tal que Adverse Cutaneous Reactions to Cardiovascular Drugs o Medimecum 2018.

3 Objetivos y Justificación del tema

El principal objetivo de esta revisión consiste en evaluar, describir y relacionar el perfil toxicológico a nivel cutáneo de los distintos fármacos ARA-II. Se pretende:

- Llevar a cabo una revisión y puesta al día de las publicaciones disponibles acerca de casos de pacientes hipertensos en tratamiento con ARA-II exclusivo o asociado a otros antihipertensivos, que en un determinado momento presentan una toxicodermia.
- Profundizar en el conocimiento de los principales efectos adversos de los fármacos ARA-II por ser fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.
- Buscar, ampliar y reunir la mayor proporción de datos disponibles acerca del tema en cuestión de tal forma que se pueda recurrir a este trabajo en caso de necesitar una información orientada directamente a este subgrupo químico-terapéutico farmacológico (ARA-II o C02E2).
- Realizar una tabla resumen relacional toxicodermia-fármaco, a fin de conformar un esquema en el que los hallazgos aparezcan de forma visual para su consulta.

Este trabajo se justifica por la tendencia creciente de pacientes en tratamiento con ARA-II, los cuales serán potencialmente susceptibles de presentar reacciones adversas cutáneas, y por la escasez de estudios publicados con este fin.

4 Discusión: Toxicodermias por ARA-II

Las toxicodermias son dermatosis que pueden afectar a la piel, mucosas y/o anejos. En general, están causadas por el efecto nocivo de medicamentos¹⁹. Aunque la patogenia es poco conocida, posee tres ejes principales: predisposición genética, alteraciones del metabolismo farmacológico y alteraciones del sistema inmune, los cuales están directamente relacionados con la edad, el sexo, la vía de administración y la coadministración con otros medicamentos²⁰.

Las toxicodermias, en general, son relativamente frecuentes, hasta un 25-30% del total²¹. Las manifestaciones clínicas de una toxicodermia pueden ser muy variadas y pueden simular cualquier dermatosis. Además, un mismo medicamento puede producir diferentes patrones clínicos y un mismo patrón clínico puede estar producido por múltiples fármacos^{19,22}. Entre la lista de posibles toxicodermias por ARA-II, se han registrado casos de diversas reacciones cutáneas diferentes. Algunas de ellas tienen importancia por su frecuencia (prurito) y otras, por su gravedad (angioedema).

Un error muy extendido consiste en clasificar al paciente afecto por una toxicodermia de “alérgico” al medicamento, mientras que gran parte de las toxicodermias están producidas por mecanismos no inmunológicos. Para ello, se han desarrollado diferentes algoritmos y formularios para contribuir a la orientación diagnóstica y etiológica de estas reacciones cutáneas.¹⁷

4.1 Tipos

4.1.1 ANGIOEDEMA

Es una reacción caracterizada por edema tisular rápidamente progresivo consecuencia de vasodilatación y extravasación de plasma, pudiendo extenderse a cualquier parte de la superficie cutánea, vías respiratorias superiores y tracto gastrointestinal²³. En general, la frecuencia con estos fármacos es baja, pero es una reacción a tener en cuenta por su gravedad²⁴.

No hay consenso a cerca de su fisiopatología, por ello se presentan dos hipótesis: 1) disminución de la actividad enzimática que degrada la bradisinina y distinta a la ECA (¿Endopeptidasa neutra?) o 2) bloqueo de los receptores AT₁ que resulta en una sobreestimulación de los AT₂ y activación de la cascada bradiquinina-prostaglandina-NO²⁵.

El mismo año de comercialización de Losartán, se publicó un primer caso de angioedema asociado al consumo del mismo²⁶. Desde entonces y hasta ahora, se han reportado casos en la toma de ARA-II: Losartán, Candesartán, Valsartán, Telmisartán,

Olmesartán e Irbesartán²⁶⁻³¹. Se conoce que la reacción puede surgir en un amplio margen de tiempo desde el inicio del tratamiento: entre 24h y 16 meses, o incluso años después²³. Además, en un caso inducido por valsartán se vio que la reacción era dependiente de la dosis³². El angioedema no responde al tratamiento antialérgico clásico, por lo que se emplean corticoides y antihistamínicos con una eficacia similar a placebo³¹.

Surge la duda acerca de si se pueden usar ARA-II en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con IECA³³ debido a que hay pacientes con antecedentes y que utilizaron de manera segura algunos ARA-II como losartán, candesartán, irbesartán o telmisartán³⁴, pero también hay casos descritos de recurrencia^{35,36}. Por ello, se llevó a cabo un metaanálisis en el que se concluyó que en un 9,4% de pacientes con antecedentes de angioedema asociado a IECA hay recurrencia, por lo que los ARA-II deberán evitarse o usarse con mucha precaución en estos casos, aunque no se estableció una contraindicación absoluta³³. Por lo que se sospecha reacción cruzada entre IECA y ARA-II aunque carecen de estructura química común o mecanismos de acción similares³⁷.

También se ha informado que los ARA-II causan angioedema en el contexto de angioedema hereditario tipo III; recientemente descrito en mujeres con nivel y función de inhibidor de C normal³⁸. Por último, aunque no es muy frecuente, la urticaria puede acompañar en algunos casos al angioedema por ARA-II³⁹.

4.1.2 ALOPECIA

Hay descrito algún caso de alopecia con Losartán y Olmesartán en una web internacional actualizada actualmente con datos fiables acerca de reacciones adversas farmacológicas⁴⁰.

4.1.3 CLUBBING

Paciente que tras suspender tratamiento con IECA por tos, se instauró Losartán. Tras un mes de tratamiento con dicho ARA-II, el paciente percibe que sus uñas están distróficas y amarillentas. Se sospecha toxicodermia por la relación temporal con el tratamiento y tras descartar patología pulmonar. Proceso atribuido a Losartán aunque con probable reacción cruzada con Valsartán⁴¹.

4.1.4 ERUPCIONES AMPOLLOSAS

4.1.4.1 DERMATOSIS LINEAL POR IGA

Enfermedad ampollosa con depósito de IgA lineal en la membrana basal. Se informó un caso inducido por Candesartán, confirmado con inmunofluorescencia directa. La reacción comenzó 2 semanas después del inicio de la terapia y un mes después de su interrupción, las lesiones desaparecieron. Sin embargo, 10 meses después, se le prescribió Eprosartán y recurrieron las lesiones⁴².

4.1.4.2 PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Se produjeron dos casos de penfigoide ampollosa en asociación con Losartán y Valsartán^{43,44}. En el caso de Losartán, el paciente tenía psoriasis coexistente y las ampollas reaparecieron incluso después del cese del fármaco, por lo que la relación parece dudosa, aunque factible⁴³.

4.1.4.3 PÉNFIGO FOLIÁCEO

Se informó un caso de vesículas eritematosas pruriginosas y costras en todo el cuerpo en paciente de 76 años, 2 meses después de la introducción de Candesartán; confirmado por la clínica y criterios inmunopatológicos, Después de la interrupción del tratamiento, las lesiones se resolvieron. Sin embargo, recurrieron con Telmisartán, después de 2 meses de administración⁴⁵.

Se especula que estos fármacos pueden inducir la pérdida de la adhesión de queratinocitos y la producción de autoanticuerpos a través de mecanismos inmunes indirectos, por lo que resulta aconsejable no usar estos medicamentos antihipertensivos en pacientes con pénfigo foliáceo⁴⁵.

4.1.5 ERUPCIÓN MACULOPAPULAR

El cuadro clínico más frecuente (40-50%), aunque totalmente inespecífico. Tradicionalmente se han relacionado con mecanismos de hipersensibilidad tipo IV mediada por células⁴⁶. Clínicamente cursa con la aparición de pequeñas máculas y pápulas eritematosas fijas y persistentes, en número creciente.

Se ha reportado un caso de eritema papulo-eritematoso asociado a enteropatía sprue-like tras 5 años de tratamiento con Olmesartán, el cual desaparece tras la detención del tratamiento⁴⁷. Otro caso fue descrito por Olmesartán sin afectación gastrointestinal⁴⁸.

En uno de los casos inducidos por Valsartán, se desarrolló una erupción de pseudolinfoma con CD30 + después de la resolución de la erupción maculopapular y una interrupción de 4 meses de Valsartán ⁴⁹. En otro, la paciente presentó lesiones cutáneas por todo el cuerpo 3 días después del inicio del tratamiento¹⁵. Otro paciente con erupción maculopapular inducida por Irbesartán mostró algunas lesiones diana y la afectación de la mucosa, lo que sugiere una superposición con "eritema multiforme mayor" ⁵⁰.

4.1.6 ERUPCIÓN LINFOMATOIDE

Hasta el momento involucrados: Valsartán, Losartán e Irbesartán. Se notificó una erupción linfomatoide asociada con lisinopril, semejante a una dermatosis digitalizada y resuelta tras la interrupción del IECA, pero que se repite después del tratamiento con Valsartán⁵¹. Dos casos de hiperplasia linfoide cutánea atípica se atribuyeron a la terapia con Losartán. La erupción se desarrolló unas semanas y meses después respectivamente, resolviéndose tras la retirada del medicamento. Los autores consideraron la primera condición como pseudolinfoma cutáneo de células T y la última como linfoma regresivo de células T cutáneas verdaderas ⁵².

Otro caso ya mencionado, de erupción pseudolinfomatosa CD30+ después de una interrupción de 4 meses de Valsartán por erupción maculopapular previa. Los autores sugirieron que la sobreestimulación de las células T reactivas al valsartán podría haber causado la erupción⁴⁹. También se han notificado casos de pseudolinfoma cutáneo de células T en varios casos en tratamiento con ARA-II. Por ejemplo, dos pacientes con cuadro de dermatitis rápidamente progresiva y lesiones papulares en abdomen, muslos e ingle; atopia sólo en uno de ellos con anterioridad. En las biopsias de ambos, se reveló una banda linfocítica densa en dermis superior y epidermis inferior, con resolución de síntomas tras la interrupción del tratamiento con Losartán⁵².

4.1.7 ERUPCIÓN EZCEMATOSA

Se ha informado erupción eczematosa con Losartán, Valsartán, Irbesartán, Olmesartán y Eprosartán^{22,37}. Se observó una erupción siete pacientes que usaban algún ARA-II. En uno de los pacientes tratado con Valsartán/Hidroclorotiazida, se observaron lesiones clínicas e histopatológicas similares a las de la psoriasis. En este informe, se prueba la reintroducción en algunos pacientes del fármaco sospechoso (Irbesartán/Hidroclorotiazida en dos pacientes y Olmesartán en otro), apreciándose la recurrencia de las lesiones²².

La causalidad de reacción cruzada fue mencionada en un artículo en el que se informaron dos casos que desarrollaron erupción eczematosa primero mientras tomaban una IECA y después de cambiarla a una ARA-II³⁷.

4.1.8 ERUPCIÓN LIQUENOIDE LINEAL

Se han notificado dos casos de erupción liquenoide lineal inducida por Valsartán, sólo uno tenía antecedentes de liquen plano anterior⁵³. En el caso de Irbesartán + hidroclorotiazida, las pruebas de parches como sustancias individuales fueron negativas, pero fue positiva para el medicamento en combinación, sugiriendo una "alergia compuesta"⁵⁴.

4.1.9 ERUPCIÓN PURPÚRICA DE FRICCIÓN

Cuatro casos de erupción purpúrica asintomática en zonas de fricción sin alteración de la coagulación, están descritos. Involucrados: Valsartán e Irbesartán tras años de tratamiento. En uno de los casos con Irbesartán/hidroclorotiazida la erupción se resolvió tras la retirada del tratamiento y se probó a reintroducir el mismo medicamento sin reaparición de las lesiones⁵⁵.

4.1.10 ERITEMA MULTIFORME

También se han informado casos con este patrón. Tras 3 años de la introducción de Candesartán cilexetil, un paciente con una lesión ulcerosa sobre el labio, seguida de dos similares en el pene, fueron confirmadas como eritema multiforme tras la biopsia, por lo que se atribuyó al ARA-II como causa "probable" según el Score de probabilidad de efectos adversos por fármacos (Naranjo) ⁵⁶.

Lesiones targetoides y afectación de la mucosa se acompañaron en un paciente con erupción maculopapular inducidas por Irbesartán, confirmado tras suspensión del tratamiento⁵⁰. Se recoge el caso de otro paciente polimedicado y en tratamiento con Irbesartán, en el que aparecen lesiones maculopapulosas confluyentes compatibles con eritema multiforme, con resolución tras la retirada exclusiva del ARA-II y sin recurrencias tras meses de seguimiento⁵⁷. Constable et al.⁵⁸ también documentó una erupción inducida por Irbesartán, que describen como una erupción policíclica con histología sugestiva de eritema multiforme.

4.1.11 FOTOSENSIBILIDAD

La distribución es acorde a las áreas fotoexpuestas. Se han descrito en pacientes en tratamiento con Losartán y Valsartán, con un incidencia menor de 1% según se describe en las fichas técnicas de estos fármacos. En el caso de Valsartán, hay descrito un caso de fotosensibilidad y angioedema 3 meses después de la introducción de este fármaco a su medicación habitual²⁸.

4.1.12 HIPERQUERATOSIS PALMOPLANTAR

Se presenta el caso de una paciente con hiperplasia epidérmica e importante hiperqueratosis palmoplantar simétrica con fisuras de fondo hemorrágico y pruriginosas, tras la toma de Losartán durante 3 años, resolviéndose con la retirada del mismo⁵⁹.

4.1.13 MELANOMA

Recientes datos experimentales sugieren que tanto Losartán como Valsartán podrían estar relacionados con la estimulación y adhesión de células de melanoma. El primer caso publicado se encuentra relacionado con la toma de Valsartán. El paciente los primeros años percibe una pequeña lesión pigmentada en el brazo, que coincidiendo con el aumento de dosis del fármaco comienza a progresar en tamaño. Tras la escisión, se confirma la sospecha de melanoma con espesor de 3mm y en el estudio de extensión se halla la afectación ganglionar de la axila ipsilateral⁶⁰.

4.1.14 REACCIONES MUCOSA ORAL

Xerostomía, disgeusia, ardor o úlceras aftosas han sido descritas como inducidas por ARA-II incluyendo Valsartán, Eprosartán, Candesartán e Irbesartán⁶¹⁻⁶⁴. Hay hasta 5 casos descritos en tratamiento con Losartán^{63,65,66}.

Por otra parte, Eprosartán está fuertemente implicado en un caso de disgeusia y síndrome de "boca en fuego" en una paciente tratada durante 3 semanas, que tras una semana de interrupción, encuentra recuperación del sentido del gusto pero con recurrencia de la clínica tras la reanudación del tratamiento aunque sin efecto de clase; la paciente había tomado previamente Valsartán sin clínica alguna⁶⁴. Un caso similar en varón tras tratamiento con Candesartán⁶². También, se ha reportado el desarrollo de un exantema maculopapuloso asociado a erosiones en labios, en pacientes tratados con Irbesartán⁵⁰

4.1.15 PRURITO

El prurito es una reacción adversa cutánea inespecífica de los fármacos, pero muy frecuente como reacción adversa aislada o acompañado a diferentes tipos de erupciones medicamentosas por ARA II ⁶⁷. Característicamente, los pacientes no responden a dosis elevadas de antihistamínicos y es necesaria la retirada del fármaco para que desaparezca dicha sintomatología⁶⁸.

Se ha notificado recientemente un caso de prurito inducido por IECA recidivante después de tomar un sartán⁶⁹.

4.1.16 PSORIASIS

Los ARA-II también están involucrados en la inducción o empeoramiento de la psoriasis. Se recogieron 9 casos entre 1999 y 2000⁷⁰. El tiempo de inicio fue de 6 semanas a 9 meses después del inicio de la terapia^{70,71}. Luego, en 2005 hay descritos 7 casos en el centro de farmacovigilancia de los Países Bajos, relacionado con el uso de Losartán, Valsartán e Irbesartán⁷². En 2011 vuelve a publicarse otro caso de psoriasis confirmado por biopsia con Losartán⁷³.

Pueden estar involucrados la mayoría de los ARA-II comercializados y se piensa que existen reacciones cruzadas pues se ha registrado la reincidencia de psoriasis después de la sustitución de Valsartán por Candesartán cilexetil^{71,73}. También, se observaron lesiones similares a la psoriasis en un paciente con Valsartán + Hidroclorotiazida²².

Además de la acción farmacológica directa, interviene el efecto de proliferación de queratinocitos por parte del aumento de la AT-II motivado por el tratamiento sartanes lo que podría explicar cómo inducen o exacerban la psoriasis⁶⁹.

4.1.17 PÚRPURA SCHÖNLEIN HENOCH

Se ha descrito la púrpura de Schönlein-Henoch (púrpura anafilactoide) en tratamientos con ARA-II y clínicamente destaca la aparición de púrpura palpable, hematuria, dolor abdominal, artritis y la ausencia de trombopenia⁷⁴.

Se han reportado más de 4 casos de pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch tras un par de semanas de tratamiento con losartán ^{74,75}. Desarrollaron púrpura palpable con poliartralgia, hematuria microscópica, cilindros eritrocitarios y niveles elevados de IgA en suero. La biopsia de piel reveló vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA en las paredes dérmicas⁷⁶. La interrupción de los fármacos condujo a una mejoría clínica de días a 8 semanas. En uno de los casos, la reintroducción de losartán dio lugar a una

reaparición de las lesiones en 2 días⁷⁵. En otro caso, los ANCA fueron positivos y se detectaron positivos después de la interrupción del tratamiento con Losartán⁷⁴.

La principal fuente de datos son las organizaciones de farmacovigilancia, por ejemplo, en Australia, se informó un caso de Schönlein-Henoch asociado con síndrome nefrítico agudo que ocurrió después de 2 años de tratamiento con candesartán, cuyas lesiones se resolvieron dentro de 1 semana después de la retirada⁷⁶. También se ha publicado un caso con Losartán como causa de este tipo de lesiones cutáneas, aunque con mecanismo trombopénico asociado⁷⁷.

4.1.18 SDRIFE

Acrónimo recientemente incorporado por Häusermann y colegas para referirnos al “exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos”. Se notificó el caso de una paciente con eritema marcado y simétrico en pliegues cervicales, axilares y glúteos, sin afectación sistémica, 4 días después del inicio del tratamiento con Telmisartán-hidroclorotiazida con un score de 6 en la escala de Naranjo⁷⁸.

4.1.19 SÍNDROME STEVENS-JOHNSON

En el grupo ARA II, Losartán también se ha descrito como agente causal de este síndrome caracterizado por lesiones severas inflamatorias y costrosas en piel y mucosa, asociadas a síntomas constitucionales⁷⁹.

Tener en cuenta que frecuentemente, en caso de no suspender el agente causal, una erupción maculopapular puede evolucionar a reacciones más graves como el Síndrome de Stevens-Johnson⁸⁰.

4.1.20 URTICARIA

Reacción notificada en el Centro Regional de Farmacovigilancia: paciente que tras 4 días de tratamiento con Valsartán, desarrolló una erupción eritematosa papular muy pruriginosa localizada en ambos glúteos, con extensión a zona lumbar, brazos y palmas, que se alivia tras retirar Valsartán durante 48 horas y se exacerba al reintroducirlo⁸¹.

4.1.21 VASCULITIS

La vasculitis se definió durante el tratamiento con Losartán y Candesartán ^{74-76,82}. Un caso severo de vasculitis leucocitoclástica con cANCA positivos se informó en paciente durante monoterapia con Losartán⁸².

5 Conclusiones

- Es primordial estar en conocimiento de las posibles interacciones y reacciones adversas del grupo farmacológico ARA-II para prevenirlas o en su defecto, conocer los métodos diagnósticos y el abordaje más apropiado para su correcto tratamiento.
- La escasez de publicaciones acerca de toxicodermias por ARA-II ha requerido una búsqueda bibliográfica exhaustiva y a veces limitada por la dificultad de acceso a centros de farmacovigilancia mundiales. De hecho, hemos comprobado durante la redacción de esta revisión que la incidencia aproximada es desconocida.
- Por otra parte, podría existir un sesgo muy importante de publicación. Esto parece estar relacionado con que en la mayoría de las ocasiones aquellos pacientes con algún cuadro cutáneo agudo tras la introducción de un nuevo fármaco, deciden retirarlo de forma autónoma o por otra parte, algunos acuden a centro de urgencias pero no llegan a ser sometidos a un estudio de extensión de la patología cutánea.
- Otro posible sesgo es que en general y en España en particular, no se llega a notificar la reacción adversa ni por parte del médico que la detecta, ni por parte del propio paciente a pesar de encontrarse a su disposición un programa de Tarjeta Amarilla con el que advertir de dichas reacciones.
- Asimismo, se ha tenido en cuenta constantemente algunos estudios acerca de los IECA, ya que un alto porcentaje de estos estudios contrastaban las características de algunos fármacos IECA frente a ARA-II.

Las toxicodermias por ARA II pueden simular o asemejarse a algunas enfermedades dermatológicas, por lo que habrá que tener en cuenta el tratamiento farmacológico cuando aparezcan lesiones que no se expliquen por otra causa, principalmente si presentan relación temporal. A pesar de que es complicado vincular una reacción específica a un fármaco concreto en ausencia de datos epidemiológicos y estudios adicionales que apoyen la observación clínica.

6 Bibliografía

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2019;72(2):160.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. The Lancet 2005;365(9455):217–23.

3. Patel P, Ordunez P, DiPette D, et al. Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. *The Journal of Clinical Hypertension* 2016;18(12):1284–94.
4. Conn VS, Ruppert TM, Chase J-AD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(12):94.
5. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001;103(6):904–12.
6. Andrade CF. Renina: descubierta en 1898, inhibida en 2008. Historia de su investigación. Evolución y desarrollo de sus inhibidores. 1898;23.
7. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2008;26(7):1282.
8. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? *Rev Esp Cardiol* 2006;6(Supl.C):10–24.
9. Gasparo M de, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52(3):415–72.
10. Carr AA, Prisant LM. Losartan: First of a New Class of Angiotensin Antagonists for the Management of Hypertension. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1996;36(1):3–12.
11. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan Cilexetil. *Drugs* 2002;62(8):1253–87.
12. Unger T, McInnes GT, Neutel JM, Böhm M. The Role of Olmesartan Medoxomil in the Management of Hypertension. *Drugs* 2004;64(24):2731–9.
13. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative Efficacy of Olmesartan, Losartan, Valsartan, and Irbesartan in the Control of Essential Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2001;3(5):283–318.
14. Lacourcière Y. The incidence of cough: a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan, a novel angiotensin II antagonist. *Telmisartan Cough Study Group. Int J Clin Pract* 1999;53(2):99–103.
15. Ozturk G, Turk BG, Senturk B, Turkmen M, Kandiloglu G. Exanthematous drug eruption due to valsartan. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2012;31(4):335–7.
16. Esen Özkaya, Kurtulus Didem Yazganoglu. *Adverse Cutaneous Drug Reactions to Cardiovascular Drugs*. London: Springer London; 2014
17. Meseguer Yebra C, Román Curto C, Unamuno Pérez P. Toxicodermias inducidas por fármacos. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2008;15(9):563–72.

18. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ* 2016;352:i157.
19. Bourrain J-L. Toxicodermias. *EMC - Dermatología* 2017;51(4):1–13.
20. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal* 2014;22(2):83–94.
21. Roujeau JC, Stern RS. Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272–85.
22. Vena GA, Cassano N, Coco V, De Simone C. Eczematous reactions due to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2013;35(3):447–50.
23. Shino M, Takahashi K, Murata T, Iida H, Yasuoka Y, Furuya N. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *American Journal of Otolaryngology* 2011;32(6):624–6.
24. Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013;14(5):571–86.
25. Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, Andrejak M, Massy ZA. Angio-œdèmes iatrogènes: rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). *Néphrologie & Thérapeutique* 2007;3(3):89–95.
26. Acker CG, Greenberg A. Angioedema Induced by the Angiotensin II Blocker Losartan. *New England Journal of Medicine* 1995;333(23):1572–1572.
27. Nykamp D, Winter EE. Olmesartan Medoxomil-Induced Angioedema. *Annals of Pharmacotherapy* 2007;41(3):518–20.
28. Frye CB, Pettigrew TJ. Angioedema and Photosensitive Rash Induced by Valsartan. *Pharmacotherapy* 1998;18 (4) 866-868.
29. Alhowary AA, Odat H, Alali O, Al-Omari A. Intraoperative angioedema induced by angiotensin II receptor blocker: a case report. *Patient Saf Surg* 2018;12:27.
30. Borazan A, Ustun H, Yilmaz A. Angioedema induced by angiotensin II blocker telmisartan. *Allergy* 2003;58(5):454–454.
31. Strassen U, Bas M, Hoffmann TK, Knopf A, Greve J. Treatment of angiotensin receptor blocker-induced Angioedema: A case series: Treatment of ARB-Induced Angioedema. *The Laryngoscope* 2015;125(7):1619–23.
32. Irons BK, Kumar A. Valsartan-Induced Angioedema. *Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(7–8):1024–7.
33. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The Role of Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Annals of Pharmacotherapy* 2011;45(4):520–4.
34. Gavras HP, Salerno CM. The angiotensin II Type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clinical Therapeutics* 1996;18(6):1058–67.

35. van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJM, Feenstra J. Angioneurotic Edema Attributed to the Use of Losartan. *Archives of Internal Medicine* 1998;158(18):2063.
36. Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(12):1416–9.
37. Touraud JP, Collet E, Louguet C, et al. [Cross-sensitivity between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist]. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(8–9):1033–6.
38. Bork K, Dewald G. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists, and female sex. *The American Journal of Medicine* 2004;116(9):644–5.
39. Kazim SF, Shahid M. Losartan associated anaphylaxis and angioneurotic oedema. *JK Pak Med Assoc* 2010;60(8):685–6.
40. Litz JZ. Drug eruption reference manual 2013
41. Packard KA, Arouni AJ, Hilleman DE, Gannon JM. Fingernail Clubbing and Chromonychia Associated with the Use of Angiotensin II Receptor Blockers. *Pharmacotherapy* 2004;24(4):546–50.
42. Peña-Penabad C, Rodríguez-Lozano J, del Pozo J, García-Silva J, Fonseca E. Linear IgA bullous dermatosis induced by angiotensin receptor antagonists. *The American Journal of Medicine* 2003;114(2):163–4.
43. Saraceno R, Citarella L, Spallone G, Chimenti S. A biological approach in a patient with psoriasis and bullous pemphigoid associated with losartan therapy. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008;33(2):154–5.
44. Femiano F. Mucocutaneous bullous pemphigoid induced by valsartan. A clinical case. *Minerva Stomatol* 2003;52(4):187–90.
45. Bae YI, Yun SJ, Lee SC, Park GT, Lee JB. Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II receptor blocker. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008;33(6):721–3.
46. Vañó S, Jaén Olasolo P. *Dermatología*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2016.
47. Hammoudi N, Dior M, Giraud V, Coffin B. Olmesartan-induced enteropathy associated with cutaneous lesions. *Clinical Case Reports* 2016;4(4):379–82.
48. Bhushan A, Bhushan STV. Olmesartan: Induced maculopapular rash. *Indian J Pharmacol* 2013;45(2):199–200.
49. Sawada Y, Yoshiki R, Kawakami C, et al. Valsartan-induced Drug Eruption Followed by CD30+ Pseudolymphomatous Eruption. *Acta Dermato Venereologica* 2010;90(5):521–2.
50. Gambini D, Sala F, Gianotti R, Cusini M. Exanthematous reaction to irbesartan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003;17(4):472–3.

51. Mutasim DF. Lymphomatoid Drug Eruption Mimicking Digitate Dermatitis: Cross Reactivity Between Two Drugs That Suppress Angiotensin II Function: The American Journal of Dermatopathology 2003;25(4):331–4.
52. Viraben R, Lamant L, Brousset P, Petrikovsky B, Silverstein M, Schneider EP. Losartan-associated atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. The Lancet 1997;350 (9088):1366
53. Gencoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. Clinical and Experimental Dermatology 2009;34(7):e334–5.
54. Pfab F, Athanasiadis GI, Kollmar A, Ring J, Ollert M. Lichenoid drug eruption due to an antihypertonic drug containing irbesartan and hydrochlorothiazide. Allergy 2006;61(6):786–7.
55. Foti C, Carbonara AM, Guida S, et al. Frictional purpuric eruption associated with angiotensin II receptor blockers: Frictional purpuric drug eruption. Dermatologic Therapy 2014;27(2):97–100.
56. Ejaz AA, Walsh JS, Wasiluk A. Erythema multiforme associated with candesartan cilexetil. South Med J 2004;97(6):614–5.
57. Gimenez-Garcia R. Eritema multiforme inducido por irbesartan. Emergencias 2015;27(3):206–207.
58. Constable S, Farrell J, Naisbitt D, King C, Leonard N, Pirmohamed M. Systemic illness with skin eruption, fever and positive lymphocyte transformation test in a patient on irbesartan. British Journal of Dermatology 2006;155(2):491–3.
59. Calvo M, Fernández-Guarino M, Martín-Saez E, Carrillo R, Garate M. Hiperqueratosis palmoplantar asociada a losartán. Actas Dermo-Sifiliográficas 2006;97(7):463–6.
60. George Tchernev, Ivanka Temelkova. Valsartan Induced Melanoma?! First Description in Medical Literature. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences (Access Maced J Med Sci.):2378–80.
61. Habbab K, Moles D, Porter S. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs: Oral manifestations of cardiac drugs. Oral Diseases 2010;16(8):769–73.
62. Chen C, Chevrot D, Contamin C, Romanet T, Allenet B. Stomatite et agueusie induites par candésartan. Nephrologie 2004;25(3):97–9.
63. Goffin E, Pochet JM, Lejuste P, De Plaen JF. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan. Clin Nephrol 1998;50(3):197.
64. Castells X, Rodoreda I, Pedrós C, Cereza G, Laporte J-R. Drug points: Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. BMJ 2002;325(7375):1277.
65. Heeringa M, van Puijenbroek EP. Reversible dysgeusia attributed to losartan. Ann Intern Med 1998;129(1):72.
66. Schlienger RG, Saxer M, Haefeli WE. Reversible ageusia associated with losartan. Lancet 1996;347(8999):471–2.

67. Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse Dermatologic Effects of Cardiovascular Drug Therapy: Part II: Cardiology in Review 2002;10(5):285–300.
68. Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2011;11(5):420.
69. JL Schmutz A, Barbaud P, Trechot. Effets secondaires cutanés des sartans. Note de pharmacovigilance 2004.
70. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Alt M, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. British Journal of Dermatology 2002;147(3):617–8.
71. Kawamura A, Ochiai T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. Eur J Dermatol 2003;13(4):406–7.
72. Lareb. AT1- receptor antagonists and psoriasis. 2005;
73. Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, et al. Psoriasis Induced by Losartan Therapy: A Case Report and Review of the Literature: American Journal of Therapeutics 2011;18(3):e78–80.
74. Brouard M, Piguet V, Chavaz P, Borradori L. Schonlein-Henoch purpura associated with losartan treatment and presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies of x specificity. British Journal of Dermatology 2001;145(2):362–3.
75. Bosch X. Henoch-Schönlein Purpura Induced by Losartan Therapy. Arch Intern Med 1998;158(2):191–2.
76. Morton A. Rash and acute nephritic syndrome due to candesartan. BMJ 2004;328(7430):25–25.
77. Ada S, Yalamanchili M, Friedenber W. Immune thrombocytopenia after losartan therapy. Ann Intern Med 2002;137(8):704–704.
78. Ferreira O, Mota A, Morais P, Cunha AP, Azevedo F. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by telmisartan–hydrochlorothiazide. Cutaneous and Ocular Toxicology 2010;29(4):293–5.
79. Bonnici H, Bygum A. [Losartan-induced Stevens-Johnson syndrome in a geriatric patient]. Ugeskr Laeger 2007;169(13):1233–4.
80. J Fernandez Herrera, L Requena Caballero. Erupciones cutáneas medicamentosas. Laboratorios Menarini 2003;
81. Serna Higuera C de la. Angioedema y reacción urticariforme inducidos por valsartán. Medicina Clínica 2000;114(15):599.
82. Piérard CF, Henry F, Piérard GE. Severe pustular and polymorphous vasculitis caused by losartan. Ann Dermatol Venereol 2001;128(10 Pt 1):1040–2.

TOXICODERMIA	FÁRMACOS IMPLICADOS
Angioedema. Edema facial y/o periférico.	Losartán; Valsartán; Olmesartán; Telmisartán; Candesartán; Irbesartán; Eprosartán.
Alopecia	Losartán; Olmesartán.
Clubbing	Losartán; Valsartán.
Dermatosis lineal por IgA	Candesartán; Eprosartán.
Penfigoide ampoloso	Losartán; Valsartán.
Pénfigo foliáceo	Candesartán; Telmisartán.
Erupción maculopapular	Valsartán; Irbesartán; Olmesartán.
Erupción linfomatoide	Losartán; Valsartán; Irbesartán.
Erupción eczemática	Losartán; Valsartán; Irbesartán; Olmesartán; Eprosartán.
Erupción liquenoide lineal	Valsartán; Irbesartán
Erupción purpúrica de fricción	Valsartán, Irbesartán
Eritema Multiforme	Candesartán, Irbesartán
Fotosensibilidad	Losartán; Valsartán.
Hiperqueratosis palmoplantar	Losartán.
Melanoma	Losartán; Valsartán.
Reacciones mucosa oral. Disgeusia/ageusia	Losartán; Valsartán; Candesartán; Irbesartán; Eprosartán.
Prurito	Losartán; Valsartán; Candesartán; Telmisartán; Irbesartán; Olmesartán; Eprosartán.
Psoriasis	Losartán; Valsartán; Candesartán; Irbesartán.
Púrpura Schönlein-Henoch	Losartán; Candesartán.
SDRIFE	Telmisartán.
Stevens-Johnson	Losartán
Urticaria	Valsartán
Vasculitis	Losartán; Candesartán.

TABLA 1. Toxicodermias descritas en relación con el empleo de ARA II.

PRINCIPIO ACTIVO	TOXICODERMIAS DESCRITAS
<i>Candesartán</i>	Angioedema; dermatosis lineal por IgA; pénfigo foliáceo; eritema multiforme; reacciones mucosa oral y disgeusia; prurito; psoriasis; vasculitis; púrpura de Schönlein-Henoch.
<i>Eprosartán</i>	Angioedema; dermatosis lineal por IgA; erupción eczemática; reacciones mucosa oral y disgeusia.
<i>Irbesartán</i>	Angioedema; erupción maculopapular; erupción linfomatoide; erupción eczemática; erupción purpúrica de fricción; eritema multiforme; reacciones mucosa oral y disgeusia; prurito; psoriasis.
<i>Losartán</i>	Angioedema; alopecia; clubbing; penfigoide ampolloso; erupción linfomatoide; erupción eczemática; fotosensibilidad; hiperqueratosis palmoplantar; melanoma; reacciones mucosa oral y disgeusia; prurito; psoriasis; púrpura Schönlein-Henoch; vasculitis; síndrome Stevens-Johnson.
<i>Olmesartán</i>	Angioedema; alopecia; erupción maculopapular; erupción eczemática; prurito.
<i>Telmisartán</i>	Angioedema; pénfigo foliáceo; prurito; SDRIFE.
<i>Valsartán</i>	Angioedema; clubbing; pénfigo bulloso; erupción maculopapular; erupción linfomatoide; erupción eczemática; erupción liquenoide linear; erupción purpúrica de fricción; fotosensibilidad; melanoma; reacciones mucosa oral y disgeusia; prurito; psoriasis; urticaria.

TABLA 2. Reacciones cutáneas adversas inducidas por diferentes fármacos del grupo ARA II