

Inhibidores del enzima conversor de angiotensina: controversias

Angiotensin converting enzyme inhibitors: controversies

R. M. Mena Crespo¹, A. Martín de la Fuente², S. Latorre Esteban³, J. Aguirre Aras⁴, L. Aguilera Celorrio⁵

Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital de Galdakao. Bizkaia

¹ MIR 3 Anestesiología y Reanimación. Hospital de Galdakao. Bizkaia

² MIR 4 Anestesiología y Reanimación. Hospital de Galdakao. Bizkaia

³ MIR 1 Anestesiología y Reanimación. Hospital de Galdakao. Bizkaia

⁴ Médico Adjunto. Anestesiología y Reanimación. Hospital de Galdakao. Bizkaia

⁵ Jefe de Servicio. Anestesiología y Reanimación. Hospital de Galdakao. Bizkaia

RESUMEN

Los inhibidores del enzima de la angiotensina (IECA) son un conjunto de fármacos con crucial importancia en el control de la hipertensión arterial (HTA), y es por ello que cada vez acuden al quirófano más pacientes bajo este tratamiento. Por otra parte, se percibe un aumento en la incidencia de hipotensión arterial severa, principalmente en pacientes hipovolémicos, ancianos y tomadores de IECA, sobre todo durante la inducción anestésica.

Si tenemos en cuenta que la tensión arterial (TA) se mantiene por tres sistemas principales como son: sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y vasopresina, y que tanto la anestesia general como la epidural bloquean el sistema nervioso simpático, los pacientes con el SRAA inhibido sólo dispondrán de la vasopresina para el mantenimiento de la TA.

Esto explica brevemente el mecanismo por el que durante la anestesia se dan frecuentemente episodios de hipotensión arterial severa y refractaria al tratamiento con fluidos en primera instancia y vasopresores después en pacientes en tratamiento crónico con IECA.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina, hipotensión, anestesia, sistema renina angiotensina aldosterona, sistema nervioso simpático, vasopresina.

SUMMARY

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) are a set of drugs of crucial importance hypertension control, and that is the reason why more and more patients attend to operating room beneath this treatment. On the other hand, several cases of hypotension have been reported in patients receiving ACEIs as long term therapy, mainly in hypovolemic patients, elders, and during the induction of anesthesia.

If we take into account that the blood pressure is maintain by three main systems such as sympathetic nervous systems, renine-angiotensine-aldosterone system (RAAS) and vasopresine, and that both, general and epidural anesthesia blocked the sympathetic nervous system, patients with the RAAS inhibited will only have vasopresine for their blood presure maintenance.

All above explains briefly the mechanism by which, during anesthesia, there are often episodes of severe hypotension and refractory to the usual treatment, firstly with fluids and with vasopressors later, in patients receiving ACEIs as a long term therapy.

KEY WORDS: Angiotensin converting enzyme inhibitors, hypotension, anesthesia, renine-angiotensine-aldosterone system, sympathetic nervous system, vasopresine.

LABURPENA

Angiotentsinaren entzimaren inhibitzaileak (IECA) hipertentsio arteriala (HTA) kontrolatzeko berebiziko garrantzia duten botika multzoa dira. Hala, geroz eta gehiago dira operazio-gelara tratamendu horren pean hurbiltzen diren pazienteak. Bestetik, geroz eta arteria-hipotentsio larri kasu gehiago detektatzen dira, paziente hipobolemiko, adindun eta IECA hartzaileen artean batik bat, indukzio anestesikoan zehar batez ere.

Kontuan harturik, batetik, tentsio arteriala hiru sistema nagusik mantentzen dutela: nerbio-sistema sinpatikoak, errenina-angiotensina-aldosterona sistemak (SRAA) eta basopresinak, eta bestetik, bai anestesia orokorrak, bai epiduralak, nerbio-sistema sinpatikoa blokeatzen dutela, SRAA sistema inhibitua duten pazienteek basopresina besterik ez dute tentsio arterialari eusteko.

Horixe litzateke, labur azalduta bada ere, IECA tratamendu kronikoko pazienteen fluido bidezko tratamenduan –lehenbizi– eta basopresore bidezko tratamenduan –ondoren–, anestesian zehar sarritan gertatu ohi diren hipotentsio arterial larri eta errefraktario gertakarien jatorria.

Correspondencia:

Dr. R.M. Mena-Crespo

Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital de Galdakao. Osakidetza

48960 Galdakao. Bizkaia

Fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Desde el conocimiento del SRAA y su importante papel en la regulación de líquidos y electrolitos, TA y volumen sanguíneo, la aparición de los IECA ha representado un papel importante en la farmacología cardiovascular (1, 2).

Estos fármacos disponen de un conjunto de evidencias experimentales y clínicas que determinan que puedan considerarse la primera familia de fármacos con verdadera pluripotencialidad. Es en ello en lo que se basa el concepto de “protección cardíaca y vascular” que ejercen en el paciente hipertenso, diabético y con patología cardiovascular (3).

El mecanismo de acción de los IECA afecta al SRAA (3). La Renina es un enzima endógena producida y secretada por el riñón, que se libera como respuesta a diferentes estímulos internos, y es responsable de la conversión de la angiotensina I (AI), inactiva, en angiotensina II (A II), activa, con potente efecto vasoconstrictor y que además estimula la producción de aldosterona, con la siguiente reabsorción de sodio y agua en el riñón.

El enzima responsable de este paso es precisamente la enzima convertora de angiotensina (ECA), que a su vez realiza el paso de bradiquinina (potente vasodilatador) a cininas inactivas (4, 5). El resultado de la inhibición de la enzima por los IECA es la abolición del efecto vasoconstrictor directo de la A II, no secreción de aldosterona y conservación de la actividad vasodilatadora de las bradiquininas (2) (figura 1) (2, 6).

Además, como la A II interactúa en el cerebro y en neuronas periféricas produciendo liberación de noradrenalina (NAD), los IECA ocasionan una reducción en la liberación de catecolaminas, lo que explica por qué no existe la estimulación cardíaca refleja cuando se administran estos fármacos (3).

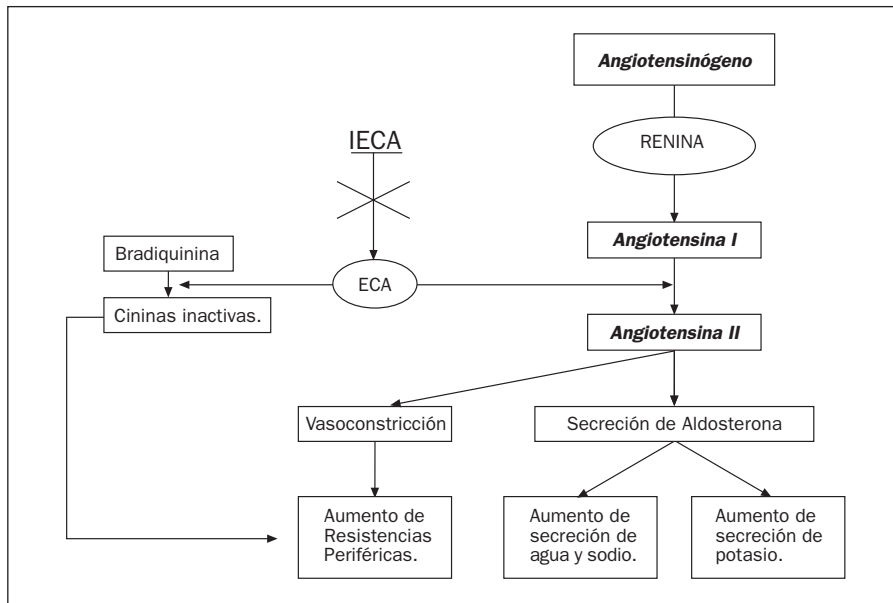


Fig. 1 (2,6).

En conjunto, los IECA dan lugar a una amplia variedad de efectos hemodinámicos, todos ellos interrelacionados (tabla 1) (3).

Actualmente está bien establecido que los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) deben acudir al quirófano con la tensión controlada, y es por ello que deben tomar su medicación para tal fin hasta la misma mañana de la intervención quirúrgica.

El objetivo buscado es descender la morbilidad cardiovascular y las complicaciones de los órganos diana, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía hipertensiva, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica secundaria a nefroangioesclerosis, enfermedad vascular periférica y retinopatía hipertensiva.

Sin embargo, cada vez son más descritos cuadros de hipotensión severa y refractaria al tratamiento habitual en pacientes en tratamiento crónico con IECAs (6, 11), siendo mayor en pacientes con depleción salina, hipovolémicos, ancianos, y sobre todo durante la inducción anestésica (12). La activación del SRAA depende principalmente del volumen sistémico "eficaz", es decir, el volumen sanguíneo que permite un gasto cardíaco adecuado (13, 14).

Aunque en el paciente con volumen intravascular normal existe una dependencia moderada del SRAA (14, 15), así como efectos mínimos sobre la expansión del volumen extracelular (14), la contribución del SRAA sobre la TA se vuelve crucial en la hipovolemia (14, 15) (figura 2).

El propósito final de la activación del SRAA es aumentar la volemia (14, 16). La A II es

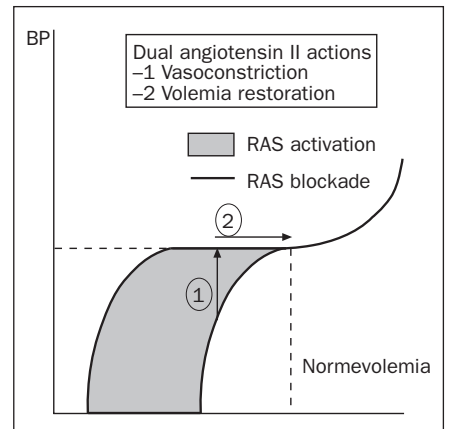


Fig. 2 (8).

el primer estímulo para la secreción de aldosterona (14, 16), pero también contribuye a la regulación del sodio (17). Cualquier estado renino-dependiente o volumen independiente tiende, por lo tanto, a un estado renino-independiente, volumen-dependiente, por la acción del SRAA, per se (18) (figuras 2 y 3).

A modo de ejemplo, un aumento en la TA en una HTA renovascular es mantenida inicialmente por la acción presora directa de la A II (estado renino-dependiente), y por lo tanto es sensible al bloqueo del SRAA (19). Durante una fase crónica posterior, la HTA se debe a un aumento en el volumen intravascular, resultado de la actividad de la A II (15), si bien después se vuelve insensible al bloqueo del SRAA (estado renino-dependiente) (19, 20).

La regulación de una situación de hipovolemia puede llevar desde horas hasta días, si bien la A II consigue una vasoconstricción arterial, también se le conoce una acción sobre el sistema venoso, bien directamente o a través de la potenciación del sistema nervioso simpático (21).

La vasoconstricción arterial mediada por la A II contribuye también a la mejora en el retorno venoso en la medida en que se produce una redistribución del gasto cardí-

TABLA 1 (3)

PARAMETRO HEMODINAMICO	EFEECTO	SIGNIFICADO CLINICO
Cardiovascular -Resistencias periféricas -Presión arterial media -Gasto cardíaco -Volumen latido -Precarga/postcarga -Presión en la arteria pulmonar -Presión en la aurícula derecha -Disfunción diastólica	↓ ↓ =↑ ↑ ↓/↓ ↓ ↓ ↓ Mejoría	-Estos parámetros contribuyen a un descenso en la tensión arterial.
Renal -Flujo renal -Filtrado glomerular -Resistencia de la arteriola eferente -Fracción de filtración	↑ =/puede / en la insuficiencia renal ↓ ↓	-Responsable del efecto renoprotector de estos agentes.
Sistema nervioso periférico -Biosíntesis de noradrenalina -Recaptación de adrenalina -Catecolaminas circulantes	↓ Inhibida ↓	-Aumenta el descenso tensional y resetea los barorreceptores.

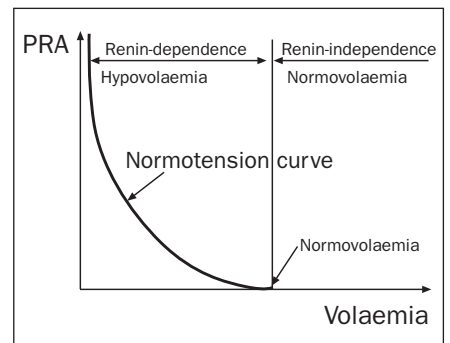


Fig. 3 (8).

aco en los diferentes compartimientos (21).

Además de las acciones directas de la A II, en la regulación de la TA están envueltos otros factores con una potenciación cruzada con la A II (18), como las interacciones entre péptidos circulantes vasoactivos (A II, péptido natriurético atrial, catecolaminas) (22), o entre A II y el óxido nítrico (NO) (23). Existen también interacciones similares con otros factores involucrados en la regulación de la volemia; es posible que la endotelina aumente la producción de aldosterona inducida por la A II (18), y que la aldosterona aumente el número de receptores de la A II (18).

En definitiva, durante la hipovolemia, la activación del SRAA tiene como primer resultado una vasoconstricción mediada por la A II, de la que se dice que tiene una acción dual, en la medida en que, junto a esa primera intervención directa en la restauración de la tensión arterial, ofrece también una acción indirecta mediante la estimulación de la reabsorción de sodio y agua por el riñón debido a la síntesis de aldosterona (18) (figura 2) (8).

Ya en 1994, Pierre Coriat et al. (6), en un estudio realizado con 51 pacientes en tratamiento con estos fármacos, e intervenidos de cirugía vascular, demostraron mayor necesidad de administración de efedrina para mantener una TA sistólica (TAS) superior a 90 milímetros de mercurio (mm Hg) en el grupo elegido para continuar con los IECA hasta la mañana de la intervención quirúrgica respecto a aquellos que los suspendieron (3, 4).

Efectos fisiológicos en el tratamiento con IECA

Efectos en la HTA

La HTA esencial suele estar relacionada con el aumento de las resistencias vasculares. Por lo tanto, el principal objetivo hemodinámico de cualquier tratamiento antihipertensivo es reducir la vasoconstricción (24). El uso de los IECA inicialmente estaba contemplado para los estados fisiopatológicos con una actividad aumentada de la renina plasmática (25), si bien actualmente se han extendido a cualquier tipo de HTA, ya que las resistencias vasculares pueden ser reducidas incluso cuando la actividad de la renina plasmática previa es baja (18).

Función cardíaca

La reducción de la TA no se acompaña de taquicardia refleja ni cambios en el volumen minuto, presión capilar pulmonar (PCP) o presión de llenado ventricular.

Esta ausencia de taquicardia refleja podría deberse a un reajuste en los barorreceptores, con disminución en el tono simpático y/o aumento del tono vagal (26).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, los IECA, como consecuencia de su acción vasodilatadora reducen la presión en la aurícula derecha, PCP, y presión telediastólica del ventrículo izquierdo (VI), aumentando el volumen minuto, fracción de eyección (FE) del VI y tolerancia al ejercicio (26).

Efecto cardioprotector

Los IECA revierten la hipertrofia cardíaca del paciente hipertenso, de manera independiente de su actividad hemodinámica, ya que inhiben la síntesis de colágeno y proliferación de fibroblastos (26). La A II favorece al aparición de arritmias en el miocardio insuficiente o isquémico, ya que disminuye el flujo sanguíneo coronario, aumenta la postcarga y el tono simpático y reduce el potasio.

Los IECA reducen por lo tanto la incidencia de arritmias, ya que inhiben la ECA (19), con lo que la A II no puede formarse y en consecuencia no puede actuar. También ejercen un efecto beneficioso sobre la isquemia-reperusión coronaria y pueden modificar la remodelación ventricular postinfarto (26).

Efecto nefroprotector

En pacientes diabéticos normotensos, o hipertensos con nefropatía incipiente, así como en hipertensos con insuficiencia renal moderada, los IECA normalizan la presión intracapilar glomerular al disminuir la tensión arterial y dilatar la arteriola renal eferente.

Además disminuyen la fracción de filtración glomerular, inhiben la producción mesangial y la producción de matriz producidas por la A II, y finalmente disminuyen también la proteinuria (26).

IECA y hemodinámica durante la anestesia

La TA es mantenida por tres sistemas principales: el sistema nervioso simpático, el SRAA y la vasopresina (figura 4) (8).

Los anestésicos intravenosos atenúan la respuesta simpática y consecuentemente inducen una disminución en la secreción de renina (27).

Durante la anestesia epidural, el flujo simpático disminuye por un bloqueo nervioso preganglionar, y la TA se mantiene entonces en función del SRAA y la vasopresina (28).

En un estudio realizado con pacientes que habían recibido anestesia epidural (28), se llegó a la conclusión de que dicha técnica interfiere en la integridad del SRAA, en cuanto que se comprueba que una hipotensión (inducida por los que realizaban el estudio con nitroprusiato), no se continúa con una liberación de renina, y sí sin embargo con un aumento de vasopresina. Por otra parte, también se ve que la vasopresina sólo aumenta en estos pacientes con el SRAA bloqueado, y no en los que lo tienen intacto (28). Esta liberación de vasopresina puede ser secundaria a un descenso en el volumen cardíaco debido a una redistribución del volumen sanguíneo desde las zonas afectadas por el bloqueo (29) y/o a un descenso en la presión arterial.

En conclusión, en este estudio se revela que la anestesia epidural, junto al bloqueo de las fibras eferentes simpáticas, también interfiere en el SRAA, pudiéndose deducir que un bloqueo farmacológico puede agravar este fenómeno fisiopatológico de manera más exagerada.

Las diferencias entre los anestésicos o el método anestésico utilizado están principalmente relacionadas con sus efectos específicos sobre el sistema nervioso simpático, que es el que peor tolera los cambios (18).

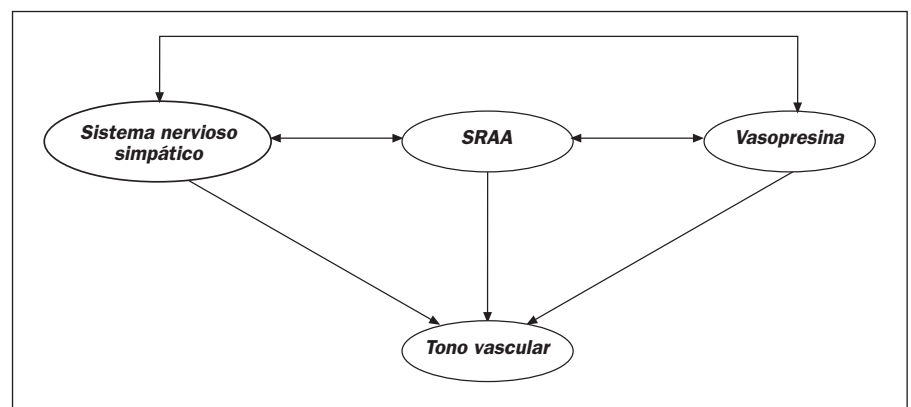


Fig. 4 (8).

En consecuencia, la TA puede que disminuya notablemente durante la anestesia, y si la A II, que contrarrestaría este efecto mediante su acción vasoconstrictora, está bloqueada por un IECA, tan sólo nos quedaría la vasopresina como mecanismo de regulación (18).

Cada sistema presor individual puede, por lo tanto, actuar como un mecanismo compensatorio cada vez que otros sistemas estén deprimidos.

La contribución del SRAA al mantenimiento de la TA es crucial cuando el sistema nervioso simpático está bloqueado por la anestesia general o epidural (30).

En situaciones donde se combinan hipovolemia, IECA y anestesia, la acción de la vasopresina, por lo tanto, se convierte en el principal sistema vasopresor eficaz para el mantenimiento de la TA.

Pacientes sin patología cardiovascular

La inducción anestésica reduce la influencia del sistema nervioso simpático en el sistema cardiovascular, sobre todo en el retorno venoso, lo que lleva a un descenso brusco en el volumen intravascular (31). Con los IECA, la A II no puede contrarrestar este efecto, y la inducción conlleva una severa hipotensión, principalmente en situaciones de hipovolemia (18).

La vasopresina, único sistema vasopresor indemne, es menos efectivo sobre el sistema venoso que sobre el arterial (32).

La dependencia de la volemia para el mantenimiento de la TA en pacientes tomadores de IECA se ve incrementada durante la anestesia (33).

Pacientes con HTA

La administración crónica de IECA altera la regulación de la TA de manera diferente que un tratamiento a corto plazo. La actividad parasimpática se ve mucho más aumentada tras la toma crónica de IECA (34). Cuando se mantienen los IECA hasta el mismo día de la intervención quirúrgica, la incidencia de hipotensión tras la inducción es muy frecuente (75-100%) (35, 36), y está principalmente relacionada con una disminución en la precarga del ventrículo izquierdo y gasto cardíaco (36).

El riesgo de hipotensión aumenta con algunos factores asociados:

- Asociación con otros fármacos antihipertensivos.
- La hipertensión severa en pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo incrementa la dependencia en la TA para el mantenimiento de la volemia intravascular que tienen los pacientes con bloqueo del SAA por los IECA (36).

Aunque la magnitud de la hipotensión no va en correlación con la disminución de la actividad de la ECA, la incidencia de hipotensión tras la inducción disminuyó en un 20% cuando la actividad de la ECA fue restablecida mediante la retirada de los IECA el día antes de la anestesia (35).

Normalmente la hipotensión puede ser controlada con la administración de volumen y en última instancia agentes simpaticomiméticos como la fenilefrina o efedrina (18, 36).

En los casos refractarios, la A II pudiera ser una alternativa al tratamiento.

Daniel Eyraud et al. (7) fijaron su atención en este fármaco en un estudio realizado en 1998 con 40 pacientes hipertensos tomadores habituales de IECA sometidos a cirugía vascular. Cuando observaban una presión arterial sistólica menor a 80 mm Hg, procedían a la administración de un bolo de 2,5 microgramos de A II, consiguiendo un efecto vasoconstrictor directo inmediato, un aumento en la resistencia vascular sistémica y un consiguiente incremento en la tensión arterial. La frecuencia cardíaca no aumentaba demasiado, y en cualquier caso mucho menos que cuando se usaba fenilefrina o efedrina. Este menor cambio se atribuye a que la A II altera el umbral de los barorreceptores, como ya hemos dicho anteriormente. Esto es interesante para pacientes con cardiopatía, si bien es necesario considerar su contrapartida: el potente efecto vasoconstrictor.

Sin embargo, la A II no está disponible comercialmente, de manera que, el mismo Daniel Eyraud et al. (8), centraron su atención un año después en un nuevo fármaco, la vasopresina. Estos autores encontraron aumentos en la tensión arterial estadísticamente significativos en pacientes tomadores crónicos de IECA, acompañados de descensos en la frecuencia cardíaca, tras la administración, más concretamente, de un profármaco, la terlipresina, ya utilizada para otras funciones, como reversión de una fibrilación ventricular resistente a cardioversión eléctrica, yugulación de episodios agudos de varices esofágicas sangrantes...

Dicho estudio demostró una nueva utilidad en la medida en que produce un incremento en la tensión arterial mediante un incremento en las resistencias vasculares sistémicas. También mejora la perfusión y contractibilidad del miocardio (no así la A II).

Prosiguiendo con el tratamiento de la hipotensión, y en cuanto a la infusión de líquidos, es interesante destacar que se han descrito casos de hipotensión grave tras la utilización de coloides como albúmina humana o gelatinas (9).

Existen hipótesis que sugieren que estos líquidos pueden agravar la hipotensión inducida por los IECA en la medida en que al inhibir la enzima impiden el metabolismo de las bradiquininas, cuya concentración aumentará en plasma, con su consiguiente efecto vasodilatador (9).

Las soluciones de albúmina humana contienen el factor de Hageman, un precursor de la bradiquinina, por lo que su administración rápida puede llevar a un aumento en sus niveles.

Las soluciones de gelatina se han relacionado con un aumento en la liberación de histamina. Además, el colágeno, de cuya desintegración se obtienen las gelatinas, es un estímulo exógeno para la formación de bradiquinina por inducir el paso de precalicreína a calicreína, precursor de la bradiquinina (9).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

No se conoce mucho acerca de la influencia de los IECA en estos pacientes durante la anestesia. En un estudio realizado por Ryckwaert et al. (37), se llegó a decir que junto al detrimento en la función sistólica inducida por los IECA, estos fármacos podrían contribuir a la alteración en la hemodinámica tras la inducción. Se estudió la hemodinámica en la inducción en pacientes con fracciones de eyección menores o iguales al 40% tras sufrir infarto agudo de miocardio. Aquellos que tomaron IECA hasta el día de la intervención quirúrgica no experimentaron mayor cambio que el grupo control.

No obstante, el tratamiento crónico con IECA hasta el mismo día de la intervención sí altera en cierta medida la función cardíaca, probablemente en relación con un descenso en la conducción simpática (4).

IECA y hemodinámica sistémica durante la cirugía

La HTA experimentada por los pacientes tras diferentes estímulos quirúrgicos como la esternotomía (38), etc., no viene mediada exclusivamente por el SRAA, aunque el tratamiento con IECA puede ayudar a disminuir esta respuesta hipertensiva.

La administración de IECA no se asocia a deterioro hemodinámico durante el procedimiento de bypass arteriocoronario o cirugía de recambio valvular (35), aunque sí puede estar relacionada con un incremento en la necesidad de administración de fármacos vasoactivos como efedrina, etc., durante la hipotermia.

La salida de bomba en muchos de estos pacientes no ha sido posible con el uso de

tan sólo agentes alfa-1 adrenérgicos, y se ha precisado de la administración de A II. Esta respuesta atenuada a los agentes alfa-1 adrenérgicos a la salida de bomba en pacientes tratados crónicamente con IECAs ha sido confirmada (39).

Inhibidores de los receptores de la A II de tipo I (AT I)

Llamados comúnmente ARA II o "Sartenes" en honor al sufijo que acompaña a cada uno de sus nombres comerciales, constituyen una nueva familia de antihipertensivos, que si bien también actúan sobre el SRAA, al hacerlo a otro nivel diferente, evitan algunos de los efectos secundarios de los IECAs, en concreto los relacionados con las bradiquininas (tos, angioedema...).

El bloqueo selectivo del receptor AT1 de la A II constituye el principal determinante de las acciones antihipertensivas de los ARA II (3). El resultado es un aumento en los niveles de A II, lo cual conduce a un estímulo de los receptores AT2, cuyas acciones conllevan vasodilatación y oposición a la proliferación celular en la medida que se da una liberación de óxido nítrico y prostaglandinas (tabla 2) (3, 21).

En cuanto a estos fármacos aún hay poco descrito en la literatura.

Barbant et al. (11) encontraron mayor incidencia de hipotensión durante la inducción en pacientes tratados con ARA II en comparación con tratados con Beta-bloqueantes, Calcio antagonistas o IECAs.

También Bertman M. et al. (40) encontraron mayor incidencia de hipotensión y mayor necesidad de tratamiento con vasoconstrictores en pacientes medicados con

ARA II hasta el día de la intervención y durante tres meses antes.

Actitud ante el paciente en tratamiento crónico con IECAs en la preanestesia

Queda establecida por lo tanto la importancia de estos fármacos en el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco congestivo, nefropatía diabética y patología cardiovascular arteriosclerótica.

Del mismo modo, también empieza a ser cada vez más controvertida la decisión de mantenerlos hasta el mismo día de la cirugía por los episodios crecientes de hipotensión grave y refractaria a tratamiento convencional con fluidos en primera instancia y finalmente con vasopresores (9). Así, frente a los defensores de su suspensión previa a la cirugía por sus riesgos inherentes, están los que defienden su mantenimiento, por considerar de mayor riesgo su supresión, sobre todo en aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda (1, 41).

Por otra parte, la decisión de suspenderlos el día anterior muchas veces no asegura la ausencia de hipotensión dependiendo en gran medida de la vida media del fármaco (9).

Son estos efectos adversos los que llevan a los autores Bertrand M. et al. (40). a recomendar suspenderlos al menos 24 horas antes de la anestesia.

- Tras haber realizado esta revisión, nuestras conclusiones van igualmente a favor de la interrupción de estos fármacos, y apoyados una vez más en soportes bibliográficos, nos parece interesante citar las razones que Makris R. y Coriat P. han aportado (10):

- La suspensión durante 24-48 horas de los IECAs no conlleva un mayor índice de episodios de hipertensión ni fallo cardíaco congestivo, en la intubación o durante el perioperatorio (16). No se da "efecto rebote" tras su suspensión en pacientes con limitada función del ventrículo izquierdo (10).

- La suspensión temporal de los IECAs no conduce a una respuesta tensional anormal durante la intubación orotraqueal. Además, la administración de IECAs antes de la intervención quirúrgica no yugula ni previene la respuesta presora a la intubación o a estímulos quirúrgicos (21).

- En pacientes hipertensos o con alteración de la función cardíaca que tomaron IECAs previo a la intervención, el descenso tensional secundario a la inducción

anestésica fue más acusado, así como la necesidad de administración de medicación vasopresora (6).

Ya que, afortunadamente, existen en el ámbito cardiovascular otros muchos fármacos antihipertensivos, nos parece prudente contemplar al menos la posibilidad de sustituirlos por los IECAs cuando estos sean suspendidos 48 horas antes de la intervención, teniendo en cuenta, por supuesto, los efectos secundarios y probables interacciones. Dos son los grupos farmacológicos de interés:

Beta-bloqueantes (12)

Su continuación hasta el mismo día de la intervención conlleva una estabilidad hemodinámica por cuanto que estabilizan la frecuencia cardíaca, previenen la aparición de arritmias y modulan la respuesta simpática al dolor, intubación y estrés. No obstante, su administración profiláctica no debería ser considerada hasta haber evaluado detalladamente la función del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma, ya que su administración puede influir en la adaptación cardíaca a las necesidades metabólicas, más elevadas durante el acto quirúrgico.

-*Los beta-bloqueantes limitan las respuestas cardíacas a los incrementos en necesidades metabólicas, situaciones de hipoxia y de hipovolemia.*

Calcio-antagonistas

Estos fármacos reducen la demanda de oxígeno miocárdico al disminuir la poscarga cardíaca, y aumentan el abastecimiento de oxígeno al aumentar el flujo sanguíneo por vasodilatación coronaria. De las tres familias que se conocen, nos interesan las Dihidropiridinas, que incluyen fármacos como el Nifedipino, Nicardipino, Nimodipino y Amilodipino.

Su potente efecto sobre la tensión arterial, con vasodilatación periférica, estimula el reflejo barorreceptor y produce taquicardia, efecto a tener en cuenta en pacientes con patología coronaria. Según fuentes de literaturas de casas comerciales, la administración conjunta de amilodipino y otros agentes antihipertensivos, entre ellos los IECAs, es segura.

En cuanto a los ARA II, aunque todavía hay poco descrito, en un estudio realizado por Bertrand et al (40), escogieron a 37 pacientes en tratamiento con ARA II durante tres meses antes y los randomizaron en dos grupos: 18 que suspendieron el fármaco y 19 que lo tomaron una hora antes de la intervención. El resultado con-

TABLA 2

Acciones de la AII sobre los receptores AT1 y AT2 (3,7)

AT1

- Vasoconstricción (Preferentemente coronaria, renal, cerebral)
- Retención de sodio
- Retención de agua
- Inhibición de Renina (feed-back negativo)
- Hipertrofia de músculo liso y cardíaco
- Inotropismo y contractilidad
- Cronotropismo y arritmogénesis
- Activación del sistema nervioso simpático
- Remodelamiento cardíaco y vascular

AT2

- Embriogénesis y desarrollo
- Crecimiento y diferenciación celular
- Apoptosis
- Cicatrización
- Síntesis de colágeno
- Vasodilatación

cluyó con que los pacientes que continuaron el fármaco tuvieron mayor incidencia de hipotensión durante la inducción y más severa, así como mayor necesidad de recibir medicación vasopresora para solventar la hipotensión.

Esto nos lleva, por lo tanto, a tomar la misma actitud con estos fármacos que frente a los IECAS.

Si no obstante, se diera el caso de que el paciente acudiera al quirófano sin haber suspendido el fármaco, y tomásemos la opción personal de no suspender la intervención, es importante tener una serie de consideraciones bien claras:

- La hipotensión en el perioperatorio va a ser difícil de tratar, puesto que estos pacientes tienen como hemos dicho atenuada la respuesta simpática (30). La dosis de noradrenalina necesaria en estos pacientes para obtener un ascenso del 20% de la tensión arterial es el doble que en el resto de los pacientes (12).

- La hipotensión deberá ser tratada actuando uno de los dos sistemas bloqueados por la inactivación del SRAA. La Terlipresina, análogo sintético de la vasopresina, ha demostrado su eficacia en la vasoconstricción arterial y venosa sin repercusión en la función del ventrículo izquierdo. Su acción tiene una duración mayor de 45 minutos (8,12).

- Por último, como peculiaridad, recordar los casos de hipotensión tras la administración de gelatinas (9), ante lo cual podría ser un acto de prudencia el intentar evitar su uso en aquellos pacientes tomadores crónicos de IECAS (suponemos por la fisiopatología que aquí los ARAS no se ven afectados) que no hayan suspendido la medicación.

Conclusiones

Como se ha expuesto anteriormente, la AII tiene que ver con la regulación a corto plazo de la TA, y el bloqueo de sus efectos, ya sea por la inhibición de la síntesis de AII (IECA) o por el bloqueo del receptor de la AII (ARA II), lo que lleva a una serie de consecuencias en la regulación de la TA:

1) Los efectos de los IECA y de los ARAII dependen del estado fisiopatológico subyacente y del grado de activación del SRAA.

2) Un descenso en la TA tras el bloqueo del SRAA es básicamente el resultado de una disminución en las resistencias vascu-

lares periféricas, tanto en pacientes normotensos como en hipertensos (14, 16).

3) Junto a la regulación a largo plazo del volumen extravascular, el SRAA juega un importante papel en el mantenimiento del retorno venoso y la TA durante situaciones de stress hemodinámico.

4) Los antagonistas del SRAA (IECA-ARAI) influyen, por lo tanto, en la modificación del retorno venoso y gasto cardíaco durante la anestesia y cirugía; En este sentido hay que resaltar que estos efectos se hacen más acusados cuando la volemia está disminuida (18).

5) La disminución de la TA no se asocia a taquicardia refleja, que podría llevar a un empeoramiento en el gasto cardíaco; este fenómeno probablemente sea debido a una mitigación del reflejo barorreceptor cardíaco.

6) Tanto el sistema simpático como la vasopresina pueden actuar como sistemas vasoconstrictores interrelacionados unos con otros para mantener la TA en niveles aceptables durante la hipovolemia y el bloqueo del SRAA (33).

7) En definitiva, nosotros recomendamos la suspensión de IECAS y –SARTANES 48 horas antes de la intervención quirúrgica, y en aquellos casos con desarrollo de HTA severa, administrar Amilodipino en este intervalo de tiempo.

Bibliografía

1. Tohmo H, Karanko M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 51: 238-259.
2. Nuevos IECAS. El boletín terapéutico andaluz. Escuela andaluza de salud pública. *Relación Cadine*. 1994 vol 10.
3. García JM, Castelo V, Crespo M, López A, González J. Papel de los IECAS en la HTA y en la cardiopatía hipertensiva. *Monografías de la sección de hipertensión de la sociedad española de cardiología*. 2000.
4. Goms JG. Use of ACE inhibitors in the treatment of cardiovascular disease. *Am Pharm* 1992 NS 32 (6): 62-70.
5. Brief M. Angiotensin converting-enzyme inhibitors 1994 (7): 1-8.
6. Coriat P, Richer C, Douravi T et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81: 299-307.
7. Eyraud D, Mouren S, Teugel K, et al. Trating anesthesia-induced hypotension by Angiotensin II in patients chronically treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1998; 86: 259-265.
8. Eyraud D, Brabant S, Nathalie Diendone, Flaron M, Gilles G, Bertrams M, Corict P. Treatment of intraoperative refractory hypotension with Terlipresin in patients chronically trea-

ted with antagonist of the Renin-angiotensin system. *Anesth-Analg* 1999; 88: 980-984.

9. Barber L, Banio L, De Rojas M, Ibáñez F, De Rojas, Añó C, Alapuz R et al. Hipotensión refractaria y sostenida durante una anestesia general asociados al tratamiento crónico con IECA. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001; 48: 34-37.

10. Brabant SN, Eyraud D, Bertrand M, Conalt P. Refractory hypotension after induction of anesthesia in patient chronically treated with angiotensin receptor antagonist. *Anesth Analg* 1999; 89: 887-888.

11. Brabant SM, Bertrand M, Eyraud et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 88: 1388-1392.

12. Makris R and Coriat P. Interactions between cardiovascular treatments and anesthesia. *Anesthesiol* 2001; 14: 33-39.

13. Kiowski W, Lindr L, Vleinbwesen C, et al. Blood pressure by the renin-angiotensin system in normotensive subjects. *Circulation* 1992; 85: 1-8.

14. Sancho J, Re R, Burton J et al. The role of the angiotensin aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation* 1976; 53: 400-5.

15. Haber E. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1976; 54: 849-861.

16. Niarchos AP, Pickering TG, Morganti A, Laragh JH. Plasma catecholamines and cardiovascular responses during converting enzyme inhibition in normotensive and hypertensive man. *Clin Exp Hypertens* 1982; A4: 761-789.

17. Schuster VL, Kokko JP, Jacobson HR. Angiotensin II directly stimulates sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules. *J Clin Invest* 1984; 73: 507-15.

18. Colson P, Ryck-Wart F, Coriat P. Renin-Angiotensin System Antagonist and Anesthesia. *Review Article. Anesth Analg* 1999; 89: 1143-1156.

19. Bagby SP. Acute responses of arterial pressure and plasma renin activity to converting enzyme inhibition (SQ 20,881) in serially studied dogs with neonatally-induced coarctation hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 1 46-54.

20. Gavras H, Brunner HR, Vaughan ED, Laragh JH. Angiotensin sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* 1973; 180: 1369-74.

21. Coriat P, Jones R, Aitkenhead A and Föex P. Clinical cardiovascular medicine in anaesthesia. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *BMJ Publishing Group*. 1997: 52-67.

22. Dominiare P. Modulations of sympathetic control by ACE inhibitors. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl 1): 167-72.

23. Sigmon DH, Beierwattes WH. Angiotensin II-nitric oxide interaction and the distribution of blood flow. *Am J Physiol* 1993; 265: 1276-83.

24. Houston MC. The Management of hypertension and associated risk factor for the prevention of long-term cardiac complications. *J Cardiovascular Pharmacol* 1993; 21 (Suppl:2): 2-13.

25. Oparil, Haber E. The renin-angiotensin system. *N Engl J Med* 1974; 391 (2 part 2); 446-57.

26. Tamargo J. Farmacología clínica de los inhibidores de la enzima de conversión. *Medicine (Madrid)* 1996; 7: 836-843.
27. Hatsuakawan K, Ninomiya J, Nishiura N. Effects of anesthesia on cardiac and renal sympathetic nerve activities and plasma catecholamines. *Am J Physiol* 1993; 265: R 793-7.
28. Hopf HB, Schlaghecke R, Peters J. Sympathetic neural blockade by epidural anesthesia suppresses renin release in response to arterial hypotension. *Anesthesiology* 1994; 80: 992-9.
29. Arndt Ju, Hock A, Stanton-Hicks M, Struhmeier KD. Perineural anaesthesia and distribution of blood in supine man. *Anesthesiology* 63: 616-623, 1995.
30. Carp H, Vadhera R, Jayaram A, Garvey D. Endogenous vasopressin and renin-angiotensin system support blood pressure after epidural block in humans. *Anesthesiology*. 1994; 80: 1000-7.
31. Zierbe RL, Feverstein G, Kopin JJ. Effect of Captopril on cardiovascular, sympatic and vasopresin responses to hemorrhage. *Eur J Pharmacol* 1981; 72: 391-5.
32. Frederick G, Welt P, Rutlen DL. Effect of vasopresin on systemic capacity. *Am J Physiol* 1991; 261: H1494-8.
33. Himram A, Ribstein J. Effect of converting enzyme inhibition on the systemic and renal response to acute isotonic volume expansion in normal man.
34. Raman GV, Waller DG, Warren DJ. The effect of captopril on autonomic reflexes in human hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1415-1419.
35. Colson P, Ribstein J, Mimram M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on blood pressure and renal function during open heart surgery. *Anesthesiology* 1990; 72: 23-27.
36. Colson P, Richer C, Douraki T et al. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1992; 74: 805-808.
37. Ryckwaert F, Colson P. Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1997; 84: 945-040.
38. Cashman JN, Jones RM, Thompon MA. Renin-angiotensin activation is not primarily responsible for the changes in mean arterial pressure during esternotomy in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Anesthesiol* 1984; 1: 299-303.
39. Licker M, Neidhardt P, Lustenberger S, et al. Long term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without ultering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 789-800.
40. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the Angiotensin II be discontinued before surgery? *Anest-Analg* 2001; 92: 26-30.
41. Smiths HS, Muir H, Hall R. Perioperative management of drug therapy. *Clinical considerations. Drugs* 1996; 51: 238-239.