

# Nuevas perspectivas en el tratamiento del shock. Utilización de naloxona

L. González-Esparza\*

## RESUMEN

La naloxona tiene una eficacia demostrada en el tratamiento de los cuadros de shock, principalmente los refractarios, cuando se administra en dosis elevadas y junto con las medidas terapéuticas específicas del shock.

## Introducción

Las sustancias opiáceas, tanto exógenas como endógenas, producen hipotensión<sup>15, 16</sup>. Estas últimas participan en la reacción de stress<sup>22, 32</sup> —una de cuyas modalidades es el shock<sup>25</sup>— por su papel neurotransmisor (NTs) o neuromodulador (NM) del Sistema Nervioso Central (SNC), y además —en el caso concreto de la betaendorfina (b-end)— por su localización preponderante en la hipófisis<sup>3, 22, 27, 39</sup>. Experiencias en animales han demostrado la eficacia —aunque transitoria, en muchos casos— de antagonistas opiáceos como la naloxona en los estados experimentales de shock<sup>10, 11, 14</sup>; y también se han obtenido resultados bastante satisfactorios en cuadros de shock refractario a los tratamientos habituales, en el hombre<sup>6, 6, 23, 30, 34</sup>.

A la vista de estos hechos, en esta revisión se analizan: 1) los efectos hemodinámicos y los mecanismos de acción de los opiáceos, con especial referencia a los péptidos opiáceos endógenos (POEs); 2) los procesos que inducen la liberación de POEs, principalmente en los cua-

dro de shock; 3) el antagonismo de sus efectos cardiovasculares, tanto en los casos de administración exógena con fines terapéuticos o experimentales, como en los de liberación endógena correspondiente a los estados de shock experimental (en animales) o humano. La revisión concluye señalando las pautas e indicaciones de utilización de naloxona en los cuadros de shock humano.

## 1. Efectos hemodinámicos y mecanismos de acción de los opiáceos (figura 1)

Los *opiáceos exógenos* producen disminución de la tensión arterial y, generalmente, bradicardia, tal como ha sido demostrado al administrarlos experimentalmente en animales, tanto por vía parenteral como central intracerebroventricular (ioV)<sup>6</sup>, y al aplicarlos al hombre por vía parenteral<sup>15</sup>. Inicialmente, estos efectos se atribuyeron a la actuación de los morfínicos a nivel bulbar<sup>6</sup>, que producían una disminución de la actividad simpática central y periférica y un aumento del tono parasimpático (aunque algunos autores<sup>29</sup> han detectado un aumento significativo en la secreción de adrenalina al administrar 30 mg de morfina por vía subcutánea a perros despiertos, lo que han atribuido a la acción emética de la morfina, que es neutralizada por

la administración de barbitúricos). Posteriormente, ha sido posible dar una explicación más completa de los efectos hemodinámicos de los morfínicos, al descubrir que en determinadas estructuras troncoencefálicas reguladoras de la función cardiovascular (núcleo intercalar, núcleo ambiguo, núcleos del tracto solitario y núcleo dorsal del vago, principalmente) son muy abundantes los receptores morfínicos, que presentan gran afinidad con los opiáceos<sup>1, 2</sup>. Se ha demostrado, además, que dichos efectos —tanto en el animal como en el hombre— guardan relación directa con la potencia y con la dosis del analgésico administrado<sup>13</sup>, y que son neutralizados totalmente con antagonistas puros: naloxona y, recientemente, naltrexona. El efecto vasodilatador de algunos analgésicos ha llevado a utilizarlos (principalmente, a la morfina) con fines terapéuticos en casos de edema agudo de pulmón<sup>45</sup>, cirugía extracorpórea<sup>18</sup>, etc.

Los *opiáceos endógenos*, administrados por vía icv en animales, producen generalmente efectos cardiovasculares similares a los de los opiáceos exógenos. Así se ha demostrado con la b-end y las enkefalinas sintéticas<sup>16</sup>: ambas producen una ligera hipertensión muy transitoria, seguida de una prolongada (más de 3 horas) hipotensión y bradicardia; la met-enkefalina, sin embargo, resulta habitualmente inefectiva según la mayoría de los autores (que atribuyen la inefectividad a la rápi-

OPIACEOS Y POEs → HIPOTENSION

- Receptores abundantes en estructuras tronco-encefálicas
- Mayor afinidad de los POEs?

\* Departamento de Anestesiología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Figura 1

da degradación), si bien otros<sup>12</sup> observan que utilizando dosis mayores se produce una hipotensión de corta latencia y duración. La administración de POEs *por vía parenteral*, tanto en animales como en el hombre, encuentra dos obstáculos: la dificultad de paso por la barrera hematoencefálica (bhe)<sup>24</sup>, y la rápida degradación de algunos de ellos (enkefalinas)<sup>3,27</sup>. Por ello, ni siquiera los POEs más resistentes originan alteraciones tensionales; aunque conviene señalar que los estudios relativos a utilización humana se orientaban fundamentalmente al hallazgo de efectos analgésicos y hormonales—dejando al margen los hemodinámicos—, y que algunos autores<sup>17</sup> han detectado, en experimentación animal, cuadros de hipotensión por administración intravenosa de b-end, en los que participan mecanismos serotoninérgicos. Se puede afirmar que la actuación hemodinámica de los POEs, tanto en el caso de administración icv como en el de liberación "fisiológica", se produce a nivel central, aparentemente por su mayor afinidad por los receptores morfínicos, demostrada por la necesidad de administrar dosis de antagonistas muy superiores a las normales para neutralizar sus efectos hemodinámicos (Discrepando de esta interpretación, algunos<sup>31</sup> han obtenido un incremento importante y duradero de catecolaminas plasmáticas—fundamentalmente, de adrenalina, pero también de noradrenalina y dopamina— tras la administración de b-end icv a ratas).

## 2. Procesos de liberación de POEs (figura 2)

Los POEs participan en la reacción de stress<sup>22</sup>. Esta afirmación se fundamenta en los siguientes hechos: *en primer lugar*, que—en las situaciones de stress— se producen alteraciones de diversos NTs del SNC, entre los que se encuentran los POEs<sup>3,27</sup>; *además*, es sabido que algunos POEs (fundamentalmente la b-end) se localizan en estructuras relacionadas con la regulación hormonal y, por lo tanto, con el stress (hipotálamo basal, y lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis)<sup>27</sup>, como se demuestra porque la b-end y el ACTH tienen como precursor común el pro-opiocortin<sup>20</sup>, y porque ambas poseen un ritmo circadiano similar<sup>7</sup>, y porque el CrF estimula

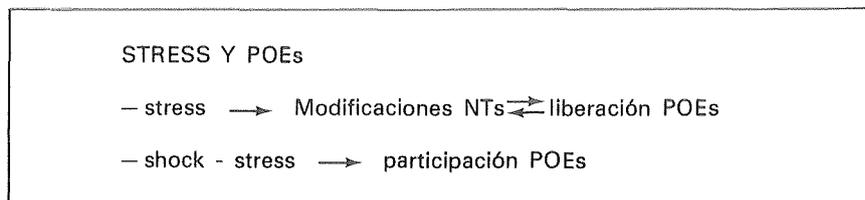


Figura 2

igualmente a ambos péptidos; *finalmente*, existen evidencias de participación de los POEs en otras secreciones hipofisarias<sup>32</sup>.

Como consecuencia de esa participación de los POEs en el stress, se ha podido demostrar *que se libera b-end en situaciones de stress*<sup>4,7,9,34</sup> tales como: ejercicio físico, estados de hipoglucemia insulínica, dolor postoperatorio, situaciones de hipoxia y de acidosis, etc.

Sin embargo, sería arriesgado afirmar que los POEs liberados en dichas situaciones de stress sean exclusivamente de origen central. En efecto: tanto las b-end como las enkefalinas pueden proceder de estructuras fuera del SNC tales como páncreas, tubo digestivo, glándulas adrenales<sup>3,27</sup>, etc.; de manera que la presencia de POEs en sangre no indica necesariamente un origen central<sup>25</sup>. Debe señalarse, de paso, que por lo que a las enkefalinas específicamente se refiere, la presencia en plasma resulta difícilmente valorable, por su rápida degradación<sup>3,27</sup>.

En cambio, se ha demostrado que se liberan b-end y enkefalinas procedentes del SNC cuando se aplica la acupuntura; en seres humanos, porque se detectan en el líquido cefalorraquídeo; y en animales, con mediciones histoquímicas del cerebro<sup>3,27</sup>.

A la vista de la situación descrita, sería interesante realizar las determinaciones de POEs en LCR que fueran precisas para demostrar su origen central.

## 3. Antagonización de los efectos cardiovasculares de los POEs (figura 3)

La antagonización de los efectos cardiovasculares producidos por la *administración exógena* de POEs requiere dosis elevadas de naloxona, que—sin embargo— sólo produce efectos transitorios porque, posiblemente, los POEs se unen más fuertemente a los receptores opiáceos<sup>26</sup>. Así por ejemplo, tras la administración icv de enkefalinas sintéticas (500 mcg/kg) y b-end (50 mcg/kg)<sup>16</sup>, se necesitaron dosis de naloxona de 100 mcg/kg intravenosa, y la recuperación tensional duró solamente 30 minutos; y con una dosis de 1,6 micromoles de met-enkefalina se necesitaron dosis similares de naloxona intravenosa, con una recuperación igualmente transitoria (figura 4).

En la experimentación animal se ha demostrado—aunque no se ha medido— que hay liberación de POEs en situaciones de shock; porque el shock es un stress que produce liberación de ACTH<sup>19</sup>, al que acompaña b-end<sup>4,7,20</sup>. Además—y aunque ello constituye tan sólo una prueba indirecta— consta que la administración de antagonistas opiáceos mejora los estados de shock animal<sup>10,11,14</sup>. Por ejemplo, en shocks hipovolémicos de ratas se necesitaron dosis de naloxona de 4 mg/kg, y se obtuvieron recuperaciones inmediatas que duraron más de 2 horas; igualmente, se ha empleado naloxona en shocks endotóxicos

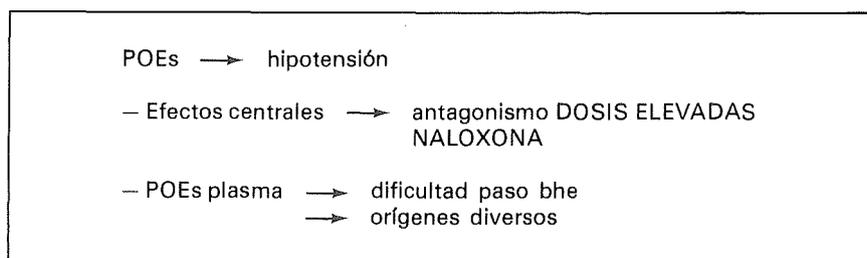


Figura 3

provocados con dosis de 4 mg de endotoxina por rata, y el restablecimiento hemodinámico sólo se logró con dosis de 10 mg/kg de naloxona repetidas cada 30 minutos.

Se ha demostrado que la administración de naloxona al hombre sano <sup>26</sup>, en dosis de 0,2 mg/kg, previene la hipotensión que aparece en las primeras fases del sueño. Este hecho demuestra, a su vez, la participación de los POEs en los cuadros de hipotensión. Recientemente se comenzó a utilizar naloxona en shocks refractarios a los tratamientos convencionales <sup>6, 8, 23, 30, 33</sup>, basándose en los resultados obtenidos en la experimentación animal y en la prevención de la hipotensión humana correspondiente al sueño. Por ejemplo: en un shock de sepsis meningocócica, además del tratamiento habitual se administró naloxona (0,01 mg/kg) iv y se obtuvo una recuperación de 20 minutos; y con otras dos dosis de 0,2 mg sc, espaciadas 60 minutos, se logró la recuperación total. De modo similar, en un shock séptico producido por klebsiella, se administró naloxona (5 mg en total) en varias dosis y se obtuvo una hemodinámica estable durante dos días; en un shock producido por pseudomonas, se logró una respuesta inmediata con 0,1 mg/kg de naloxona; en 13 pacientes afectados de diversos tipos de shocks también refractarios, se utilizó naloxona en dosis de 0,4 mg repetidas hasta completar un total de 8 mg o alcanzar una tensión arterial de 100 mm, y se obtuvo una respuesta favorable en 8 de los pacientes, (aunque la recuperación no fue total más que en 2 de ellos), (3 de los 4 restantes padecían insuficiencias hipofisarias, a las que cabe atribuir una deficiente producción de POEs); en un cuadro de shock séptico estreptocócico, se logró la recuperación tensional a los 2 minutos, con un bolo de 0,8 mg, de naloxona, lo que indujo a utilizarla en perfusión continua de 1,2 mg cada 6 horas, con resultados plenamente satisfactorios. En un estado de shock cardiogénico consecutivo a un infarto de miocardio, la utilización de un total de 5 mg de naloxona en varias dosis produjo una estabilidad tensional de 11 horas de duración.

#### 4. Conclusión (figura 5)

Los hechos anteriores demuestran, cuando menos, la participación de los POEs en los cuadros de

shock. Por otra parte, su antagonización requiere dosis elevadas de naloxona, que posee un alto margen de seguridad terapéutica, como se ha demostrado al aplicarla en dosis de hasta 4 mg/kg a pacientes sanos en los que solamente se produjeron trastornos psicológicos de poca duración e importancia <sup>5</sup>.

En consecuencia, consideramos útil la administración de naloxona en los cuadros de shock (sobre todo, en los refractarios a los tratamientos habituales), en perfusión continua, junto con las medidas habitua-

les en el tratamiento del shock. Para apreciar el grado de eficacia potencial de este tratamiento, cabe recomendar la administración de un bolo inicial de naloxona (de 0.4 a 0.8 mg) y la observación de sus efectos en la mejoría tensional y en la dilatación pupilar (aunque no hay que olvidar que ésta puede ser producida por las drogas simpaticomiméticas utilizadas en el tratamiento). La dosis de mantenimiento que recomendamos es de 1,2-1,6 mg de naloxona, aproximadamente, en perfusión continua, cada 4-6 horas.

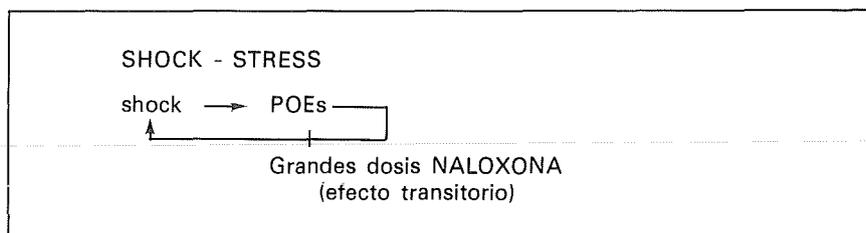


Figura 4

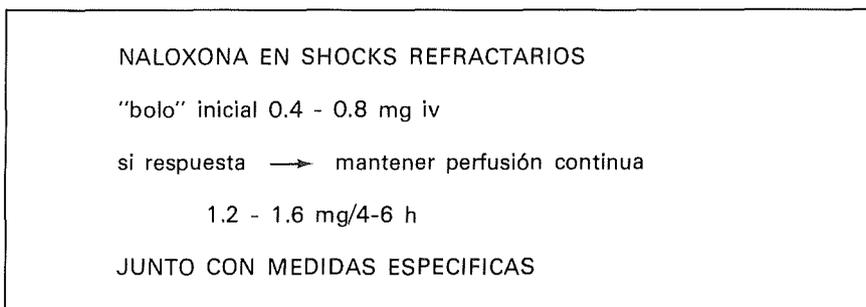


Figura 5

#### Bibliografía

1. Atweh S y Kuhar MJ. *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla.* Brain Res. 124, 53-67, 1977.
2. Atweh S y Kuhar MJ. *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brainstem.* Brain Res. 129, 1-12, 1977.
3. Beaumont A y Hughes J. *Biology of opioid peptides.* Ann Rev Pharmacol, Toxicol. 19, 245-267, 1979.
4. Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, y cols. *Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta endorphin and beta lipotropin in women.* N Eng J Med. 305, 560-563, 1981.
5. Cohen MR, Cohen RM, Pickar D y cols. *Behavioural effects after high dose naloxone administration to normal volunteers.* Lancet. 2, 1.110, 1981.
6. Daskalopoulos N, Laubie M y Scmitt H. *Localization of the central sympatho-inhibitory effect of a narcotic analgesic agent, fentanyl, in cats.* European J Pharmacol. 33, 91-97, 1975.
7. Dent RRM, Guilleminault Ch, Albert LH, Posner BI, Cox BM y Goldstein A. *Diurnal Rhythm of plasma immunoreactive B-endorphin and its relationships to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin.* J Clin. Endocrinol Metab. 52, 942-947, 1981.
8. Dirksen R, Otten MH, Wood GJ y cols. *Naloxone in shock.* Lancet. 2, 1.360-1.361, 1980.
9. Dubois M, Pickar D, Cohen M, y cols. *Plasma beta endorphin immunoreactivity in raised bay surgical stress, but not anesthetic induction.* Anesthesiology. 65, A244 (ASA Abstracts), 1981.

10. Faden AI y Holaday JW. *Naloxone treatment of endotoxin shock: Stereospecificity of physiologic and pharmacologic effects in the rat.* J Pharmacol Exp Ther. 212, 441-447, 1980.
11. Faden AI y Holaday JW. *Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock.* Science. 205, 317-318, 1979.
12. Florez J y Mediavilla A. *Respiratory and cardiovascular effects of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brainstem.* Brain Res. 138, 585-590, 1977.
13. González Esparza L. *Estudio comparativo de la influencia de diferentes técnicas anestésicas sobre la actividad simpático-adrenal e hipofisaria durante el stress quirúrgico.* Tesis Doctoral, 1977.
14. Holaday JW y Faden AI. *Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock.* Nature. 275, 450-451, 1978.
15. Jaffe JH. *Analgésicos narcóticos.* En "Bases farmacológicas de la terapéutica". Editado por Goodman LS y Gilman A, pp. 194-225. Interamericana 1974.
16. Laubie M, Schmitt H, Vincent M y Remond G. *Central cardiovascular effects of morphinomimetic peptides in dogs.* European J Pharmacol. 46, 67-71, 1977.
17. Lemaire I, Tseng R y Lemaire S. *Systemic administration of B-endorphin: Potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway.* Proc Natl Acad Sci. 75, 6.240-6.242, 1978.
18. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Dagget WM, Austem WG y Layer MB. *Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man.* N. Eng J Med 281, 1.389-1.393, 1969.
19. Mack E y Egdahl RH. *Adrenal blood flow and corticosteroid secretion in hemorrhagic shock.* Surg Gynecol Obstet. 131, 65-71, 1970.
20. Mains RE, Eipper BA y Ling N. *Common precursor to corticotropins and endorphins.* Proc Natl Acad Sci. 74, 3.014-3.018, 1977.
21. Martin WR. *Naloxone.* Ann Intern Med. 85, 765-768, 1976.
22. Morley JE. *The endocrinology of the opiates and opioid peptides.* Metabolism. 30, 195-209, 1981.
23. Peters WP, Johnson MW, Friedman PA y Mitch WE. *Pressor effect of naloxone in septic shock.* Lancet. 1, 529-532, 1981.
24. Rapoport SI, Klee WA, Pettigrew KD y Ohno K. *Entry of opioid peptides into the central nervous system.* Science. 207, 84-86, 1980.
25. Rossier J, French ED, Rivier C y cols. *Foot-shock induced stress increases B-endorphin levels in blood but not brain.* Nature. 270, 618-620, 1977.
26. Rubin P, Blaschke TF y Guilleminault C. *Effect of naloxone, a specific opioid inhibitor, on blood pressure fall during sleep.* Circulation 63, 117-121, 1981.
27. Snyder SH y Childers SR. *Opiate receptors and opioid peptides.* Ann Rev Neurosci. 2, 35-64, 1979.
28. Swinburn WR y Phelan P. *Response to naloxone in septic shock.* Lancet. 1, 167, 1982.
29. Taborsky GJ, Halter JB y Porte D. *Morphine: dual effects on plasma catecholamines.* Endocrinology. 109, 319-321, 1981.
30. Tiengo M. *Naloxone in irreversible shock.* Lancet. 2, 690, 1980.
31. Van Loon GR, Appel NM y Ho D. *B-Endorphin-induced stimulation of central sympathetic outflow: B-Endorphin increases plasma concentrations of epinephrine, norepinephrine and dopamine in rats.* Endocrinology. 109, 46-53, 1981.
32. Van Vugt DA y Meites J. *Influence of endogenous opiates on anterior pituitary function.* Federation Proc. 39, 2.533-2.538, 1980.
33. Wright DJM, Philips M y Weller MPI. *Naloxone in shock.* Lancet. 2, 1.361, 1980.
34. Yanagida H y Corsen G. *Respiratory distress and beta-endorphin-like immunoreactivity in humans.* Anesthesiology. 55, 515-519, 1981.

## NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF SHOCK. USE OF NALOXONA

### Summary

Naloxone in high dose may be an effective mean to improve circulation in refractory shock when it is administered in continuous intravenous infusion in addition to the other specific intensive measures in shock therapy.

## COLECCION CIENCIAS MEDICAS LIBROS DE MEDICINA NOVEDAD

### TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA TRANSPOSICION COMPLETA DE LAS GRANDES ARTERIAS

Jesús M.<sup>a</sup> Herreros y Ramón Arcas

1982. ISBN 84-313-0731-5 264 págs. 1.900 ptas.

Se presenta una revisión de todas las técnicas quirúrgicas desarrolladas hasta la actualidad y se incluyen numerosos esquemas. Se estudian la Anatomopatología, la Fisiopatología, la evolución natural y el diagnóstico de las Transposiciones. Asimismo, se discuten las diversas técnicas quirúrgicas aplicadas en clínica humana y se presentan dos nuevas: una de corrección fisiológica y otra de corrección anatómica (ambas desarrolladas en la Universidad de Navarra por los propios autores).

Por último se destaca la aplicación del Araldit para la obtención de moldes quirúrgicos en modelo experimental.



**EUNSA**

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A. Plaza de los Sauces, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850\* BARAÑAIN-PAMPLONA