

# Reversión de los efectos de un Inhibidor del Enzima Convertidor de Angiotensina en hipotensión perioperatoria usando naloxona

PALOMINO-VILLAVARDE S<sup>1</sup>, TAUSTE-HERNÁNDEZ B<sup>2</sup>, FERNÁNDEZ-GINÉS FRANCISCO D<sup>3</sup>, CORTIÑAS-SÁENZ M<sup>1</sup>

1. Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

2. Servicio de Farmacia, Hospital de Baza, Granada.

3. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

Fecha de recepción: 19/09/2023 - Fecha de aceptación: 02/10/2023

FIRST ONLINE

## RESUMEN

Varón de 55 años intervenido con carácter de urgencia de coleditiasis (colecistectomía laparoscópica). Presentó en el período perioperatorio un cuadro de hipotensión arterial refractaria a aporte de volumen y diversos vasopresores, el cual responde de forma rápida a la administración de naloxona. Existen diversas publicaciones que describen el

uso de naloxona para mitigar la inestabilidad hemodinámica tras la sobredosis de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Describimos sus posibles mecanismos de acción, protocolo de actuación, dosis y posibles efectos adversos.

Palabras clave: **Naloxona, periodo perioperatorio, hipotensión, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.**

## *Reversal of the effects of angiotensin converting enzyme inhibitor in perioperative hypotension using naloxone. A case report*

## ABSTRACT

A 55-year-old man underwent emergency surgery for cholelithiasis (laparoscopic cholecystectomy). During the perioperative period, he presented arterial hypotension refractory to volume provision and various vasopressors, which responded quickly to the administration of naloxone. There

are several publications describing the use of naloxone to mitigate hemodynamic instability after overdose of angiotensin-converting enzyme inhibitor drugs.

We describe its possible mechanisms of action, protocol, dosage and possible adverse effects.

Keywords: **Naloxone, perioperative period, hypotension, angiotensin converting enzyme inhibitors.**

## INTRODUCCIÓN

La hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mm Hg o presión arterial media < 65 mm Hg), puede asociarse con una mala perfusión de órganos y daño tisular. Esta circunstancia es común tras la inducción de una anestesia general y/o tras una anestesia loco-regional por el bloqueo del sistema simpático<sup>1</sup>. La hipotensión perioperatoria se asocia con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión renal aguda e incluso muerte. Evitarla es de suma importancia<sup>2</sup>.

El manejo perioperatorio de los *inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)* es un tema controvertido. Mantenerlos puede aumentar el riesgo de hipotensión perioperatoria, pero reducirían la incidencia de hipertensión postoperatoria, situación ligada también a complicaciones neurológicas, cardiovasculares o quirúrgicas graves.

Los IECA se clasifican en 3 categorías, sin grandes diferencias entre ellos desde el punto de vista terapéutico, pero sí en cuanto a reacciones adversas y farmacocinética (tabla 1).

Se describe el uso de naloxona para el tratamiento de la hipotensión arterial asociada al tratamiento con IECAs refractaria a tratamientos convencionales con fluidos y vasopresores.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 55 años, (115 Kg, 174 cm) intervenido con urgencia de coleditiasis por colecistectomía laparoscópica. Estudio analítico preoperatorio anodino. Comorbilidades de HTA (Hipertensión Arterial) en tratamiento con amlodipino (10 mg/24 horas) y ramipril (10 mg/24 horas),

hiperlipemia controlada con atorvastatina (80 mg/24 horas), cardiopatía isquémica estable (Stent en coronaria derecha) tratada con ácido acetilsalicílico (100 mg/24 horas) y bisoprolol (5 mg/24 horas), apnea obstructiva del sueño con CPAP nocturna. Monitorización anestésica estándar. Anestesia total intravenosa con propofol, remifentanilo y rocuronio. No incidencias quirúrgicas reseñables, destacando tras inducción anestésica hipotensión arterial mantenida (70/40 mm Hg) a pesar de aporte de cristaloides balanceados (2500 mL) y fenilefrina en bolos (1,5 mg). Finalmente, para mantener una presión arterial media de 75 mm Hg, requirió noradrenalina hasta 1 µg.Kg-1.min-1, adrenalina 0,35 µg.Kg-1.min-1 y bolo de terlipresina (1 mg). Al ingreso en la Unidad de Reanimación se consideraron y excluyeron las posibles causas de inestabilidad hemodinámica (reactantes de fase aguda y ecocardiograma en límites de normalidad). Ante la posibilidad de shock vasopléjico por administración de un IECA, se administró naloxona de forma progresiva mediante bolos intravenosos (200 mcg/5 minutos) hasta una dosis total de 1,4 mg con una rápida reducción y destete (aproximadamente en 60 minutos) de las dosis de noradrenalina y adrenalina.

## DISCUSIÓN

El manejo perioperatorio de los tratamientos crónicos con IECAs debería ser individualizado en función del tipo de anestesia, cirugía, indicación médica para dichos tratamientos y situación hemodinámica del paciente. Una opción sería la propuesta por Muluk et al<sup>3</sup>, que abogan por la suspensión del tratamiento la mañana de la cirugía con excepción de aquellos pacientes con HTA mal controlada o cuya indicación sea insuficiencia cardiaca, instaurándolo lo antes posible. Sousa et al<sup>4</sup> recomiendan suspender los IECA, salvo en HTA no controlada donde consideran el cambio de IECA de larga duración por uno de acción corta. La "European Society of Cardiology" y la "European Society of Anaesthesiology", postulan en las cirugías no

cardiacas mantener los IECAs bajo monitorización estrecha en los pacientes estables con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y considerar la suspensión transitoria solo en pacientes hipertensos<sup>5</sup>. En nuestro caso, quizás se podría haber indicado una suspensión transitoria, ya que la suspensión del tratamiento 24-48 horas previas a la intervención no provoca síndrome de privación de antihipertensivos<sup>1</sup>. Otra opción podría haber sido un cambio a un IECA de acción corta, como el captopril, por ausencia de disfunción ventricular. Los IECAs se diferencian en parámetros como su semivida o vía de eliminación, lo que puede ser importante a la hora de decidir cuándo suspenderlos previo a la cirugía y el momento para hacerlo, en caso de que proceda (tabla 1).

El bloqueo de la acción de la angiotensina II por los IECAs puede provocar hipotensiones severas que respondan mal a las catecolaminas, como sucedió en nuestro caso clínico, especialmente descritas en anestias locorreionales e hipovolemia. La efedrina y fenilefrina en caso de hipotensión por anestesia o fármacos pueden ser útiles. La terlipresina, profármaco que se metaboliza en vasopresina, se ha propuesto para tratar las hipotensiones debidas al tratamiento por IECA con dosis máxima de 3 mg intravenosa.

Ante la persistencia de la inestabilidad hemodinámica, la refractariedad del cuadro a las anteriores medidas expuestas y la presencia de una cardiopatía isquémica, se decidió la administración de naloxona de forma progresiva constatándose una muy rápida disminución (en 1 hora) de los requerimientos de vasopresores. Naloxona es un antagonista competitivo de los receptores opiáceos usado habitualmente para la sobredosis de opioides. Artículos muestran su empleo con éxito en la sobredosis de IECAs<sup>6-9</sup>. El mecanismo de acción se postula por la inhibición por los IECAs de la enzima encefalinas, que degrada el opioide endógeno β-endorfina, con una acumulación de encefalinas con actividad vasodepresora e inhibición

Tabla 1: Propiedades farmacológicas de los IECAs

Fármaco	P-D	T1/2	BD	ELIMINAC. (Renal/Biliar)	CONCENT	Dosis (mg/día)	Posología
<b>Grupo Sulfhidrido</b>							
Captopril	No	2-3	65	80/20	1	6.25-150	2-3
Zofenopril	Sí	5,5	30-40	65/35	3	15-60	1-2
<b>Grupo Carboxilo</b>							
Benazepril	Sí	11		85/15	-	5-40	1-2
Cilazapril	No	8-24	80	Renal	1-2	1-5	1
Enalapril	Sí	11	60	Renal	3-4	2,5-40	2
Lisinopril	Sí	12	30	Renal	6-7	5-80	1
Perindopril	Sí	20-120	60-75	70/30	-	5-10	1
Quinalapril	Sí	1-3	60	70/30	1-2	10-80	1-2
Ramipril	Sí	13-17	54-65	90/10	1-4	2,5-10	1-2
Espirapril	No	2-40	45	40/60	2-3	2,5-40	2
Trandolapril	No	15-23	70	75/25	2	0,5-8	1
<b>Grupo Fosfinilo</b>							
Fosinopril	Sí	11-13	40	70/30	3	10-40	1

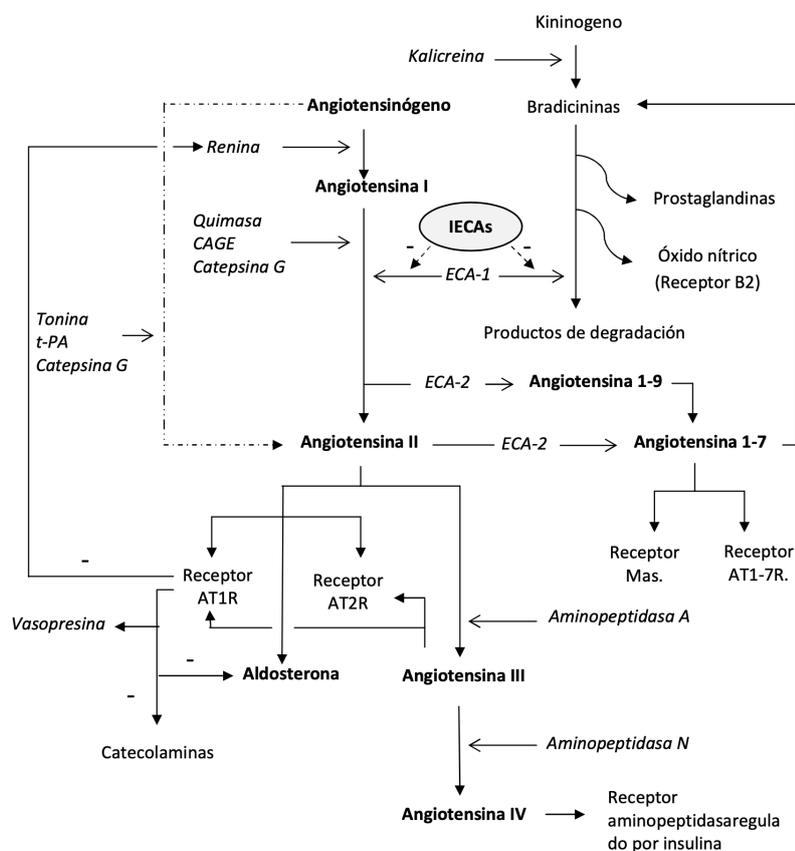
P-D: Existencia de profármaco.

T 1/2: Semivida en horas.

Concent: Concentración en horas.

BD: Biodisponibilidad en tanto por ciento. Posología: No de tomas por día.

Figura 1: Mecanismo de acción de los IECAs



de la actividad de la angiotensina II (Figura 1). La naloxona se cree que devuelve el efecto de la encefalina, con el consiguiente aumento de la degradación de opioides endógenos<sup>9-10</sup>. Las dosis de naloxona empleadas en estos casos han sido de hasta 11 mg y, aunque parece ser un fármaco de bajo riesgo y pocos efectos secundarios en pacientes sin tratamiento crónico con opiáceos<sup>9</sup>, se debe tener precaución por la posibilidad de cuadros de dolor, taquicardia, etc. La vida media de eliminación de naloxona es de 65 minutos, por lo que existe la posibilidad real de reaparición del cuadro de inestabilidad hemodinámica semejante a los fenómenos de reanortización. Por ello, consideramos importante tener en cuenta la vida media del IECA, ya que, como en nuestro caso, el ramiprilato (metabolito activo del ramipril) se elimina más lentamente que otros IECA, pero existen casos extremos como el perindopril con una vida media de 7 días (tabla 1), por lo que puede ser necesaria la administración en infusión continua intravenosa y la vigilancia hemodinámica dependerá, en parte, de este factor.

Nuestro caso reporta el tratamiento exitoso de una hipotensión por IECAs en el ámbito quirúrgico y refractario a los tratamientos habitualmente empleados, considerándolo una opción más.

## BIBLIOGRAFÍA

- Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, Saugel B. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2017; 119(1):57-64.
- Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2017; 126(1):47-65.
- Muluk V, Cohn SL, Whinney C. Perioperative medication management. This topic last updated: Apr 12, 2019. Auerbach AD, Folt NF, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Consultado el 24 de junio de 2022).
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(1):5-33.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014 Sep 14;35(35):2383-43
- Varon J, Duncan SR. Naloxone reversal of hypotension due to captopril overdose. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1125-1127.
- Ajayi AA, Campbell BC, Rubin PC, Reid JL. Effect of naloxone on the actions of captopril. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 560-565.
- Montastruc JL, Gaillard-Plaza G, Montastruc P. Naloxone suppresses the vasodepressor action of captopril in the anaesthetized dog. *Clin Exp Hypertens A*. 1984; 6(10-11):1825-1828.
- Trivedi V, Glezeron BA, Chaudhuri D, Davidson M, Douflé G. Naloxone as an antidote for angiotensin converting enzyme inhibitor poisoning: a case report. *Can J Anaesth*. 2020;67(10):1442-1443.
- Haluska A, Davis A, Tarabishy N, Pena M. Use of Naloxone in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Overdose: A Case Report. *The journal of emergency medicine*. 2023; 64(3):397-399.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.