

DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e937>

Clevidipino como fármaco antihipertensivo en tres cirugías de feocromocitoma: Serie de casos

Clevidipine as an antihypertensive drug in three pheochromocytoma surgeries: Case series

Carol Luis-García^a , Elisa Arbonés-Aran^a, Carlos Eduardo Moreno-Martínez^a, Lourdes Trillo-Urrutia^a

^a Departamento de Anestesiología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona, España.

Correspondencia: Passeig Marítim de la Barceloneta, 25, 29, 08003. Barcelona, España. **Email:** 61307@parcdesalutmar.cat

Resumen

¿Qué sabemos acerca de este problema?

El clevidipino es un antagonista del calcio de rápida aparición, vida media corta y sin efecto residual. Se ha informado que es un tratamiento exitoso para la crisis hipertensiva intraoperatoria secundaria al feocromocitoma, pero acabamos de encontrar tres informes de casos individuales sobre este fármaco.

¿Qué aporta este estudio de nuevo?

En un caso anterior de un paciente sometido a exéresis de feocromocitoma en nuestro hospital, iniciamos la infusión de clevidipino durante el primer pico hipertensivo. Ahora informamos de una serie de tres casos en los que comenzamos la infusión de clevidipino en dosis bajas desde el principio de la operación, antes de la crisis hipertensiva. Creemos que iniciar el clevidipino de manera temprana y preventiva podría haber ayudado a que los picos de hipertensión fueran menos pronunciados.

¿Como citar este artículo?

Luis-García C, Arbonés-Aran E, Moreno-Martínez CE, Trillo-Urrutia L. Clevidipine as an antihypertensive drug in three pheochromocytoma surgeries: Case series. Colombian Journal of Anesthesiology. 2020;48(4):e937.

Introducción

La adrenalectomía laparoscópica es el tratamiento de elección del feocromocitoma. Durante la primera fase quirúrgica (insuflación de neumoperitoneo, manipulación del tumor y de las venas implicadas), existe el riesgo de que se desencadenen crisis hipertensivas debido a la liberación de catecolaminas. Después de la extirpación del tumor, los pacientes pueden sufrir una vasodilatación relativa y el efecto residual de los fármacos antihipertensivos usados previamente, lo que resulta en hipotensión arterial. Por esa razón, los fármacos antihipertensivos utilizados en la primera fase quirúrgica deben tener rápido inicio de acción, vida media corta y mínimo efecto residual.

Métodos

Se describe una serie de casos de tres pacientes con feocromocitoma que fueron tratados con adrenalectomía laparoscópica. Todos recibieron infusión de clevidipino desde el comienzo de la cirugía, antes de presentar hipertensión arterial, para así intentar minimizar y tratar rápidamente los posibles picos hipertensivos.

Resultados

En todos los pacientes los picos hipertensivos se controlaron en pocos minutos. Después de la resección del tumor, la infusión de clevidipino se detuvo en todos los casos y ningún paciente requirió perfusión de vasopresores.

Discusión

El clevidipino podría ser un fármaco antihipertensivo de primera elección en la cirugía de feocromocitoma. Iniciallo antes de que ocurran los picos hipertensivos podría ayudar a que sean más leves.

Palabras clave

Fármacos antihipertensivos; feocromocitoma; adrenalectomía; catecolaminas.

What do we know about this problem?

Clevidipine is a calcium antagonist with rapid onset, short half-life and no residual effect. It has been reported as a successful treatment for intraoperative hypertensive crisis secondary to pheochromocytoma, but we have just found three individual cases report about it.

What is the contribution of this study?

In a previous case of a patient undergoing pheochromocytoma exeresis in our hospital, we started the infusion of clevidipine during the first hypertensive peak. Now we report a series of three cases in which we started the infusion of clevidipine at low doses from the beginning of the surgery, before hypertensive crisis. We believe that initiating the clevidipine early and preventively could have helped to make the hypertensive peaks less pronounced.

Abstract

Introduction

Laparoscopic adrenalectomy is the treatment of choice of pheochromocytoma. During the first surgical phase (pneumoperitoneum insufflation, tumor and veins handling), there is a risk of hypertensive crisis due to catecholamine release. After tumor excision, patients can suffer relative vasodilation and the residual effect of antihypertensive drugs, which results in arterial hypotension. For that reason, antihypertensive drugs used in the first phase should have a rapid onset of action, short half-life and no residual effect.

Methods

We report a series of three cases of patients with pheochromocytoma who were treated with laparoscopic adrenalectomy. They all received clevidipine infusion from the beginning of the surgery, before they had presented hypertension, to treat and try to minimize hypertensive peaks.

Results

In all patients, hypertensive peaks were controlled in a few minutes. After tumor resection, clevidipine infusion was stopped in all cases, and any patient required infusion of vasopressors.

Discussion

Clevidipine could be a first choice antihypertensive drug in pheochromocytoma surgery. Starting the infusion of clevidipine before the hypertensive peaks could help to make them less pronounced.

Keywords

Antihypertensive drugs; pheochromocytoma; adrenalectomy; catecholamines.

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es un tumor que produce catecolamina y se localiza en la médula suprarrenal en el 80-85% de los casos. Puede estar asociado con enfermedades sistémicas como la neurofibromatosis tipo 1.

Los pacientes con feocromocitoma pueden presentar síntomas como palpitaciones, hipertensión arterial (HTA), diaforesis o dolor de cabeza, debido a una alta secreción de catecolamina.

La adrenalectomía laparoscópica es el tratamiento de elección, excepto en tumores muy grandes o tumores malignos no resecables (1-3).

Durante la cirugía, existe un gran riesgo de liberación de catecolamina, espe-

cialmente durante la insuflación del neumoperitoneo y la manipulación del tumor (3). Las crisis hipertensivas graves pueden ocurrir incluso en pacientes que nunca han tenido hipertensión. Se recomienda hacer una optimización preoperatoria con medicamentos que bloquean el efecto de la catecolamina: bloqueadores alfa, bloqueadores de los canales de calcio o inhibidores de los receptores de angiotensina. Para los pacientes con taquiarritmia, se recomienda el uso de bloqueadores de los canales de calcio o betabloqueantes (tratamiento previo con alfa) (4).

Después de la resección del tumor, la complicación más común es la hipotensión arterial grave, debido al aumento de la capacidad venosa y a los efectos residuales de

los fármacos hipotensores usados previamente (5). Para disminuirla, se recomienda hacer la expansión de volumen durante y después de la cirugía con terapia de fluidos guiada por objetivos hemodinámicos (6), y el fármaco hipotensor utilizado antes de la resección del tumor debe tener una vida media corta.

El clevidipino es un antagonista del calcio intravenoso con un rápido inicio de acción, una corta duración del efecto, un metabolismo por medio de la esterasa plasmática y una fácil titulación de la dosis (7,8). Podría ser un buen agente antihipertensivo en estas cirugías, pero solo hay unas pocas publicaciones sobre este fármaco (8-10). Los siguientes tres casos describen su aplicación en la cirugía de feocromocitomas.

MÉTODOS: INFORME DE CASOS

Se describe una serie de tres pacientes consecutivos con feocromocitoma, tratados con adrenalectomía laparoscópica en la institución entre 2017 y 2018. Los pacientes están satisfechos con el tratamiento recibido y se obtuvo el consentimiento firmado de todos ellos para publicar sus datos clínicos.

Se trata de un hombre y dos mujeres de 54 a 73 años de edad que fueron diagnosticados por un aumento de los niveles plasmáticos o urinarios de metanefrinas y los resultados de una prueba de imagen des-

pués de presentar manifestaciones clínicas (tabla 1). Todos recibieron preparación preoperatoria y tuvieron una presión sanguínea y una frecuencia cardíaca normales antes de la cirugía y a su llegada al quirófano (tabla 1). Se operaron bajo anestesia general: inducción anestésica con propofol, rocuronio y remifentanil. Mantenimiento anestésico: sevoflurano en los pacientes 1 y 2, desflurano en el paciente 3, infusión de remifentanil y bolo de rocuronio en todos ellos. Se colocó un catéter epidural para la analgesia postoperatoria y se utilizó desde el final de la cirugía en todos los pacientes.

Se monitorearon con Vigileo (compañía: Edwards Lifesciences) (6).

En los pacientes 1 y 2, la infusión de clevidipino se inició en dosis bajas unos minutos después de la inducción anestésica, a pesar de que eran normotensos, para evitar los picos pronunciados de hipertensión durante la cirugía. Su presión arterial fue de 169/77-180/70 después de que se iniciara la infusión de clevidipino (figura 1). El paciente 2 presentó una depresión significativa del segmento ST en la derivación II del electrocardiograma. Fue en el contexto de un

TABLA 1. Características de los pacientes y diagnóstico. Preparación preoperatoria y parámetros hemodinámicos.

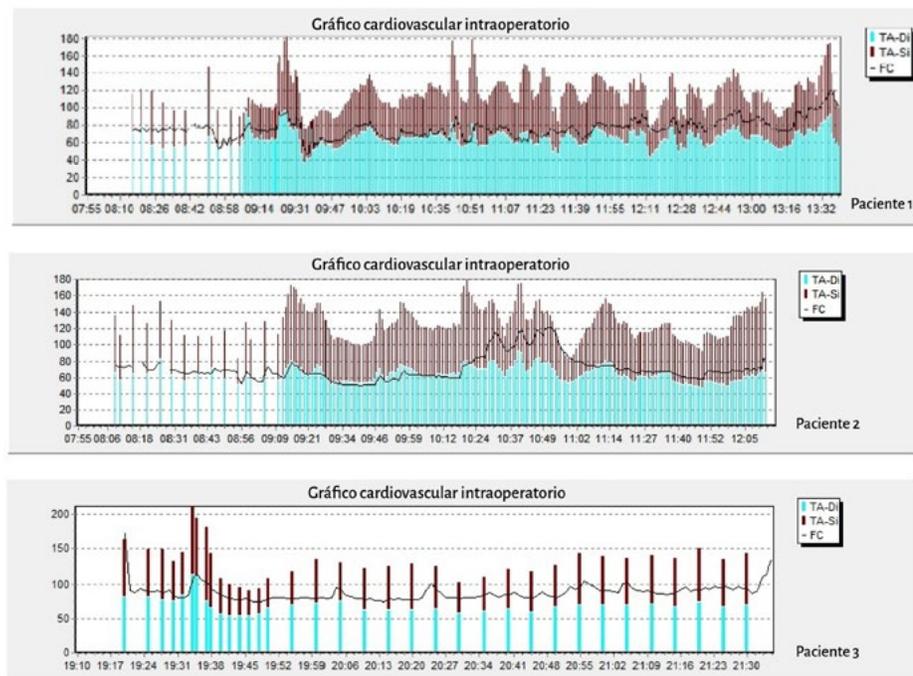
| Características | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
|-----------------------|--|--|---|
| Edad (años) | 54 | 73 | 60 |
| Sexo | Femenino | Masculino | Femenino |
| Enfermedades crónicas | Diabetes, dislipidemia, hipotiroidismo, glaucoma | Hipertensión, dislipidemia | Exfumadora, dislipidemia |
| Signos y síntomas | Crisis hipertensivas recurrentes, taquicardia y sudoración | Crisis hipertensiva con palpitaciones, dolor de cabeza, temblores, parestesias en las extremidades y tos con hemoptisis | Crisis hipertensiva y sudoración |
| Pruebas hormonales | <p>Metanefrinas en orina de 24 h: 5.210 µg/24 h (0,01-320 µg/24 h)</p> <p>Ácido vanilmandélico en orina de 24 h: 19,9 mg/24 h (0,01-6,6 mg/24 h)</p> | <p>Total de metanefrinas en plasma: 92,7 pg/mL (0-90 pg/mL).</p> <p>Noradrenalina en plasma: 3.856 pg/mL (0-420 pg/mL)</p> <p>Noradrenalina en orina de 24 h: 1.736 nmol/d (0-97 µg/24h).</p> <p>Normetanefrina en plasma: 4.424,4 pg/mL (0-196 pg/mL)</p> | <p>Total de metanefrinas en orina de 24 h: 6.534 µg/24 h (0-302 µg/24 h).</p> <p>Normetanefrina en orina de 24h: 4.916 µg/24 h (0,01-390 µg/24 h).</p> <p>Noradrenalina en orina de 24 h: 730 µg/24 h (0-97 µg/24 h).</p> <p>Adrenalina en orina de 24 h: 171µg/24h 0-20 µg/24 h.</p> <p>Dopamina en orina de 24 h: 171 µg/24 h (65-400 µg/24 h)</p> |
| Prueba de imagen | <p>TAC: Masa suprarrenal izquierda sólida de 47 mm.</p> <p>Gammagrafía con 99m Tecnecio-sestamibi: Captura de la suprarrenal izquierda</p> | <p>TAC: Masa suprarrenal izquierda de 43 × 31 × 35 mm</p> | <p>RM: Masa suprarrenal derecha de 77 × 74 mm, globalmente hiperdensa con hemorragia suprarrenal aguda</p> |

| Características | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
|---|---|-------------------------|---|
| Tratamiento preoperatorio | Doxazosina retardada 8 mg/24 h. Nifedipino retardado 20 mg/8 h. Propranolol 10mg/8h | Nifedipino 20 mg/8 h | Doxazosina 4 mg/24 h Propranolol 10 mg/8 h |
| Máxima presión sanguínea durante 48 horas antes de la cirugía | 120/70 mmHg | 135/70 mmHg | 133/88 mmHg |
| Máxima frecuencia cardíaca durante 48 horas antes de la cirugía | 100 latidos/minuto | 75 latidos/minuto | 85 latidos/minuto |

RM= Resonancia magnética, TAC= Tomografía axial computarizada.

FUENTE: Autores.

FIGURA 1. Tensión arterial y frecuencia cardíaca durante la cirugía.



Paciente 1: Picos de hipertensión arterial hasta 180/70 mmHg antes y durante la resección tumoral. Episodios puntuales de hipotensión arterial después de la resección tumoral y el clampaje de las venas implicadas.

Paciente 2: Picos de hipertensión arterial hasta 180/70 mmHg y taquicardia sinusal hasta 120 latidos por minuto antes y durante la resección tumoral. Episodios puntuales de hipotensión arterial después de la resección tumoral y el clampaje de las venas implicadas.

Paciente 3: Tensión arterial de 217/107 mmHg durante la laringoscopia, antes de empezar la perfusión de Clevidipino.

FC= Frecuencia cardíaca en latidos por minuto, TA-Di= Tensión arterial diastólica en milímetros de mercurio (mmHg), TA-Si= Tensión arterial sistólica en mmHg.

FUENTE: Autores.

pico hipertensivo de hasta 180/70 mmHg y una taquicardia sinusal de hasta 120 latidos por minuto. Se normalizó cuando la taquicardia y la hipertensión disminuyeron. El paciente 3 presentó una presión arterial de hasta 217/107 durante la laringoscopia. En ese momento, se inició la infusión de clevidipino, la presión arterial se controló en tres minutos y se mantuvo estable (figura 1).

Después de pinzar todas las venas involucradas, la infusión de clevidipino se redujo progresivamente y se pudo retirar en todas ellas. Todos los pacientes presentaron episodios de hipotensión arterial. En los pacientes 1 y 2, la hipotensión se resolvió en menos de 10 minutos solo con terapia de fluidos guiada por objetivos hemodinámicos, los cuales consistían en un aumento del 10 % o más del índice cardíaco y del índice de volumen sistólico del sistema de vigilancia Vigileo. La terapia de fluidos necesaria para lograr estos objetivos fue de 1 litro de Plasmalyte® en el paciente 1 y de 0,5 litros en los pacientes 2 y 3. El paciente número 3 también requirió un bolo puntual de 100 µg de fenilefrina. Permanecieron normotensos hasta el final de la cirugía.

Todos los pacientes fueron extubados en la sala de operaciones y trasladados a la sala de recuperación.

Los pacientes 1 y 3 fueron transferidos a la sala convencional en seis horas. El pacien-

te 2 no presentó síntomas ni electrocardiograma de isquemia miocárdica después de la cirugía. La curva de troponina fue inicialmente ascendente, alcanzando un máximo de 83 ng/L. El diagnóstico del cardiólogo fue daño miocárdico en un contexto hemodinámico. Las troponinas se normalizaron en 24 h y el paciente pudo ser dado de alta del área de reanimación.

Todos ellos mantuvieron una presión sanguínea normal durante su permanencia en el hospital, sin necesidad de vasopresores o antihipertensivos. Todos fueron dados de alta en menos de cuatro días.

DISCUSIÓN

El segundo período quirúrgico de exéresis del feocromocitoma se asocia con el riesgo de inestabilidad hemodinámica, debido a la manipulación del tumor y a la hipovolemia relativa secundaria (5).

El clevidipino es un antagonista del calcio por vía intravenosa, de inicio rápido, vida media corta, efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno del miocardio; tiene un efecto lineal dependiente de la dosis, es metabolizado por la esterasa plasmática y tiene una fácil titulación de la dosis. No requiere ajuste de dosis por peso, función renal o hepática (7,8).

El riesgo de hipotensión arterial después de la resección del tumor es menor si los fármacos hipotensores utilizados previamente tienen una vida media corta. El clevidipino no tiene un efecto hipotensor residual (7,8) después de la resección del tumor, por lo que el riesgo de hipotensión podría ser menor.

Hay solo unas pocas publicaciones sobre el uso del clevidipino en este tipo de cirugías. Se ha informado que su utilización es un tratamiento eficaz para una crisis hipertensiva intraoperatoria secundaria a un feocromocitoma no diagnosticado (9). También se ha descrito como un tratamiento satisfactorio de un paciente con feocromocitoma en el contexto de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (10).

En un caso anterior en nuestro hospital, comenzamos la infusión de clevidipino durante el primer pico hipertensivo, logrando controlar rápidamente la presión arterial. Sin embargo, a pesar de que los picos de hipertensión duraron solo unos pocos minutos, el paciente tuvo momentáneamente niveles muy altos de presión arterial, incluso hasta 279/122 mmHg (8). En los tres pacientes de esta serie de casos, comenzamos la infusión de clevidipino en dosis bajas desde el principio de la cirugía, después de la inducción anestésica, a pesar de que eran normotensos. Creemos que esto podría haber ayudado a que los picos de hipertensión fueran menos pronunciados (hasta 180/70 mmHg después de que se iniciara la infusión de clevidipino). En casos futuros, si el paciente no manifiesta hipotensión arterial, consideraremos la posibilidad de iniciar la infusión de clevidipino en dosis bajas antes de la inducción anestésica, para tratar de minimizar los posibles picos de hipertensión durante la laringoscopia, como ocurrió en el paciente 3, quien tuvo una presión arterial de hasta 217/107.

El clevidipino podría ser un agente antihipertensivo de primera elección en estas intervenciones. Creemos que empezar la infusión de clevidipino antes de los picos de hipertensión podría ayudar a hacerlos menos pronunciados. Sin embargo, se necesitan más estudios para asegurar su papel en la cirugía del feocromocitoma.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

RECONOCIMIENTOS

Aportes de los autores

CLG: Interpretación de los resultados, análisis de datos y redacción del manuscrito.

EAA: Recopilación de datos, planificación del estudio.

CEMM: Recopilación y análisis de datos.

LTU: Concepción del proyecto original, interpretación de los resultados y aprobación del manuscrito.

Apoyo financiero y patrocinio

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Presentación de datos preliminares

Euroanestesia 2018, Copenhague, Dinamarca, 2-4 de junio de 2018.

REFERENCIAS

- Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: Actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(5):202-16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)70669-7](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)70669-7)

2. Gardet V, Gatta B, Simonnet G, Tabarin A, Chene G, Ducassou F, Corcuff JB. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2001;19:1029-35.
3. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Giménez-Roqueplo AP, Crossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS, International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):92-102. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
4. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth*. 2004;92:512-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/ae083>
5. Bénay CE, Tahiri M, Lee L, Theodosopoulos E, Madani A, Feldman LS, Mitmaker EJ. Selective strategy for intensive monitoring after pheochromocytoma resection. *Surgery*. 2016;159:275-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.06.045>
6. García-Orellana M, Rivas G, Farré C, Trillo L. Monitorización hemodinámica con sistema de onda de pulso durante la cirugía del feocromocitoma. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2014;61(2):116-7.
7. Deeks ED, Keating GM, Keam SJ. Clevidipine: a review of its use in the management of acute hypertension. *Am J Cardiovascular Drugs*. 2009;9(2): 117-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03256583>
8. Luis C, Arbonés E, Teixell C, Lorente L, Trillo L. Clevidipino como antihipertensivo en la cirugía de feocromocitoma. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2018;65(4):225-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.07.001>
9. Kline JP. Use of clevidipine for intraoperative hypertension caused by an undiagnosed pheochromocytoma: A case report. *AANA J*. 2010;78:288-90.
10. Bettesworth JG, Martin DP, Tobias JD. Intraoperative use of clevidipine in a patient with von Hippel-Lindau disease with associated pheoch. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:749-51. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.12.005>