

## ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 30. No. 3 Julio-Septiembre 2007  
pp 136-140

## Captopril-enalapril en el perioperatorio del paciente sometido a tiroidectomía. Ensayo clínico

Dr. Carlos de la Paz-Estrada,\* Dr. Alexis Magendie-Naranjo,\*\*  
Dr. Elián Barzaga-Hernández\*\*\*

- \* Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor de Farmacología.  
\*\* Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.  
\*\*\* Especialista 1<sup>er</sup> Grado en Medicina Interna y Cuidados Intensivos.

Hospital General Docente "Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero". Moa, Holguín, Cuba.

*Solicitud de sobretiros:*

Dr. Carlos de la Paz-Estrada  
Edificio 14 Apto. 14 Rpto. Rolo Monterrey,  
Moa Holguín, Cuba  
83330  
E-mail: egonzalez@ecrin.moa.minbas.cu

Recibido para publicación: 15-08-06

Aceptado para publicación: 06-11-06

## RESUMEN

**Antecedentes:** La hipertensión arterial eleva de forma inaceptable el riesgo en los pacientes sometidos a anestesia y se hace necesario un tratamiento metódico antes de la operación con el objetivo de controlarla. **Objetivos:** Evaluar las interacciones medicamentosas que se producen con el uso de captopril y enalapril en la aplicación de la anestesia general, en pacientes sometidos a tiroidectomía. **Material y métodos:** Se estudiaron 106 pacientes sometidos a tiroidectomía, los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 53 sujetos cada uno. Al Grupo I se le administró captopril 25 mg/kg y a los del Grupo II enalapril 10 mg/kg; en ambos se utilizó la vía oral dos horas antes de iniciar la anestesia. Aplicamos anestesia general orotraqueal y se registró tensión arterial media de forma no invasiva, frecuencia cardíaca y saturación de la hemoglobina (SatHb), basal, inducción, transoperatorio y postoperatorio, así como efectos adversos más frecuentes. **Resultados:** Se observó disminución de la tensión arterial media del captopril con relación al enalapril en el perioperatorio ( $p < 0.05$ ); el 39.6% de los pacientes presentaron hipotensión ligera. **Conclusiones:** Captopril y enalapril pueden ser utilizados en el perioperatorio de los pacientes sometidos a tiroidectomía, a pesar de los efectos secundarios presentados.

**Palabras clave:** Premedicación, hipertensión arterial, captopril, enalapril.

## SUMMARY

**Background:** Hypertension increases the risk in patients undergoing anesthesia to an unacceptable degree; thus, careful treatment is necessary before surgery to control blood pressure. **Objectives:** To assess drug-drug interactions occurring with the use of captopril and enalapril during general anesthesia in patients undergoing thyroidectomy. **Materials and methods:** One hundred and six patients undergoing thyroidectomy were randomized into two groups, each with 53 subjects. Patients in Group I were given captopril 25 mg/kg; patients in Group II were given enalapril 10 mg/kg. Both drugs were given by mouth, two hours before inducing anesthesia. General orotracheal anesthesia was given. Mean blood pressure, heart rate and oxygen saturation were recorded by non-invasive methods at baseline, during induction, throughout surgery and in the postoperative period. Adverse events were also recorded. **Results:** Mean blood pressure was lower with captopril compared to enalapril throughout the perioperative period ( $p < 0.05$ ); 39.6% of patients had slight

*hypotension. **Conclusions:** Both captopril and enalapril may be used during the perioperative period in patients undergoing thyroidectomy, in spite of the reported side effects.*

**Key words:** Premedication, hypertension, captopril, enalapril.

## INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina es una cascada bioquímica compartida por varios órganos: la renina es una enzima proteolítica altamente específica producida por el riñón que genera angiotensina I (AT I) a partir de angiotensinógeno, un precursor inactivo producido por el hígado. Ésta es convertida en angiotensina II (AT II) por la enzima convertidora de angiotensina en el plasma y en el endotelio renal, adrenal, ovárico y posiblemente en otros tejidos<sup>(1,2)</sup>.

El determinante primario de la tasa de formación de angiotensina es el nivel plasmático de renina<sup>(3)</sup>. La AT II se une al menos a dos receptores específicos (subtipos AT 1 y AT 2), y es fundamental en la regulación de la presión arterial, el volumen intravascular, y la circulación regional<sup>(2)</sup>. Los efectos conocidos de la AT II son: vasoconstricción y crecimiento arterial<sup>(4)</sup>, estimulación de la secreción de aldosterona<sup>(5)</sup>, inhibición de la liberación de renina<sup>(6)</sup>, aumento de la reabsorción tubular de sodio<sup>(7)</sup>, vasoconstricción renal<sup>(7,8)</sup>, liberación de prostaglandinas<sup>(1)</sup>, estimulación de la sed y la liberación de vasopresina<sup>(1)</sup>, aumento del tono simpático central y facilitación de la transmisión simpática periférica<sup>(9)</sup>, aumento de la liberación suprarrenal de epinefrina<sup>(10)</sup>, y aumento de la contractilidad e hipertrofia miocárdica<sup>(11)</sup>.

Su contribución a la mantención de la presión arterial es especialmente importante en estados de hipovolemia<sup>(12)</sup>. La caída de la presión arterial al bloquear el sistema renina-angiotensina es básicamente el resultado de una disminución de la resistencia vascular sistémica. Además disminuye el retorno venoso y disminuye la respuesta vasoconstrictora ante estímulos adrenérgicos, sin que exista alteración en la regulación cardíaca autonómica como se proponía inicialmente<sup>(13)</sup>.

La presión arterial es mantenida por tres sistemas vasopresores: el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y la vasopresina. Cada uno de estos sistemas puede actuar como mecanismo compensatorio cuando otro está deprimido, y el sistema renina-angiotensina es crucial cuando el sistema nervioso simpático es bloqueado por anestesia general o regional<sup>(14)</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) suprimen la síntesis de angiotensina II.

El captopril, agente más utilizado y disponible en nuestro medio, comienza su acción entre los 30 y 60 minutos

después de su ingestión oral, posee vida media plasmática de 3 a 4 horas, se elimina por el hígado. El enalapril comienza a actuar entre 1 y 2 horas después de su ingestión oral, tiene una vida media que oscila entre las 12 y 24 horas, se elimina por el hígado<sup>(15)</sup>. Estas diferencias farmacológicas nos permite con el enalapril obtener un efecto del fármaco por un tiempo más prolongado, evitando los cambios bruscos hemodinámicos en el postoperatorio, sin embargo, con el captopril podemos tener un inicio rápido de sus efectos.

Hay varios reportes de reacciones adversas durante la anestesia en pacientes recibiendo IECA en forma aguda o crónica<sup>(16,17)</sup>. Como el resultado más evidente es una reducción de los niveles plasmáticos de AT II, hay al menos una base teórica para explicar la hipotensión en estos pacientes. Esto ha generado algún grado de controversia respecto a la conducta con estos pacientes: ¿deben o no suspenderse en el preoperatorio?

El propósito de este estudio fue evaluar las interacciones medicamentosas que se producen con el uso de los IECA y la aplicación de la anestesia general, en pacientes sometidos a tiroidectomía.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparativo, en pacientes electivos sometidos a tiroidectomía, en el Hospital "Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero", Moa, Holguín, durante los meses de septiembre 2005 a marzo de 2006, previa autorización del Comité de Ética e Investigación y bajo consentimiento informado de los pacientes. Se seleccionaron 106 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos.

Grupo I: *Captopril* 25 mg/kg (n = 53)

Grupo II: *Enalapril* 10 mg/kg (n = 53)

### *Criterios de inclusión*

- Pacientes hipertensos, conocidos o no, cuyos valores de presión arterial preoperatorios fueron incluidos en el estadio 1 de la clasificación de la hipertensión arterial según el 7° Informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)<sup>(18)</sup>:

Presión arterial sistólica: 140-159 mmHg

Presión arterial diastólica: 90-99 mmHg

### Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Enfermos bajo tratamiento o administración previa de betabloqueadores y otras drogas bloqueadoras simpáticas
- Pacientes que llevan asociado a su tratamiento diuréticos
- Pacientes mayores de 55 años

En la sala de preoperatorio se procedió a la canalización de una vena periférica con catéter 16, se instaló carga hídrica con solución de Ringer Lactato (10 ml/kg). A todos los pacientes se les administró el medicamento vía oral, dos horas antes del proceder quirúrgico. La medicación preanestésica consistió en midazolam a dosis de 0.15 ml/kg por vía intravenosa.

En el quirófano se colocaron los electrodos para el registro continuo de electrocardiograma (ECG), de la tensión arterial de forma no invasiva (TAM), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de la hemoglobina (SatHb) en varias etapas del acto anestésico: basal, inducción, transoperatorio, y primeras 2 horas del postoperatorio, así como los efectos adversos más frecuentes.

Se realizó inducción anestésica con tiopental a la dosis de 3 mg/kg<sup>-1</sup>, vecuronio 0.1 mg/kg y lidocaína 1.5 mg/kg para atenuar la respuesta refleja a la laringoscopia e intubación. Se intuba la tráquea cuando la frecuencia cardíaca estuvo por debajo de 90 latidos/minuto. Se acoplaron a un

ventilador volumétrico SERVO 900D, con un volumen corriente de 8 a 10 ml/kg hasta lograr una PetCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg. Durante el mantenimiento se utilizó mezcla oxígeno-óxido nítrico con una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 0.35-0.40 y la analgesia con dosis de fentanyl en infusión continua según demanda del paciente, así como infusión de vecuronio a 1µg/kg/min.

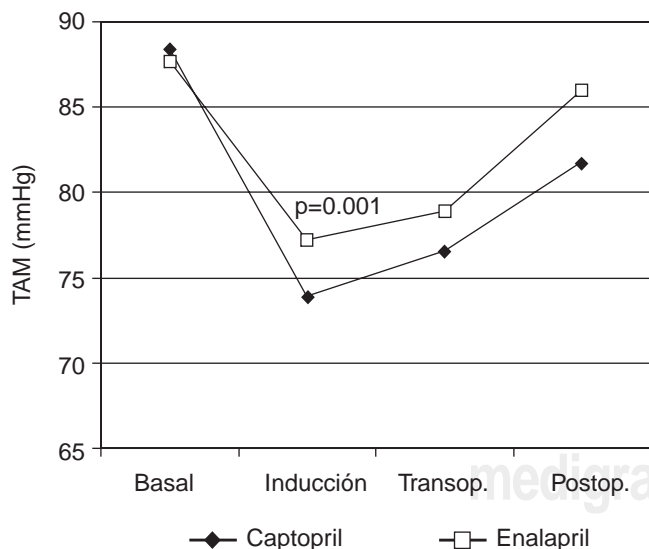
Fue definida la hipotensión arterial como una TAM < 70 mmHg y la hipotensión arterial severa como TAM < 60 mmHg.

Para la veracidad de los resultados se efectuó análisis estadístico de las variables tomando como base: promedio y desviación estándar. Cuando se tuvo que comparar el análisis se realizó prueba t de Student con una significancia de p < 0.05.

### RESULTADOS

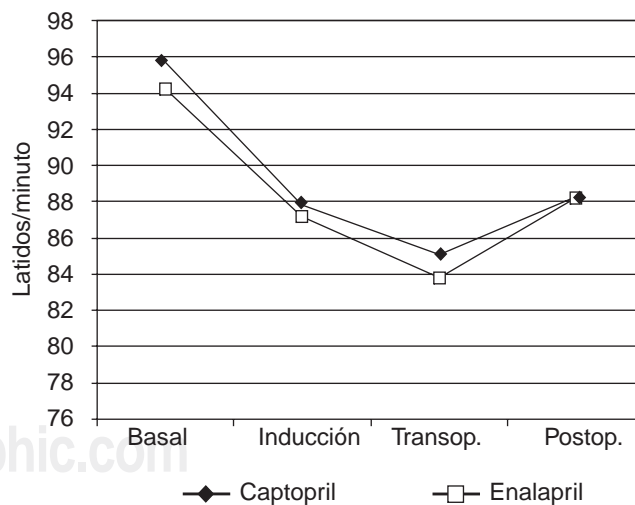
Se estudiaron 106 pacientes dividiéndose en dos grupos en forma aleatoria. La edad de estos pacientes mostró una media para el Grupo I: 39.1 ± 10 años y en el Grupo II: 41.8 ± 12 años. El sexo del Grupo I: 22 mujeres (41.5%) y 31 hombres (58.5%). El Grupo II: 16 mujeres (30.2%) y 37 hombres (69.8%).

La presión arterial media para el Grupo I en estado basal 88.4 ± 3.5 mmHg y en el Grupo II: 87.7 ± 2.27 mmHg (p = 0.36). Durante la inducción se registró en el Grupo I: 73.9 ± 0.87 mmHg, en el Grupo II: 77.2 ± 1.26 mmHg, con una significancia estadística de p = 0.001. En el transoperatorio



Transop = transoperatorio  
Postop = postoperatorio

**Figura 1.** Comportamiento de la tensión arterial media perioperatoria en ambos grupos.



Transop = transoperatorio  
Postop = postoperatorio

**Figura 2.** Comportamiento de la frecuencia cardíaca perioperatoria en ambos grupos.

en el Grupo I se presentaron cifras de  $76.6 \pm 0.99$  mmHg, y en el Grupo II:  $78.9 \pm 21.12$  mmHg, siendo estadísticamente significativo ( $p = 0.008$ ) y luego, durante las primeras 2 horas del postoperatorio el Grupo I presentó valores de  $81.8 \pm 2.55$  mmHg, siendo también estadísticamente significativo ( $p = 0.04$ ) (Figura 1).

En la figura 2 se pueden apreciar los cambios que se presentaron en la frecuencia cardíaca durante el perioperatorio, donde existieron pocas variaciones en el grupo del captopril con respecto al enalapril; disminuyendo un 10.6% en el transoperatorio con respecto a los valores basales con el captopril y un 12.2% en el caso del enalapril.

Respecto a los efectos adversos, con el captopril se observaron 14 pacientes (26.4%) con hipotensión ligera y sin embargo, con el enalapril sólo 7 pacientes (13.2%) presentaron dicho efecto.

## DISCUSIÓN

La interacción medicamentosa es importante en la práctica anestésica. La anestesia combina diferentes tipos de drogas en los pacientes quirúrgicos. Las interacciones durante la anestesia son inevitables y son aún más complicadas cuando se presentan entre drogas anestésicas y la medicación que toma el paciente. Estas reacciones son potencialmente peligrosas en el período perioperatorio y su incidencia aumenta en la población geriátrica que tienen disminución de la capacidad metabólica de estos fármacos pero, en nuestro trabajo, no incluimos pacientes de edad avanzada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina dependen del volumen intravascular para mantener su presión arterial y esto se magnifica durante la anestesia<sup>(19)</sup>. En nuestra investigación, los pacientes que recibieron captopril durante la inducción de la anestesia, el 26.4% presentó cifras de TAM cercanas a 70 mmHg que al compararlo con el enalapril, el 13.2% de los pacientes tuvieron este efecto adverso, para una disminución global de 39.6%, no coincidiendo con otros estudios<sup>(20,21)</sup> que mantie-

nen los IECA hasta el día de la cirugía y refieren que la incidencia de hipotensión después de la inducción de la anestesia en pacientes hipertensos es de 75 a 100%.

No presentamos pacientes con hipotensión severa en ninguno de los dos grupos; con el captopril se redujo en 13.4% los valores de TAM transoperatorio con respecto a los basales, siendo con el enalapril un 10.1%; este resultado es apoyado por el estudio publicado por Sears y cols<sup>(22)</sup> donde ninguno de los 103 pacientes hipertensos en monoterapia hasta el día de la cirugía con IECA, presentó bradicardia o hipotensión que requirieran tratamiento activo. Ellos concluyeron que la respuesta hemodinámica a la inducción y laringoscopia parece ser la misma que usando betabloqueadores, antagonistas del calcio o diuréticos.

La disminución de la TAM del captopril comparado con el enalapril, en nuestro estudio, luego de la inducción fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) y se mantuvo hasta el postoperatorio, pero permitiendo mantener la estabilidad hemodinámica con el uso de opioides como el fentanyl y relajantes del tipo vecuronio. No se observaron variaciones preocupantes de la frecuencia cardíaca.

Existen varios reportes que han demostrado episodios hipotensivos en pacientes que se les administró IECA preoperatoriamente después de la inducción de la anestesia general<sup>(23,24)</sup>; pero existe la controversia en su uso.

Por los resultados que obtuvimos y en vista de los beneficios del uso de los IECA para el control de la hipertensión arterial y la protección de flujos regionales como el renal, hepático, miocárdico y esplácnico<sup>(25-27)</sup>, y dado que la hipotensión puede ser tratada con relativa facilidad, coincidimos con lo afirmado por Licker y su grupo<sup>(28)</sup> en que el tratamiento preoperatorio no influye en la regulación cardíaca autonómica y además con Picot et al<sup>(29)</sup> que recomienda mantenerlos en el preoperatorio en pacientes con buena función ventricular.

En conclusión, consideramos que el captopril y el enalapril pueden ser utilizados satisfactoriamente en el perioperatorio de los pacientes sometidos a tiroidectomía, a pesar de los efectos secundarios presentados.

## REFERENCIAS

1. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
2. Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg* 1999;89:1143-55.
3. von Lutterotti N, Laurette O, Mattos P. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal tissues. A review of experimental evidence. *Circulation* 1994;89:458-70.
4. Griffin SA, Lauwers GE. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 1991;17:626-35.
5. Laragh JH, Polati J. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960;174:234-40.
6. Menard J, Woolf MJ. Renin release regulation during acute renin inhibition in normal volunteers. *Hypertension* 1991;18:257-65.
7. Mitchell KD, Braam B, Navar LG. Hypertensinogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system. *Hypertension* 1992;19:I 18-27.

8. Hall JE, Granger JP. Renal hemodynamic actions of angiotensin II interaction with tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1983;245:R 166-73.
9. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992;262:E 763-78.
10. Foucart S, de Champlin J, Nadeau R. Modulation by beta-adrenoreceptors and angiotensin II receptors of splanchnic nerve evoked catecholamine release from the adrenal medulla. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:1-7.
11. Moravec CS. Inotropic effects of angiotensin II on human cardiac muscle *in vitro*. *Circulation* 1990;82:1973-84.
12. Sancho J, et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation* 1976;53:400-5.
13. Licker M, Katz SA. Cardiovascular responses to anesthetic induction in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J Anaesth* 2000;47:433-40.
14. Ullman J. Vasopressin and angiotensin II in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:860-5.
15. Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol* 1995;35:747-62.
16. Milde As, Motsch J. Drug interactions and the anesthesiologist. *Anaesthesist* 2003;52:839-59.
17. Kubler A. Drug interactions in anesthesiology. *Pol Merkuriusz Lek* 2000;9:598-9.
18. JNC7. National High Blood Pressure Education Program. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
19. Colson P, Wright PC. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1992;74:805-8.
20. Coriat P, Hall SE. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994;81:299-307.
21. Colson P, Ryckwaert F, Calvet B, Raison D, Valat J, Roquefeuil B. Hemodynamic effect of anesthesia in patients with congestive heart failure treated with ACE inhibitors. *Anesthesiology* 1993;79:A 88.
22. Sear JW, Jewkes C, Tellez J-C, Foex P. Does the choice of antihypertensive therapy influence haemodynamic response. 1994;81:299-307.
23. Barber L, Barrio J, de Rojas MD, Ibanez F, Ano C, Alepuz R, Montero R. Refractory hypotension sustained during general anesthesia due to chronic treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001;48:34-7.
24. Bertrand M, Godet G, Meerschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the Angiotensin II antagonists be Discontinued Before Surgery? *Anesth Analg* 2001;92:26.
25. Licker M, Hoffman CA. Preoperative inhibition of angiotensin-converting enzyme improves systemic and renal haemodynamic changes during aortic abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:632-9.
26. Boldt J, Kendrick G. Can clonidine, enoximone, and enalapril help to protect the myocardium against ischaemia in cardiac surgery? *Heart* 1996;76:207-13.
27. Booker PD, Davis AJ, Franks R. Gut mucosal perfusion in infants undergoing cardiopulmonary bypass: effect of preoperative captopril. *Br J Anaesth* 1997;79:14-8.
28. Licker M, Schweizer A, Hohn L, Farinelli C, Morel DR. Cardiovascular responses to anesthetic induction in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J of Anaesth* 2000;47:433-440.
29. Pigott DW, Rosenberg PG. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth* 1999;83:715-20.