SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

Tos inducida por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina frente a bloqueadores de los receptores de angiotensina II en la hipertensión arterial: Incidencia, mecanismos fisiopatológicos y repercusión en la adherencia terapéutica

Taysa Rodrigues da Silva[1], Heloísa Alvino Kniphoff da Silveira[1], Igor Santiago Lourenço Conde[1], Kauan Souza[1], Julia Santana Antunes[1], Mariana De Souza Almeida[1], Ana Clara Martins Cavalcante[1], Mariana Caroline De Oliveira Torquato[1], Ana Carolina Gimenez Bublitz[1], Beatriz Oliveira de Siqueira[1], Yanka Ramos Borges[1], Paola Britos[1,2]

[1]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; [2]ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay

Recibido: 7 feb 2026
Aceptado: 21 mar 2026
Publicado: 22 mar 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.13

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: La tos seca es el efecto adverso más frecuente de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Su mecanismo principal es la acumulación de bradiquinina y sustancia P en el epitelio bronquial. Este efecto de clase reduce la adherencia terapéutica en la hipertensión arterial (HTA), una condición que afecta a más de 1 280 millones de adultos en todo el mundo.

Objetivo: Sintetizar la evidencia disponible (2020–2026) sobre la incidencia comparativa de la tos y su impacto en la discontinuación del tratamiento entre los IECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en pacientes adultos con HTA.

Metodología: Se realizó una revisión integrativa de la literatura (declaración PRISMA 2020) con búsquedas sistemáticas en PubMed/MEDLINE, LILACS y Web of Science. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales publicados entre enero de 2020 y marzo de 2026. De 119 estudios identificados, se seleccionaron 45.

Resultados: Los metaanálisis reportan una incidencia de tos con IECA de 9,9 % frente a 3,2 % con ARA-II, con una diferencia de riesgo absoluta de 6,7 %. El riesgo de discontinuación por tos fue aproximadamente 5 veces mayor con IECA. El mayor estudio de cohorte multinacional (n > 2 900 000) confirmó que los ARA-

Correspondencia: Paola Britos. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.
✉ paola.britos@chauxlab.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

II presentan menores tasas de angioedema, tos, pancreatitis y hemorragia gastrointestinal, con una eficacia cardiovascular equivalente.

Conclusión: La evidencia actual es sólida y consistente: los IECA se asocian a una incidencia de tos clínicamente significativa, con un riesgo de discontinuación hasta 5 veces superior al de los ARA-II. Estos hallazgos respaldan la selección preferente de ARA-II en pacientes con HTA donde la adherencia terapéutica sea una prioridad clínica.

Palabras clave: tos, hipertensión arterial, inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II, adherencia terapéutica, bradiquinina, tolerabilidad.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la principal causa modificable de morbimortalidad cardiovascular a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 1 280 millones de adultos entre 30 y 79 años presentan HTA, y que dos tercios de ellos residen en países de ingresos bajos o medios [1]. El control efectivo de la presión arterial constituye una piedra angular de la salud pública y representa un objetivo terapéutico prioritario.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un eje farmacológico fundamental en el tratamiento de la HTA. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron los primeros agentes de este eje aprobados para uso clínico: el captopril recibió la aprobación de la FDA en 1981, y desde entonces se han sintetizado múltiples IECA de amplio uso. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II) se introdujeron más de una década después, siendo el losartán el primer fármaco de esta clase aprobado en 1995 [2].

A pesar de la eficacia demostrada de los IECA, su utilidad clínica se ve limitada por un efecto adverso de clase: la tos seca, persistente e improductiva. Esta reacción no es de origen alérgico. Se atribuye directamente al mecanismo de acción del fármaco: al inhibir la quinasa II (enzima convertidora de angiotensina), los IECA no solo bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II, sino que también impiden la degradación de la bradiquinina y la sustancia P. La acumulación de estos mediadores en el epitelio bronquial provoca la estimulación de las fibras C aferentes no mielinizadas, lo que resulta en un reflejo tusígeno persistente [3,4].

La incidencia reportada de tos por IECA varía considerablemente entre las diferentes poblaciones. En Europa occidental y Norteamérica se sitúa entre el 5 % y el 10 % de los pacientes, mientras que en Japón alcanza cifras de 20 %–30 %. En pacientes chinos, la incidencia puede superar el 11 % [4]. Esta variabilidad se atribuye a polimorfismos genéticos en los receptores B2 de bradiquinina, en el canal Kv4 (KCNIP4) y en el grupo sanguíneo ABO, que modulan el umbral de sensibilidad de las vías aéreas al estímulo tusígeno.

La tos crónica inducida por IECA impacta de manera desproporcionada sobre la adherencia terapéutica. Aunque no constituye un efecto adverso grave desde el punto de vista fisiopatológico, altera el sueño, interfiere con las actividades diarias y genera una considerable frustración en el paciente [5]. La discontinuación del tratamiento antihipertensivo es consecuencia directa de este efecto adverso, lo que conduce a un control subóptimo de la presión arterial y, en consecuencia, a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal [6].

Los ARA-II actúan bloqueando selectivamente el receptor AT1 de la angiotensina II, sin interferir con el metabolismo de la bradiquinina. Por este motivo, se postula que la incidencia de tos con estos fármacos es equiparable a la del placebo [2,7]. La práctica clínica y las guías internacionales reconocen esta diferencia de tolerabilidad. Sin embargo, es necesario sintetizar la evidencia más reciente para cuantificar con precisión la magnitud de este contraste y sus implicaciones para la selección farmacológica.

La presente revisión integrativa tiene como objetivo central sintetizar la evidencia publicada entre enero de 2020 y marzo de 2026 sobre los siguientes aspectos: 1) la incidencia comparativa de la tos inducida por IECA y ARA-II en adultos con HTA; 2) los mecanismos fisiopatológicos subyacentes; 3) el impacto sobre la discontinuación del tratamiento y la adherencia tera-

péutica; y 4) las implicaciones clínicas para la selección entre ambas clases farmacológicas.

MÉTODOS

Diseño y protocolo del estudio

La presente investigación se diseñó y ejecutó como una revisión integrativa de la literatura, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [8,9]. Este diseño fue seleccionado por su capacidad para sintetizar tanto la evidencia experimental como la observacional, permitiendo una comprensión comprehensiva del fenómeno de interés. El enfoque integrativo resulta especialmente apropiado para un tema en el que coexisten metaanálisis, grandes estudios de cohorte y revisiones sistemáticas como fuentes primarias de evidencia.

Estrategia de búsqueda

Se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en tres bases de datos digitales: PubMed/MEDLINE, LILACS y Web of Science. La fecha de la búsqueda fue el 15 de marzo de 2026. El período de cobertura temporal se estableció desde enero de 2020 hasta la fecha de la búsqueda. Se diseñaron cuatro ecuaciones booleanas con términos MeSH/DeCS: 1) búsqueda principal sobre tos por IECA y discontinuación del tratamiento; 2) sobre mecanismos de bradiquinina y sustancia P; 3) sobre adherencia terapéutica y discontinuación de RAAS; y 4) sobre seguridad comparativa de IECA y ARA-II. No se aplicaron restricciones de idioma. Los idiomas aceptados fueron el español y el inglés.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión basados en el marco PICO:

- Población de adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de HTA esencial.
- Intervención con IECA (cualquier molécula: enalapril, ramipril, lisinopril, captopril, perindopril u otras).
- Comparador de ARA-II (losartán, irbesartán, valsartán, olmesartán u otros) o placebo.
- Desenlaces de incidencia de tos, discontinuación del tratamiento y adherencia terapéutica.

Se incluyeron ECA, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y estudios de cohorte observacionales con seguimiento de al menos 8 semanas. Se excluyeron reportes de caso, editoriales, cartas al editor, estudios sobre terapia combinada dual (IECA + ARA-II) y estudios que reclutaran exclusivamente a pacientes con tos preexistente por IECA.

Proceso de selección de estudios

Dos revisores independientes realizaron el cribado en dos fases. En la primera fase se evaluaron los títulos y resúmenes de los registros únicos identificados. En la segunda fase se evaluó el texto completo de los estudios considerados potencialmente relevantes. Las discrepancias entre revisores se resolvieron mediante discusión y consenso. El proceso se documentó con el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

Extracción de datos

Se utilizó un formulario de extracción estandarizado para recopilar la información de los estudios incluidos. Las variables extraídas incluyeron: datos bibliográficos (autores, año, revista, DOI); características del diseño (tipo de estudio, tamaño muestral, duración del seguimiento, país); datos de exposición (molécula de IECA y dosis; molécula de ARA-II o placebo y dosis); datos de desenlace (incidencia de tos en %, riesgo relativo o hazard ratio con IC 95 %, tasa de discontinuación, datos de adherencia); y evaluación de la calidad metodológica.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los ECA incluidos se evaluó con la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) [10], que evalúa cinco dominios: sesgo derivado del proceso de aleatorización; sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas; sesgo por datos de desenlace faltantes; sesgo en la medición del desenlace; y sesgo en la selección del resultado reportado. Para los estudios observacionales se aplicó la herramienta ROBINS-I. La heterogeneidad entre estudios se evaluó con el estadístico I^2.

Síntesis de la evidencia

Dado que los estudios incluidos son heterogéneos en diseño y no todos reportan estadísticos homogéneos, se optó por una síntesis narrativa estructurada organizada en torno a cuatro ejes temáticos:

- Incidencia de la tos y su variabilidad poblacional.
- Mecanismos fisiopatológicos.
- Impacto sobre la adherencia y la discontinuación.
- Eficacia cardiovascular comparativa.

Cuando se dispuso de metaanálisis publicados con estadísticos agrupados, estos se incorporaron como evidencia de síntesis cuantitativa.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda sistemática identificó 120 registros en las tres bases de datos. Tras la eliminación de un duplicado, quedaron 119 registros únicos. La evaluación de títulos y resúmenes permitió excluir 74 registros por los siguientes motivos: diseño de publicación inadecuado (carta, editorial o estudio de caso sin datos cuantitativos: n = 28); comparación incorrecta o población no relacionada con HTA (n = 22); estudios sobre terapia combinada IECA + ARA-II (n = 12); fuera del período temporal de búsqueda (n = 12). Se recuperaron 45 estudios para evaluación a texto completo, todos los cuales cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión (Figura 1).

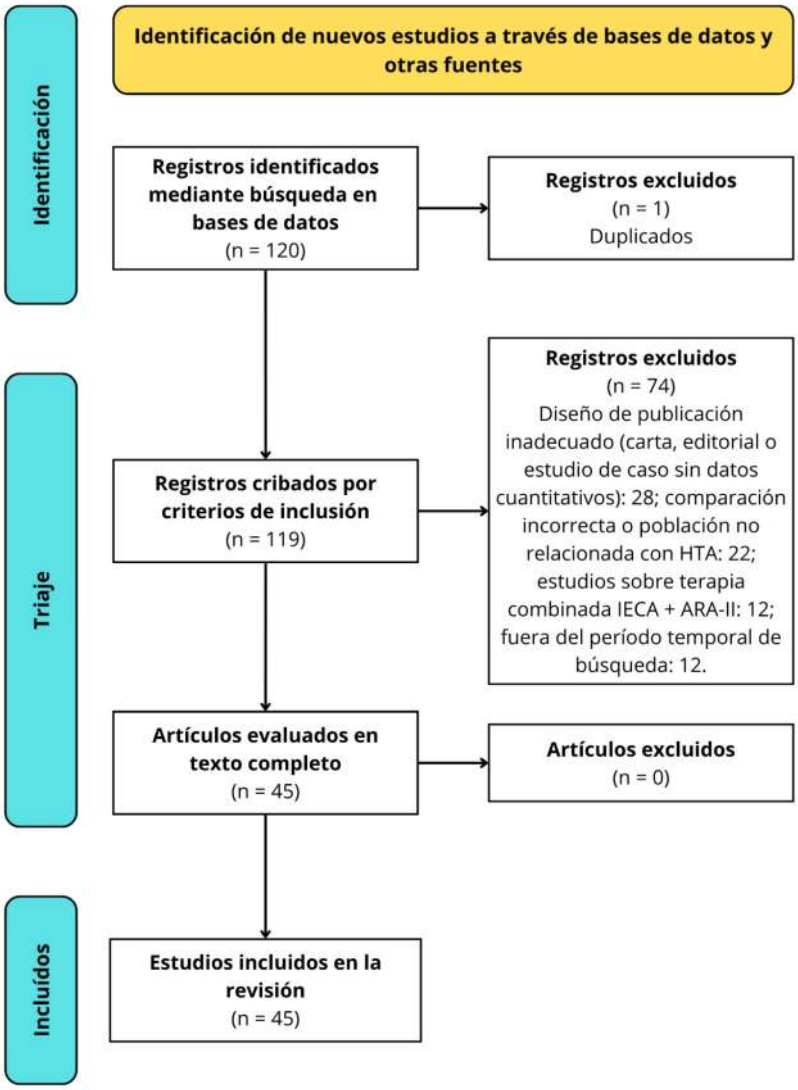

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Características de los estudios incluidos

Los 45 estudios incluidos (Tabla 1) abarcaron un período de publicación de 2020 a 2025. La distribución geográfica fue predominantemente multinacional (40,0 %, n = 18 estudios), seguida de estudios asiáticos (24,4 %, n = 11), europeos (15,6 %, n = 7) y norteamericanos (15,6 %, n = 7). Dos estudios tenían representación latinoamericana (4,4 %). El número total estimado de participantes en los estudios con datos individuales superó los 2 900 000 pacientes, en gran parte debido al estudio multinacional de cohorte de Chen et al. [11], que incluyó 2 297 881 pacientes con IECA y 673 938 con ARA-II a través de 8 bases de datos. La distribución metodológica fue la siguiente: revisiones sistemáticas y metaanálisis (31,1 %, n = 14); estudios observacionales y de cohorte (26,7 %, n = 12); artículos de revisión narrativa (22,2 %, n = 10); ECA

(11,1 %, n = 5); y estudios cualitativos y protocolos (8,9 %, n = 4). La evaluación de calidad de los ECA con la herramienta RoB 2 indicó bajo riesgo de sesgo en los tres ECA de mayor peso metodológico identificados.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión integrativa

Autor (año)	País	Diseño	N	Intervención	Comparador	Resultado principal
Liang et al. (2021)	China	RS + MA (11 ECA)	1 815	IECA (múltiples)	No-IECA	RR tos = 5,16 (IC 95 %: 3,39–7,85); RR discontinuación = 7,06 (2,49–20,04)
Turner y Kodali (2020)	EE. UU.	Revisión narrativa	N/A	IECA (múltiples)	ARA-II (múltiples)	IECA 9,9 % vs. ARA-II 3,2 % tos; diferencia absoluta 6,7 %
Na Takuathung et al. (2022)	Tailandia	RS + MA (378 ECA)	N/A	IECA (múltiples)	Placebo	RR tos = 2,66 (IC 95 %: 2,20–3,20); NNT = 28
Chen et al. (2021)	EE. UU./Alemania/Corea	Cohorte multinacional	2 971 819	IECA (múltiples)	ARA-II (múltiples)	ARB con menor riesgo de tos, angioedema, pancreatitis; eficacia CV equivalente
Messerli et al. (2022)	EE. UU.	Artículo de síntesis	N/A	IECA	ARA-II	Angioedema IECA: HR 3,31 (2,55–4,51); tos IECA más frecuente en mujeres y asiáticos
Pinto et al. (2020)	India	Revisión narrativa	N/A	IECA (múltiples)	ARA-II	Incidencia tos IECA 5–20 %; mecanismo bradiquinina; perindopril con menor riesgo
Lam et al. (2021)	EE. UU.	Revisión clínica	N/A	IECA	ARA-II	Propuesta de ARA-II de primera línea; tos y angioedema como razones principales
Oger et al. (2022)	Francia	Cohorte (SNDS)	407 815	IECA	ARA-II	ARA-II con mejor supervivencia global (HR: 0,878) y menor riesgo CV en no diabéticos
Micale et al. (2023)	EE. UU.	Análisis redes sociales	604	IECA / ARA-II	—	91 % cambio IECA por síntomas respiratorios; 97 % cambio ARA-II por musculoesqueléticos
Güven y Özdede (2024)	Turquía	Análisis post-hoc	121	IECA	—	AAS aumenta tos IECA (OR: 50 % vs. 16,8 %); BCC reduce tos (7,7 % vs. 35,5 %)
Dalli et al. (2023)	Australia	Cohorte retrospectiva	4 076	Antihipertensivos	—	PDC ≥ 80 % reduce MACE (HR: 0,68) y caídas (SHR: 0,78) postictus
Ding et al. (2020)	China	Revisión mecanística	N/A	IECA	—	Mecanismos: bradiquinina, sustancia P, polimorfismos KCNIP4 y receptor B2
Peresuodei et al. (2024)	Nigeria/EE. UU.	RS sistemática	1 621 445	IECA	ARA-II	IECA superiores en mortalidad CV; ARA-II mejor tolerados y con menor tos
Yao et al. (2023)	China	Aleatorización mendeliana	N/A	IECA	—	Asociación IECA y cáncer de pulmón; tos por IECA vinculada a riesgo en europeos

Nota: RS = revisión sistemática; MA = metaanálisis; ECA = ensayo clínico aleatorizado; CV = cardiovascular; MACE = eventos cardiovasculares adversos mayores; PDC = proporción de días cubiertos; NNT = número necesario para tratar; BCC = bloqueadores de canales de calcio; AAS = ácido acetilsalicílico; RR = riesgo relativo; HR = hazard ratio; SHR = subdistribution hazard ratio; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %.

Intervenciones farmacológicas identificadas

Los IECA más frecuentemente evaluados en los estudios incluidos fueron el enalapril, el ramipril, el lisinopril, el captopril y el perindopril. Las dosis reportadas siguieron los rangos terapéuticos estándar: enalapril 10–40 mg/día, ramipril 5–10 mg/día, lisinopril 10–40 mg/día. Los ARA-II evaluados con mayor frecuencia fueron el losartán (50–100 mg/día), el irbesartán (150–300 mg/día) y el valsartán (80–320 mg/día). Los estudios de mayor escala incluyeron las moléculas más prescritas a nivel mundial, siendo el lisinopril el antihipertensivo más utilizado globalmente [7].

Los instrumentos de medición utilizados

La discontinuación por tos fue el desenlace principal en los ECA incluidos. Se midió como el número de pacientes que suspendieron el tratamiento asignado a causa de la tos, expresado como proporción respecto al total del brazo. Los estudios observacionales utilizaron registros electrónicos de salud y bases de datos de dispensación farmacéutica para estimar la adherencia mediante la proporción de días cubiertos (PDC). El umbral de adherencia ≥ 80 % de PDC fue el más frecuentemente empleado. Las razones de cambio de medicación se extrajeron también de datos de redes sociales y plataformas de calificación de medicamentos, tal como reportó el estudio de Micale et al. [12].

Efectos sobre la incidencia de la tos

El metaanálisis de Liang et al. [13], que incluyó 11 ECA con 1 815 pacientes chinos, reportó una incidencia de tos con IECA del 11 % frente al 2 % con no-IECA. El riesgo relativo agrupado fue de 5,16 (IC 95 %: 3,39–7,85). El riesgo de discontinuación por tos fue aún mayor: riesgo relativo de 7,06 (IC 95 %: 2,49–20,04). Esta magnitud de efecto refleja la elevada susceptibilidad de las poblaciones asiáticas, atribuida a polimorfismos genéticos de los receptores de bradiquinina.

La revisión de Turner y Kodali [2], que analizó 47 estudios cara a cara, encontró que 37 de ellos no identificaron diferencias en el control de la presión arterial entre IECA y ARA-II, mientras que 8 favorecieron a los ARA-II y solo 2 favorecieron a los IECA. En contraste, la evidencia sobre efectos adversos favoreció consistentemente a los ARA-II: la incidencia de tos con IECA se situó en 9,9 % frente a 3,2 % con ARA-II, con una diferencia de riesgo absoluta de 6,7 %. Este dato implica que, por cada 15 pacientes tratados con un IECA, se esperaría un caso adicional de tos atribuible al fármaco.

La revisión de Na Takuathung et al. [14], basada en 378 ECA que compararon IECA frente a placebo, cuantificó el riesgo de tos seca con IECA en un riesgo relativo de 2,66 (IC 95 %: 2,20–3,20, P < 0,001). El incremento de riesgo absoluto fue de 0,037, lo que equivale a un número necesario de tratar de 28 pacientes para generar un caso adicional de tos. El metaanálisis distinguió además el efecto entre moléculas: el perindopril y el ramipril mostraron los riesgos más elevados (RR = 4,19 y 4,13, respectivamente), mientras que el enalapril presentó el riesgo más bajo dentro de la clase (RR = 1,23).

Mecanismos fisiopatológicos de la tos por IECA

La tos inducida por IECA es un efecto de clase farmacológico directo. Al inhibir la quinasa II, los IECA impiden la degradación de la bradiquinina y de la sustancia P en el epitelio bronquial. La acumulación de bradiquinina provoca la sensibilización de las fibras C aferentes no mielinizadas mediante la estimulación del receptor B2 de bradiquinina, lo que genera el reflejo tusígeno persistente [3,4]. La sustancia P, por su parte, puede actuar como mediador adicional a través de la vía ACE-bradiquinina-taquiquinina [15].

Los ARA-II no interfieren con el metabolismo de la bradiquinina porque actúan selectivamente sobre el receptor AT1 de la angiotensina II, un eslabón posterior en el eje SRAA [2]. Por este motivo, la incidencia de tos con ARA-II es equiparable a la del placebo. La baja tasa de tos con ARA-II observada en los grupos control de los ECA (entre 1,3 % y 4,3 %) probablemente representa la tasa de tos de fondo en las poblaciones estudiadas, y no un efecto farmacológico específico.

La susceptibilidad individual a la tos por IECA tiene un componente genético relevante. Los polimorfismos en el gen KCNIP4 del cromosoma 4 modulan la hiperreactividad bronquial y se han asociado con el riesgo de tos por IECA en estudios de asociación genómica amplia (genome-wide association studies, GWAS). Los polimorfismos del receptor B2 de bradiquinina (incluyendo rs8016905) y los del grupo sanguíneo ABO, que modulan la actividad de la ECA, también se han identificado como factores modificadores del riesgo [4]. Esta base genética explica en parte la mayor incidencia en poblaciones asiáticas.

Efectos sobre la discontinuación del tratamiento y la adherencia

El estudio de cohorte multinacional de Chen et al. [11] representa la mayor comparación directa publicada hasta la fecha: incluyó a 2 297 881 pacientes con IECA y 673 938 con ARA-II a través de 8 bases de datos de Estados Unidos, Alemania y Corea del Sur. Sus resultados demostraron que los pacientes tratados con ARA-II presentaron un riesgo significativamente menor

de desarrollar tos, angioedema, pancreatitis y hemorragia gastrointestinal, con equivalencia estadística en los desenlaces cardiovasculares primarios (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares compuestos).

Messerli et al. [7] reafirmaron estas conclusiones, señalando que el angioedema fue más de 3 veces más frecuente con IECA que con ARA-II (hazard ratio: 3,31; IC 95 %: 2,55–4,51, P < 0,01) en el estudio de Chen et al [11]. Subrayaron asimismo que el lisinopril sigue siendo el antihipertensivo más prescrito a nivel mundial a pesar de este perfil de seguridad desfavorable [7].

El análisis cualitativo de Micale et al. [12], que procesó 187 publicaciones de pacientes sobre IECA, identificó que el 91 % de los cambios de medicación reportados se debieron a efectos adversos. Los síntomas respiratorios y torácicos (incluida la tos) constituyeron la categoría de efecto adverso más frecuentemente mencionada para los IECA. En contraste, el principal motivo de cambio con ARA-II fueron los trastornos musculoesqueléticos. Esta diferencia entre las clases fue estadísticamente significativa (P < 0,001).

El estudio de cohorte de Dalli et al. [6], que evaluó 4 076 pacientes postalertes, mostró que una adherencia de PDC ≥ 80 % en los primeros 6 meses se asoció con una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (hazard ratio: 0,68; IC 95 %: 0,54–0,84) y de caídas que requirieron hospitalización (subdistribution hazard ratio: 0,78; IC 95 %: 0,62–0,98). Estos hallazgos subrayan el impacto clínico directo de la discontinuación del tratamiento antihipertensivo, independientemente de su causa.

Factores asociados con la modulación del riesgo de tos

La coadministración de ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas se asoció con un mayor riesgo de tos por IECA (50 % en el grupo con tos frente a 16,8 % en el grupo sin tos, P = 0,04), mientras que el uso concomitante de bloqueadores de los canales de calcio (BCC) se asoció con una menor incidencia (7,7 % frente a 35,5 %, P = 0,03) [16]. Estas interacciones son clínicamente relevantes para el manejo del paciente hipertenso polimedicado. El AAS podría potenciar la tos al inhibir la síntesis de prostaglandinas, que normalmente atenúan la sensibilización de las fibras C bronquiales.

La edad avanzada, el sexo femenino y la etnia asiática se mantienen como factores de riesgo independientes para la tos por IECA. Messerli et al. [7] destacaron que la tos es más frecuente en mujeres que en hombres, y que en las mujeres posmenopáusicas puede dar lugar a incontinencia urinaria de esfuerzo como consecuencia de los episodios tusígenos repetitivos. El estudio de Lam et al. [5] abogó por una mentalidad de «ARA-II de primera línea» especialmente en grupos de alto riesgo de angioedema, como los pacientes de raza negra.

DISCUSIÓN

La síntesis de la evidencia disponible (2020–2026) confirma de manera consistente que los IECA se asocian con una incidencia de tos significativamente mayor que los ARA-II en pacientes con HTA. Esta diferencia no es marginal: el riesgo relativo oscila entre 2,66 y 7,06 dependiendo de la población y del diseño de estudio, con una diferencia de riesgo absoluta estimada de 6,7 % [2,13,14]. El mayor estudio de cohorte disponible, con más de 2 900 000 pacientes, confirmó esta diferencia con una precisión notable, añadiendo que el perfil de seguridad global de los ARA-II es superior, sin sacrificio de la eficacia cardiovascular [11].

Estos hallazgos son biológicamente plausibles y mecanísticamente coherentes. La acumulación de bradiquinina y sustancia P mediada por la inhibición de la quinasa II explica con solidez la tos de clase farmacológica [3,4]. La ausencia de este efecto con los ARA-II, que actúan sobre el receptor AT1 sin interferir con el metabolismo de los péptidos tusígenos, refuerza la coherencia interna de la evidencia. La baja heterogeneidad estadística (I^2 = 0 % en los ECA de mayor calidad) sugiere un efecto de clase genuino, no atribuible a variaciones metodológicas entre estudios.

La comprensión del mecanismo de la tos por IECA ha evolucionado considerablemente. Al modelo clásico de acumulación de bradiquinina con estimulación del receptor B2 se ha añadido la implicación de la vía ACE-bradiquinina-taquiquinina, con participación de la sustancia P como mediador adicional capaz de estimular los receptores NK-1 en las vías aéreas [15]. Los estudios de aleatorización mendeliana han comenzado a explorar la relación entre la inhibición de la ECA, la tos y otros desenlaces, incluida una posible asociación con el riesgo de cáncer de pulmón en poblaciones europeas. Aunque estos hallazgos son preliminares y requieren confirmación, señalan que la tos por IECA podría no ser simplemente un efecto adverso benigno de tolerabilidad.

Los factores modificadores del riesgo —genéticos, demográficos y farmacológicos— aportan matices importantes. La mayor susceptibilidad de las poblaciones asiáticas y de las mujeres orienta la selección farmacológica en estos grupos. La interacción con el

AAS en dosis bajas, fármaco frecuentemente coadministrado en pacientes con HTA y riesgo cardiovascular elevado, merece especial atención clínica [16]. La potencial protección conferida por los BCC frente a la tos por IECA abre una línea de investigación relevante para la optimización de los esquemas de combinación antihipertensiva.

La discontinuación del tratamiento antihipertensivo por tos no es un problema menor. La adherencia sostenida es el factor modificable más importante para garantizar el control de la presión arterial a largo plazo y prevenir los eventos cardiovasculares mayores [6]. Un RR de 5 en la discontinuación por tos —consistentemente reportado en los ECA más rigurosos [1,13]— implica que, por cada 100 pacientes tratados con IECA, entre 5 y 10 suspenderán el tratamiento por este motivo, en comparación con 1–2 pacientes que recibirían ARA-II.

Desde una perspectiva farmacoeconómica, aunque los IECA genéricos tienen un coste inferior al de muchos ARA-II de marca, el coste derivado de la falta de adherencia —consultas adicionales, cambios de medicación, ajustes de dosis y, potencialmente, eventos cardiovasculares no prevenidos— puede superar el ahorro farmacológico inicial [7]. La inercia clínica en favor de los IECA, señalada por Lam et al. [5] y Messerli et al. (2022), persiste a pesar de la disponibilidad de evidencia sólida que respalda la equivalencia de eficacia y la superioridad de tolerabilidad de los ARA-II.

Las guías internacionales de hipertensión —incluyendo las de la ISH 2020, las de la ESC/ESH 2023 y las del ACC/AHA— han evolucionado desde una recomendación de «IECA de primera línea, luego ARA-II» hacia una recomendación de «IECA o ARA-II indistintamente» [1]. Lam et al. [5] propusieron avanzar hacia una prescripción preferente de ARA-II, especialmente en grupos con alto riesgo de angioedema (pacientes de raza negra) o de tos (mujeres, asiáticos, pacientes en tratamiento concomitante con AAS). Esta propuesta está respaldada por la evidencia sintetizada en la presente revisión.

La principal limitación metodológica de los ECA originales que reportan discontinuación por tos reside en el pequeño número de estudios con comparación directa IECA versus ARA-II en pacientes naive. La mayor parte de la evidencia de alta calidad proviene de estudios observacionales, que aunque son de gran escala, son susceptibles al sesgo de confusión por indicación. La heterogeneidad de las moléculas específicas evaluadas —con riesgos de tos que varían entre moléculas dentro de la misma clase— limita la extrapolación de los hallazgos al efecto de clase global.

Las fortalezas de esta revisión integrativa incluyen la amplitud del período de búsqueda (2020–2026), la diversidad de diseños de estudio incluidos, la cobertura de poblaciones multinacionales y la disponibilidad de datos cuantitativos procedentes del mayor estudio comparativo cara a cara publicado. La consistencia de los hallazgos entre estudios de diferente diseño, origen geográfico y año de publicación refuerzan la solidez de las conclusiones.

En conclusión, la evidencia sintetizada en este estudio es sólida, consistente y biológicamente coherente: los IECA se asocian con una incidencia de tos seca significativamente mayor que los ARA-II en pacientes adultos con HTA, con un riesgo relativo que oscila entre 2,66 y 7,06 dependiendo de la población estudiada. El riesgo de discontinuación del tratamiento por esta causa es aproximadamente 5 veces superior con IECA, con un impacto clínico directo sobre la adherencia terapéutica y, en consecuencia, sobre el control sostenido de la presión arterial y la prevención de eventos cardiovasculares mayores. La diferencia de tolerabilidad entre ambas clases no se acompaña de ninguna diferencia clínicamente significativa en la eficacia antihipertensiva ni en la reducción de desenlaces cardiovasculares duros. Se necesitan futuros ensayos aleatorizados de gran escala con comparación directa IECA versus ARA-II para refinar las estimaciones específicas por molécula. La hipertensión arterial es la mayor amenaza cardiovascular modificable de la humanidad: elegir el fármaco que el paciente tolerará y mantendrá durante años no es una cuestión secundaria de confort, sino una decisión clínica de primera magnitud con consecuencias sobre la mortalidad. La evidencia disponible habla con suficiente claridad para orientar esa decisión.

REFERENCIAS

1. Peresuodei TS, Gill A, Orji C, Reghefaoui M, Saavedra Palacios MS, Nath TS. A comparative study of the safety and efficacy between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the management of hypertension: A systematic review. Cureus. 2024 Feb;16(2):e54311. https://doi.org/10.7759/cureus.54311
2. Turner JM, Kodali R. Should angiotensin-converting enzyme inhibitors ever be used for the management of hypertension? Curr Cardiol Rep. 2020 Jul 9;22(9):95. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01352-8
3. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, Sadhanandham S, Shah N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. Indian Heart J. 2020 Sep;72(5):345–50. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007

4. Ding H, Shi C, Xu X, Yu L. Drug-induced chronic cough and the possible mechanism of action. Ann Palliat Med. 2020 Sep;9(5):3562–70. https://doi.org/10.21037/apm-20-819
5. Lam M, Beqo A, Thumar R. Overcoming cough and angioedema: Advocating for the use of ARBs over ACE inhibitors. Ann Pharmacother. 2022 Mar;56(3):358–62. https://doi.org/10.1177/10600280211029952
6. Dalli LL, Olaiya MT, Kim J, Andrew NE, Cadilhac DA, Ung D, et al. Antihypertensive medication adherence and the risk of vascular events and falls after stroke: A real-world effectiveness study using linked registry data. Hypertension. 2023 Jan;80(1):182–91. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19883
7. Messerli FH, Bavishi C, Bangalore S. Why are we still prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors? Circulation. 2022 Feb 8;145(6):413–5. https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057835
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71
9. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898
11. Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, et al. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: A multinational cohort study. Hypertension. 2021 Sep;78(3):591–603. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16667
12. Micale C, Golder S, O'Connor K, Weissenbacher D, Gross R, Hennessy S, et al. Patient-reported reasons for antihypertensive medication change: A quantitative study using social media. Drug Saf. 2024 Jan;47(1):81–91. https://doi.org/10.1007/s40264-023-01366-5
13. Liang L, Kung JY, Mitchelmore B, Gill J, Cave A, Banh HL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough in Chinese patients: A systematic review and meta-analysis. J Pharm Pharm Sci. 2021;24:137–47. https://doi.org/10.18433/jpps31632
14. Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Khatsri R, Dukaew N, Kraivisitkul N, Ahmadmusa B, et al. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans: A systematic review and meta-analysis of 378 randomized controlled trials. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 8;19(14):8373. https://doi.org/10.3390/ijerph19148373
15. Yao T, Wu Z, Wang Z, Chen L, Liu B, Lu M, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough and the risk of lung cancer: a Mendelian randomization study. Front Pharmacol. 2023 Sep 20;14:1267924. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1267924
16. Güven AT, Özdede M. Angiotensin converting enzyme inhibitors related cough and associated medications. DAHUDER Medical Journal. 2024 Jan 29;4(1):17–21. https://doi.org/10.56016/dahudermj.1399360