www.medigraphic.org.mx

Revista Mexicana de Anestesiología

TIVA
Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio 2014
pp S275-S283

¿Cómo hacer anestesia total intravenosa en obstetricia?

Dr. Ramón Tomás Martínez-Segura*

* Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

Después del descubrimiento del cloroformo, en 1831, y la demostración de sus efectos anestésicos en humanos, John Snow lo administró a la reina Victoria para el nacimiento del príncipe Leopoldo en 1853, lo que hizo muy popular el método en obstetricia. En esa época también sentaron las bases para la anestesia regional (espinal y epidural continua) que persiste hasta nuestros días, al ofrecer ventajas al binomio madre-feto, lograr una analgesia materna satisfactoria sin alterar el estado de conciencia, con permeabilidad de la vía aérea, reflejos protectores íntegros, disminuir el riesgo de broncoaspiración con pocas repercusiones al neonato y permitir el desarrollo del trabajo de parto o la cesárea y el manejo del dolor posoperatorio.

Hasta 1955 se adopta el término analgesia obstétrica con N_2O por vía inhalatoria para alivio del dolor en el trabajo de parto[1,2]. Cuando se inicia el trabajo de parto, aparece de forma cíclica y progresiva el dolor como una respuesta sistémica al estrés, así como incremento de catecolaminas maternas, cambios en las esferas cardiovascular y respiratoria además de disminución de la perfusión uteroplacentaria causante de acidosis fetal. La analgesia obstétrica es apropiada para el binomio, pero no está libre de riesgos. En situaciones especiales la mujer recibe tratamiento anestésico incluso antes de la concepción: fecundación asistida, procedimientos quirúrgicos no obstétricos, analgesia para control del dolor de parto, cesárea, fórceps, alumbramiento artificial, embarazos de alto riesgo (prematurez, diabetes, preeclampsia, eclampsia y cardiopatías) o para las complicaciones que puedan surgir antes, durante o después del parto (hemorragia, embolia de líquido amniótico, infección) y anestesia en cirugía intrauterina para la corrección de malformaciones fetales. El médico anestesiólogo, como parte integral del equipo, es encargado de la seguridad y bienestar del binomio, por lo que debe poner interés en qué fármacos, cuánto y por qué vía se van a emplear en la embarazada, en su transferencia placentaria y comportamiento en el feto y RN[3]. La ASA creó el concepto «anestesia obstétrica» y desarrolló guías para las actividades anestésicas realizadas para el trabajo de parto, el parto, cesárea, placenta retenida y ligadura de trompas postparto. Al estar contraindicada la anestesia regional en la gestante, la situación se vuelve compleja para el anestesiólogo, como en los casos de hipotensión maternal refractaria, coagulopatía, anticoagulación, bacteremia no tratada o infección en el sitio de punción, presión intracranial aumentada por un tumor, cardiopatía congénita con grados funcionales III-IV o rechazo de la paciente al procedimiento[4]. El uso de fármacos en el embarazo y la lactancia nos obliga a considerar las recomendaciones emitidas por FDA y AAP (Cuadros I y II)[5-7].

Los objetivos del estado anestésico consisten en proporcionar analgesia, hipnosis y parálisis para evitar el movimiento como respuesta al estímulo anestésico-quirúrgico, mantener el equilibrio del medio interno (homeostasis) ofreciendo protección neurovegetativa y reducir la respuesta simpático-adrenérgica que acompaña el proceso inflamatorio secundario al trauma y dolor, así como facilitar la intervención del cirujano. La decisión de emplear anestésicos sistémicos en obstetricia, implica ciertos factores como evaluación preanestésica, edad gestacional, cambios fisiológicos, comorbilidad y sus propiedades físico-químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. La AGB o TIVA es utilizada frecuentemente en situaciones obstétricas críticas[8]. La cesárea emergente o urgente está indicada por causas maternas (deterioro agudo de una enfermedad preexistente, hemorragia masiva o hipovolemia, trauma y paro) y fetales (prolapso de alguna parte fetal, compromiso de la circulación feto placentaria, sufrimiento fetal agudo y lesión fetal).

El sufrimiento fetal es un estado de hipoxia fetal progresiva que causa daño permanente al SNC y los factores precipitantes se clasifican en: maternos prenatales: preeclampsia, hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca, nefropatía,

Este artículo puede ser consultado en versión completa en http://www.medigraphic.com/rma

abuso de drogas, farmacoterapia, prematurez, posmadurez y obesidad; durante el parto: presencia de meconio, problemas con el cordón umbilical, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, trabajo de parto prolongado, ruptura de membranas y mal manejo de oxitócicos y otros: presentación de nalgas, gestación múltiple, antecedente de hipoxia fetal intrauterina[9].

La farmacología perinatal estudia los procesos bioquímicos y fisiológicos que producen los compuestos endógenos y exógenos sobre el desarrollo del ser humano, desde su concepción hasta los primeros 28 días de vida extrauterina. Debemos considerar los cambios fisiológicos del embarazo y el papel de la placenta como membrana de intercambio entre la circulación materna y fetal. Cualquier fármaco o sus metabolitos administrados durante el embarazo pueden tener efectos directos o indirectos sobre el feto y el RN[7]. La gestación es el estado fisiológico que más modifica las funciones vitales, lo que provoca cambios por efecto mecánico del crecimiento uterino que desde la pelvis pasa a ser abdominopélvico, además de cambios hormonales con incremento del metabolismo, consumo de oxígeno, acompañándose de cambios en las esferas cardiovascular, respiratoria, endocrinometabólica,

Cuadro I. Clasificación de los fármacos administrados en el embarazo por la FDA.

Categoría	Definición	Ejemplos
A	ECH, fármacos usados en gran número de mujeres embarazadas y que carecen de riesgo y el daño fetal es remoto.	Multivitamínicos
B	ECA, fármacos usados en número limitado de gestantes y que no han producido alteraciones. Aunque ECH no han demostrado riesgo.	Anestésicos locales, acetaminofén, cafeína, ibuprofeno, naproxen, indometacina, fluoxetina, prednisona, prednisolona, propofol
C	ECA fármacos que por su efecto han causado o pueden causar alteraciones en los procesos reproductivos y son riesgosos para el feto, sin ser de manera directa teratogénicos. Sólo deben prescribirse si los beneficios que se obtienen justifican el riesgo que se corre. Aunque no hay ECH	Opioides* nifedipina , propanolol, ketorolaco, Isofluorano, sumatriptan, gabapentina, enfluorano
D	Son fármacos que provocan un aumento en la incidencia de malformaciones fetales u otro daño permanente en el humano (teratógenos), pero en ciertas circunstancias los beneficios del fármaco superan el riesgo subyacente.	Diacepam, fenoenbarbital, fenitoina, ácido valproico, amitriptilina, imipramina, citotoxicos. Halotano
X	Evidencia positiva de riesgo fetal. Fármacos contraindicados de forma absoluta	Ergotamina, isotetrionina, cumarinicos N_2O

ECH: Estudios controlados en humanos; ECA: Estudios controlados en animales. *Los opioides usados en forma crónica son categoría D.

Cuadro II. Clasificación de la AAP para la administración de fármacos durante la lactancia.

Categoría	Definición	Ejemplos
1	Fármacos que no deben ser utilizados durante la lactancia. Hay fuerte evidencia de efectos adversos fetales de la ingestión materna.	Ergotamina
2	Efectos en humanos desconocidos, pero se sugiere precaución.	Amitriptilina, fluoxteina, benzodiacepinas.
3	Fármacos compatibles con la lactancia.	Anticonvulsivantes β-bloqueadores, opioides, ketorolaco, naproxen, cafeína ibuprofeno, indometacina, y anestésicos locales.

www.medigraphic.org.mx

osteomuscular, gastrointestinal, hematológica, hepática y renal para satisfacer las necesidades del feto en desarrollo y preparar a la madre para el parto y la lactancia. El VSC se incrementa 40% (50% volumen plasmático y 20% masa eritrocitaria). El GC aumenta 30-50% como consecuencia del 15% de incremento en FC y volumen latido 30%, con disminución del 15% en la RV periférica y una mayor diferencial en la PAS. El FSU se incrementa hasta 500-700 mL /min (la placenta recibe 80% y el miometrio 20%). Al final de la gestación entre 10-20% del GC materno se destina al FSU. Por lo tanto, si consideramos que el FS cerebral en la mujer representa 15% del GC que no cambia durante el embarazo, es fácil inferir que cualquier fármaco aplicado a la madre alcanzará en corto tiempo el SNC y la placenta, quedando así disponible para ser transferido al feto[7].

La placenta tiene estructura y función compleja; pesa 500 g y recibe 700 mL FSUP, teniendo una superficie de contacto de $10m^2$. Formada por tejido trofoblástico, estroma de las vellosidades coriónicas y endotelio de los capilares sanguíneos, cuya red capilar dactiliforme no permite la mezcla sanguínea fetal y materna, pero sí la actividad metabólica, endócrina, permitiendo el intercambio de gases y sustancias (fármacos, bacterias, virus) para cubrir las necesidades de respiración y excreción. La mayor permeabilidad placentaria a los fármacos se relacionada con su peso molecular < 500 Daltons, escasa unión a proteínas, alta liposolubilidad y bajo grado de ionización. La transferencia placentaria está regida por la ley de Fick, donde Q = cantidad de sustancia perfundida, K = constante de difusión o permeabilidad de la sustancia, S = área de intercambio, Cm = concentración materna, Cf = concentración fetal, y E = espesor de la membrana[7,10].

Debido a su importancia haremos énfasis en algunos de ellos:

1) Ionización y gradiente de pH transplacentario: el pH fetal es menor que el materno; aquéllos favorecen la captura iónica de fármacos bases débiles en el lado fetal. Una sustancia básica está más ionizada en el plasma fetal y una ácida en el plasma materno. La fracción no ionizada es la que atraviesa la placenta, los compuestos ácidos se encontrarán en mayor cantidad en plasma materno y los compuestos básicos en el plasma fetal. Además, la unión a las proteínas sanguíneas y tisulares es muy inferior en el feto, lo que explica el aumento de la fracción libre que debería fijarse a los tejidos. Cuando se incrementa la concentración del fármaco en la sangre materna, también se eleva en paralelo la proporción libre transferible.
2) El FSUP: muestra un marcado efecto sobre las sustancias altamente difusibles a través de la placenta, al disminuir el gradiente de concentración, resultado de la transferencia; cuando aumenta el FSUP el cociente F/M puede disminuir, pero la tasa de transferencia puede aumentar hasta que el aclaramiento de la sustancia materna sea completo y cuando disminuye el FSUP el impacto sobre la tasa de transferencia placentaria es menor, a menos que las reservas en plasma materno de la sustancia están significativamente depletadas por el intercambio placentario. El FSU alcanza 700 mL /min. [FSU = (Pau-PvU/) Rvu].
3) Permeabilidad placentaria (constante de difusión): se mide en mL/min y depende primordialmente del peso molecular, liposolubilidad y carga eléctrica (gases respiratorios y anestésicos atraviesan la placenta fácilmente).
4) La unión a proteínas plasmáticas: es importante debido a que sólo la fracción libre del fármaco se distribuye por la sangre a los tejidos alcanzando los sitios de acción y puede eliminarse; por lo tanto, sustancias con alta afinidad proteica tienen una baja concentración libre en plasma disponible para su transferencia placentaria, los niveles de albúmina fetal son mayores que los maternos (lo contrario con la α-1glucoproteína ácida). Los ácidos débiles (diacepam) se unen fuertemente a la albúmina, cociente feto/madre > 1 la albúmina disminuye en el período neonatal, lo que aumenta la fracción libre. Las bases débiles (alfentanil y bupivacaína) se unen fuertemente α-1glucoproteína ácida. Después de que el fármaco libre se une a las proteínas plasmáticas y tisulares fetales de acuerdo con sus características FQ, las sustancias con alta afinidad proteica tienen una baja concentración libre en plasma disponible para su transferencia placentaria. Mientras la función de la placenta y el cordón umbilical continúen unidos, el feto las utiliza para regresar a la madre mucho del fármaco que se encuentra libre y no ionizado, por lo que sólo una pequeña parte de la concentración que ingresó de la madre permanece en él (10-20%), lo que, aunado a la inmadurez fetal (SNC, cardiovascular, respiratoria, hepática y renal), los efectos de los anestésicos empleados en la madre pueden determinar que el neonato requiera apoyo ventilatorio y hemodinámico transitorio, a pesar de su gran VD. El neonato humano puede realizar numerosas reacciones enzimáticas y sólo presenta carencias en algunas vías metabólicas por inmadurez, incrementando las VMD y redistribución de los fármacos prolongando sus efectos. En el RN la función renal está mermada (filtración glomerular, secreción y reabsorción tubulares) y, por consiguiente, su CL con aumento de la VME de determinados fármacos. Por otro lado, la asfixia, la hipotermia y la prematurez son factores que contribuyen a reducir el metabolismo de los fármacos. Por fortuna, el feto dispone de mecanismos que protegen de modo provisional su cerebro contra los fármacos administrados a la madre, como el cortocircuito (*shunt*) hepático inicial de una parte del flujo sanguíneo umbilical, la dilución de los fármacos antes de que lleguen al cerebro y las derivaciones sanguíneas[7].

www.medigraphic.org.mx

La valoración clínica de la transferencia placentaria corresponde al cociente feto/materno (F/M) que compara la concentración del fármaco en la vena umbilical y la arteria materna de interés para el anestesiólogo y neonatólogo en los siguientes intervalos: inducción anestésica y nacimiento más que incisión uterina y nacimiento. Índice de captación tisular del fármaco: índice < 1 señala captación tisular activa; índice > 1 señala captación tisular finalizada y eliminación retrógrada del fármaco hacia el compartimiento materno; índice = 1 señala que ha alcanzado el equilibrio entre los diferentes compartimientos[7,11]. Ningún agente anestésico se ha probado que sea teratogénico exceptuando el N_2O los primeros 60 días de gestación. Los efectos observados en neonato pueden ser variables: a) directos: la acción directa de la misma sustancia sobre el feto, después de atravesar la placenta. Puede afectar el desarrollo fetal, la fisiología, la adaptación al parto o cesárea, las capacidades cognitivas y conductuales tras el nacimiento; b) Indirectos: ejercen su acción por alteración de la fisiología materna que puede afectar el estado fisiológico del feto[7,12]. No existe fármaco anestésico ideal, por lo que debemos poner énfasis en la dosis administrada a la madre, cuánto de este fármaco cruzó la placenta, alcanzó la circulación fetal y la duración de la exposición al fármaco, ya que una exposición materna leve (por ejemplo un bolo IV de propofol). La dosis fetal está determinada por la transferencia placentaria; si la sustancia se transfiere lentamente, lo más probable es que tenga poco efecto sobre el feto. Si la sustancia es fácilmente difusible tiene mucho menos efecto sobre el feto que la madre, puesto que el feto representa un compartimiento que se equilibra lentamente. Mientras que una exposición materna prolongada (por ejemplo, 6 minutos después de la inducción inhalatoria o sólo mantenimiento de la AGB con sevofluorano) a una sustancia muy disufible nos lleva a una exposición fetal similar a la materna, mientras que a una sustancia que atraviesa lentamente la placenta tiende a hacer persistir el gradiente transplacentario y, aunque exista una rápida excreción de esta sustancia polar por los riñones fetales, ésta se acumula en el líquido amniótico y el feto cuando traga vuelve a introducirlo en su organismo, por lo que la madre a través de la placenta es el principal órgano destoxificador del feto y depende absolutamente del FS materno para poder lograrlo[7,13-15].

Los principales factores que pueden alterar la farmacocinética son: los cambios en los sistemas cardiovascular y respiratorio, el aumento del tejido adiposo y el descenso de las proteínas plasmáticas. El aumento del GC y de la ventilación minuto acelera la captación y la eliminación de los agentes administrados por vía pulmonar. El VD se encuentra alterando primordialmente como reflejo del incremento del GC (50%), del VSC (8 litros agua total, V1 mayor) e incremento de grasa (más de 4 kg, mayor V3) incrementando el VD para la mayoría de los fármacos anestésicos empleados, especialmente los altamente lipofílicos. La disminución de las proteínas plasmáticas y tisulares favorece una mayor fracción libre difusible de fármaco, mientras que el CL sistémico y la VME se mantienen sin cambios o pueden aumentar en forma independiente, principalmente para fármacos altamente lipofílicos. La función excretora renal se mantiene por incremento en la velocidad de la filtración glomerular. En los embarazos patológicos con hipoalbuminemia marcada o síndrome inflamatorios los niveles de α-1glucoproteína ácida son mayores, condición que incrementa la fracción libre de los fármacos ácidos débiles. También debemos considerar la mayor sensibilidad de la paciente embarazada a los agentes anestésicos en general, por diversos factores como aumento de β-endorfinas, incremento de la actividad serotoninérgica y dopaminérgica (modulación inhibitoria en la nocicepción), más el efecto depresor directo de la progesterona sobre el SNC, reduciendo los requerimientos de anestésicos[7,10,16,17].

¿Qué método anestésico podemos utilizar? La anestesia general es utilizada cada día con menor frecuencia, sin embargo, es administrada en pacientes obstétricas en situaciones críticas en donde hay contraindicación para emplear anestesia neuroaxial, a pesar de sus riesgos inherentes (intubación difícil y broncoaspiración). El monitoreo debe encaminarse a la vigilancia materna (ventilación, hemodinamia) y la perfusión placentaria, ya que este parámetro influye en las condiciones del feto (FCF)[18]. La base esencial para diseñar un régimen adecuado de AGB o TIVA es el conocimiento de los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos empleados, lo cual incrementa la probabilidad de lograr el efecto terapéutico deseado, con los mínimos efectos secundarios. Los anestésicos generales administrados por vía inhaladora, debido a su alta liposolubilidad y bajo peso molecular, atraviesan con rapidez la placenta hacia el feto con la misma biodisponibilidad del fármaco en el binomio. La acción de los halogenados sobre el feto es deletérea cuando hay un intervalo prolongado de tiempo entre la inducción y el nacimiento, lo cual provoca bajos valores de Apgar en el recién nacido (isofluorano, enfluorano, halotano, categoría C de la FDA; N_2O contraindicado)[19]. Por el mayor tiempo que requiere la inducción inhalatoria y elevado riesgo de broncoaspiración comparada con la intravenosa, y su biodisponibilidad del fármaco similar en el binomio es preferible la inducción intravenosa en la cesárea de urgencia o emergencia previa maniobra de Sellick previa a la instrumentación de la vía aérea para reducir el riesgo de broncoaspiración. Otro reto en la paciente embarazada es la dificultad en el manejo de la vía aérea y la intubación por cambios anatomofisiológicos propios del embarazo se evidenciaron por Bhavani-Shankar y colaboradores al evaluar la escala de Mallampati modificada por Samsoon, ya que se hizo un seguimiento de 61 mujeres gestantes valoradas a la semanas duodécima y trigésima cuarta, incrementando la escala a clase 4 en 34% de las pacientes, destacando su importancia. Considerando

www.medigraphic.org.mx

que la gestación aumenta el consumo de oxígeno materno, situación que predispone a una hipoxemia rápida debido a una baja reserva pulmonar, con el consecuente riesgo de lesión cerebral secundaria. En la paciente obstétrica la incidencia de intubación fallida es de 0.3% y se asocia con situaciones de emergencia[20].

Farmacología aplicada al binomio F/M durante la inducción de AGB o TIVA: considerando un modelo hipotético tricompartamental con modelo de efecto, en la paciente obstétrica los productos de la concepción (placenta y feto) forman parte del compartimiento central materno (V1) que corresponden a tejidos muy irrigados y se relacionan directamente con la vida media de distribución rápida (primeros minutos tras el bolo intravenoso), de los fármacos anestésicos para la inducción de anestesia general para cesárea: preoxigenación con O_2 suplementario con FiO_2-100% por 4 minutos, mantener PAM superior a 70 mmHg y evitar la compresión aortocava en posición supina. Iniciar con el bolo IV de analgésico opioide (fentanyl), seguidos de hipnótico (propofol) y bloqueador neuromuscular (rocuronio), conociendo el perfil farmacocinético de cada fármaco empleado (ventana terapéutica, VD, VDep, ke0, t1/2ke0, ttpeak, VMD rápida y lenta, CL, VME cuando los fármacos son empleados en bolo y VMSC cuando los fármacos son perfundidos) que nos muestran de forma hipotética cómo se equilibran las drogas desde el plasma (Cp en V1) hasta el sitio de acción (Ce en Biofase o Ve) para lograr las concentraciones del fármaco adecuadas para el estado anestésico, hasta su eliminación sobre el tiempo, previo a instrumentar la vía aérea y permitir que el obstetra incida en la piel hasta el útero, extraiga al producto, pinze y corte el cordón umbilical, que por lo regular y en manos hábiles este intervalo alcanza cerca de 3 a 5 minutos. Este es el período de tiempo de mayor interés para anestesiólogo, obstetra y neonatólogo (tiempo entre la inducción anestésica y el nacimiento); tiempo en el cual siguiendo la cinética del bolo IV, las Cp maternas presentan un ascenso rápido y decremento lineal en relación con el tiempo transcurrido (conforme la droga se distribuye por los compartimientos de mayor a menor flujo sanguíneo [V1 > V2 > V3]) y, paradójicamente un retraso en el ascenso gradual en la Ce materna, alcanzando posteriormente un aparente seudoequilibrio (histéresis Cp = Ce) y con un pico en Ce transitorio, con mejor efecto clínico y posterior decaimiento por distribución y eliminación de los fármacos y, por lo tanto, los efectos en la madre como en el neonato. Los aspectos fisicoquímicos y los perfiles farmacocinéticos de los fármacos anestésicos administrados a la madre, no son con exactitud iguales a los del feto una vez separado de la placenta, ya que ésta es también un órgano importante de metabolismo. Las Cp fetales de la mayoría de los fármacos anestésicos tras el bolo intravenoso materno son bajas; éstas dependen en lo primordial del GC materno, FSUP, el porcentaje de unión proteica, gradiente de pH materno-fetal, dosis y tiempo de exposición. El neonato recibe alrededor de 10-25% de la dosis administrada a la madre, ya que una parte del fármaco es atrapado por la unión proteica en el plasma fetal, lo que aunado a un incremento del Vd secundario a la mayor cantidad de agua, diluye el fármaco que junto a la fijación proteica fetal, dando como resultado que sólo una pequeña parte libre y no ionizada del fármaco sea la que alcance el SNC fetal, con un pequeño y transitorio incremento en la Cp y Ce fetales, con un posterior decremento lineal de las mismas conforme transcurra el tiempo desde la inducción. En conjunto, estos fenómenos farmacocinéticos y fármacodinámicos explican por qué posterior al nacimiento la mayoría de los recién nacidos muestran escasos efectos anestésicos residuales, que por lo general el pediatra resuelve sin problemas; sin embargo, esta situación no se cumple cuando: la inducción anestésica es realizada por vía inhalatoria; han trascurrido más de 5 minutos desde la inducción anestésica y se están administrando dosis de fármacos para el mantenimiento de la anestesia; cuando con independencia de la causa, el feto se encuentra cursando con acidosis e hipoxemia previamente a la cesárea, situación que no tiene relación con la técnica anestésica empleada. El mantenimiento de la anestesia general ya sea balanceada o intravenosa por lo regular transcurre sin contratiempos y los requerimientos son similares a otros pacientes[7,12,21]. Debemos considerar las interacciones de los agentes, hipnosedantes, halogenados, analgésicos opioides y bloqueadores neuromusculares que por lo regular se administran en combinación para lograr un estado anestésico adecuado con un efecto óptimo, alcanzando así, una concentración terapéutica eficaz, de acuerdo con la intensidad del estímulo nocivo que enfrenta cada paciente en particular, ya que de no cumplirse estos objetivos pueden presentarse efectos adversos[22-24].

Los analgésicos opioides son agentes de relativa seguridad para ser usados en forma aislada durante el embarazo, siendo clasificados por la FDA como categoría C. Por mucho tiempo se evitó su empleo en la paciente obstétrica, hasta los estudios de Craft, quien identificó las concentraciones maternas y fetales después de la administración de distintas dosis de fentanyl, mostrando que produce analgesia adecuada en la anestesia general con mínima repercusión fetal, además de que cuenta con antagonistas directos (naloxona, nalmefene)[25].

Fentanyl IV para el trabajo de parto 50-100 mg bolo, inicia su efecto 3-5 minutos después, con una duración menor a una hora (ausencia de metabolitos activos y baja actividad emética.); atraviesa con velocidad la placenta y pasa al feto en 5 minutos, sin causar efectos colaterales mayores (depresión cardiovascular materna o riesgo de alteraciones en el FSU), sólo sedación discreta, sin alterar la ventilación, siempre y cuando los niveles en sangre umbilical no excedan 0.004 mg/mL; puede disminuir la variabilidad de la FCF por 30 minutos, sin causar depresión respiratoria neonatal importante; 100 µg IM produce su efecto entre 7 y 8 minutos[26-28].

www.medigraphic.org.mx

Alfentanil 30 mg/kg IV, (relación F/M de 0.31) fuertemente unido a proteínas ácidas y VME breve, el fármaco libre cruza con rapidez la placenta, alcanzando Cp más altas en el feto por sus niveles menores de a-1glicoproteína ácida, principal sitio de unión de los fármacos básicos. Proporciona analgesia en la primera etapa del trabajo de parto, pero en la segunda requiere de dosis de rescate, prolongando sus efectos por acumulación debido a su metabolismo hepático exclusivo, requiere naloxona al RN y estrecha vigilancia las siguientes 12 horas[29]. Rout comparó fentanyl 2.5 mg/kg y alfentanil 10 mg/kg para reducir la respuesta hipertensiva durante la inducción anestésica para cesárea en 40 pacientes con hipertensión severa inducida por el embarazo, mostraron un tiempo promedio desde la inducción-nacimiento de 13.5 minutos y 90 segundos de incisión uterina-nacimiento; la mayoría de RN en ambos grupos mostró un tiempo prolongado (promedio 3-5 minutos) para alcanzar la ventilación sostenida, sin reportar el requirimiento de naloxona. El intervalo inducción-nacimiento es muy prolongado (dependiendo de la habilidad quirúrgica); desafortunadamente no se consideraron las interacciones y los efectos propios de todos los fármacos utilizados para el mantenimiento de la anestesia general (anestésicos inhalados, N_2O, FiO_2, bloqueadores neuromusculares además de los opioides unciales); estos últimos con repercusiones importantes sobre el feto tras más de diez minutos de inhalación materna. Por lo tanto, no evalúa de forma adecuada los efectos directos de opioides, sin olvidar que los fármacos en estudio tienen perfiles fisicoquímicos y farmacocinéticos distintos (porcentaje, unión proteica, ke0, etcétera), considerando que 13.5 minutos después del bolo IV, su Cp muestra un rápido decaimiento por los procesos de distribución intercompartimental y sus efectos deben ser pobres para ese intervalo de tiempo transcurrido[29]. Considerando la experiencia profesional (mayor de 20 años) de un servidor, recomiendo administrar fentanyl 3 mg/kg (peso ideal) IV a pacientes que ameritan anestesia general para cesárea, previamente desnitrogenización con O_2-100%, seguidos de propofol 2mg/kg y rocuronio 0.6mg/kg, logrando analgesia adecuada para instrumentar la vía aérea y tolerar el inicio del procedimiento quirúrgico, con mínimos cambios hemodinámicos y sin puntuaciones de Apgar bajas, ni de efectos depresores respiratorios en el recién nacido; siempre y cuando el intervalo de tiempo inducción-nacimiento no sea mayor a 6 minutos; sin embargo, se recomienda precaución y reanimación inmediata cuando se trata de fetos pretérmino o con acidosis previa[7]. Cuando se agrega fentanyl a los anestésicos locales vía epidural o espinal mejora la calidad de la analgesia, sin producir alteración en la conducta neurológica neonatal[30]. Sufentanil el más potente de los opioides, no tiene mucha aceptación administrado vía intravenosa para analgesia sistémica durante el trabajo de parto o la cesárea debido a que por su perfil farmacocinético, su efecto es intenso y duradero en el binomio comparado con otros opioides, por lo que su empleo actual en este escenario es sólo por vía epidural e intratecal[31,32]. Remifentanil posee características únicas que lo hacen distinto, disponible sólo para vía intravenosa (polvo blanco liofilizado 2 y 5 mg que contiene glicina, neurotóxica) contraindicado vía epidural o espinal. Derivado 4-anilil-dopiperidínico del fentanyl, enlace éster al ácido propanoico; al incorporar el grupo metil éster al anillo piperidina es susceptible de inactivación rápida por esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, con semivida terminal ultracorta (nueve minutos), dos metabolitos con baja afinidad al receptor opioide, sin trascendencia clínica. El 16-18% de su metabolismo total se realiza en tejido muscular, cerebro, pulmón, hígado, riñones e intestino; al hígado y riñones corresponde 0-3%, de manera que los trastornos en este nivel no afectan su eliminación[33]. Después del bolo IV remifentanil, por sus propiedades físico-químicas (70%,UP α1-glicoproteina ácida) y su perfil farmacocinético lineal dosis dependiente, se observa un descenso muy rápido en la Cp y un rápido equilibrio con el sitio de acción gracias a su modelo cinético (ke0 alto, VD pequeño, V1 de 5-7 L/kg), por lo que se equilibra primero con el cerebro y tiene menor retardo de acción; su tiempo de efecto pico es corto (1.2 a 1.5 minutos), por lo que no se recomienda en bolo (posibilidad de tórax leñoso), sólo en perfusión escalonada, alcanzando en poco tiempo su efecto para brindar analgesia potente gracias a su acción predecible y facilidad de titulación[34]. Su tiempo de permanencia en el receptor es muy breve por su ke0 alto (rápido inicio de acción) que, junto con su aclaramiento elevado (40-60 mL /kg/min), otorga efecto breve y VMSC corta (4 minutos) que no depende de la duración de la infusión, es decir, no se acumula aún en perfusiones prolongadas para analgesia obstétrica sistémica[35,36,56]. Sin alterar la adaptación neonatal, aunque su paso trasplacentario es del 80%, la placenta y el feto metabolizan la droga en 50%, por lo que el efecto neonatal es escaso[35,37]. Con *scores* de Apgar satisfactorios al primer y quinto minuto utilizado en analgesia durante el trabajo de parto o cesárea, independientemente del tiempo de perfusión[36,38,39]. Aún no hay estudios disponibles sobre teratogenia; se considera categoría C de la FDA. No tiene metabolitos activos en la leche materna[39,40]. Remifentanil que logra un rápido inicio y término de acción debido a que cuenta con un ke0 alto y un VD bajo, alcanzando su equilibrio en pocos minutos no en bolo, sino en perfusión de 0.04-0.16 mg/kg/min (2-4 ng/mL) para analgesia obstétrica sistémica o tasa de perfusión 0.2-0.28 mg/kg/min (Cp diana 5-7 ng/mL) para intubación traqueal y cesárea urgente[41,42]. Remifentanil es el ideal por su escasa acumulación, incluyendo neonatos inmaduros[43]. La administración de opioides en el período periparto tiene el riesgo de posible depresión respiratoria neonatal; titular sus concentraciones en forma adecuada y contar con personal entrenado para la atención neonatal constituyen un problema menor[44]. Remifentanil,

www.medigraphic.org.mx

como parte de una técnica de anestesia general basada en opiáceos es recomendada, por su mínima acción depresora cardiovascular, además de proporcionar excelente analgesia en escenarios obstétricos críticos (cesáreas urgentes), se ha empleado con éxito en pacientes con enfermedad mixta de la válvula mitral, coartación aórtica, asma, preclampsia severa, eclampsia y tumores intracraneales con claro compromiso de la función cardíaca (insuficiencia cardíaca y arritmias) y cerebral[15,36,46]. El manejo anestésico debe evitar el incremento agudo del tono simpático como respuesta hipertensiva a la laringoscopía y la intubación, secundario al estrés quirúrgico y prevenir el incremento de la PIC. La anestesia general con remifentanil está asociada con estabilidad hemodinámica materna sin depresión respiratoria significativa en el neonato e inmediata extubación postoperatoria sin incidencias[44,45,47].

Los hipnosedantes cruzan la placenta y pueden deprimir al feto. No existe fármaco ideal; este grupo de fármacos no provoca analgesia *per se*, excepto ketamina, por lo que deben acompañarse de analgésicos opioides para la inducción anestésica.

Tiopental, utilizado desde 1950; sus propiedades fisicoquímicos (UP 75-85%, altamente liposoluble) y perfil farmacocinético (ke0 alto, con rápido equilibrio a sitio efector, VME) se reducen por aumento del V1, y VD en el embarazo; su metabolismo exclusivo hepático, que retarda su eliminación dependiente de la actividad enzimáticas microsomal (Cl lento 3 mL/kg/min y alta sensibilidad a la acumulación) contraindican su perfusión. Tiopental, tras el bolo atraviesa con rapidez la placenta, equilibrando las Cp F/M con cualquier dosis e intervalo entre su inyección, mostrando un pico en la Cp fetal a los 1.5-3 minutos y descenso rápido en 6-8 minutos. Su relación F/M es de 0.41-1. Dosis de 4 mg/kg no afectan al feto. Son categoría D de la FDA[7,48,49].

Benzodiazepínicos: midazolam 0.075 mg/kg ofrece ventajas para reducir la ansiedad del trabajo de parto. La amnesia anterógrada es controversial y preferencial (algunas pacientes prefieren conservar la memoria durante el nacimiento de su hijo); midazolam carece de los efectos neonatales que se observan con diacepam y se depura más rápido. Diacepam cruza con facilidad la placenta y produce hipotonía, hipotermia, alteraciones en la FCF y tiene en el feto una VME mayor que en la madre; sus amortiguadores, benzoato de sodio y ácido benzoico, desacoplan los complejos albuminabilirrubina e incrementan los niveles de bilirrubina libre, que en el RN prematuro aumentan la incidencia de kernicterus; en la actualidad está en desuso[7,50,51].

Ketamina, anestésico disociativo utilizado para sedación sistémica y analgesia suplementaria IV incluso en analgesia regional incompleta (0.25 mg/kg); 0.5 mg/kg no tiene efectos disociativos y no requiere combinarse con benzodiacepinas. Constituye una buena elección en pacientes embarazadas hipovolémicas por sangrado agudo periparto o en mujeres asmáticas[52]. Cruza rápidamente la placenta pero no induce depresión neonatal importante si se emplea una dosis inferior a 1 mg/kg; dosis mayores se relacionan con calificación de Apgar baja e hipertonía neonatal. A pesar de ser menos liposoluble que el tiopental, la relación entre las concentraciones F/M puede ser 1.26 después de 2 minutos posterior al bolo de 2 mg/kg[53]. En animales de experimentación, es capaz de inducir malformaciones congénitas si se administra en las primeras etapas del desarrollo embrionario, y en fetos de *Macacus rhesus* se asocia con muerte celular apoptótica (neurotoxicidad), aunque las dosis utilizadas en el estudio no se pueden extrapolar fácilmente a los seres humanos; se debe utilizar con precaución y es considerada categoría C de la FDA[54].

Etomidato, es un hipnótico potente de acción corta, derivado imidazólico con dosis de 0.2-0.3 mg/kg para la inducción, en la paciente obstétrica para cesárea electiva alcanzando una relación F/M de 0.5-0.76, con estabilidad hemodinámica satisfactoria, pero tiene muchos efectos secundarios que limitan su uso como dolor en el sitio de inyección, flebitis, movimientos excitatorios, náusea y vómito en el postoperatorio. Otra desventaja es la inhibición transitoria de la esteroidogénesis por 4-8 horas, aun con dosis únicas. No existen reportes asociados con el desarrollo de malformaciones fetales humanas y muerte embrionaria fetal en ratas a dosis altas; es categoría C de la FDA[55,56].

Propofol, utilizado para cesárea electiva desde 1989[57]. Por sus propiedades físico-químicas y farmacocinéticas como UP 96%, es altamente liposoluble, ke0 menor que tiopental, VD de efecto pico mayor y Cl alto 30 mL/kg/min, que lo hacen un hipnótico de acción rápida y duración breve, gracias a su tiempo de efecto pico mayor al minuto; una semivida de equilibrio entre plasma y biofase menor de tres minutos, y una VMSC baja, reducen su acumulación incluso después de perfusiones[7,58]. La inducción con 2.5 mg/kg IV produce pérdida de la conciencia dependiendo de la velocidad con la que se administra el bolo, atraviesa la placenta en 70%, alcanza una relación F/M de 0.5 a 0.7, la cual puede aumentar a 0.76 si la anestesia se mantiene con una perfusión de 5 mg/kg/h[59,60]. Sus efectos hemodinámicos son dependientes de la dosis y la velocidad de administración, principalmente, la disminución de las RVP y PAM 30% puede atenuarse cuando se administra en forma lenta y carga hídrica previa. Contraindicado en pacientes hipovolémicos. Provoca bradicardia, asociado con opioides potentes y succinilcolina. Como inductor, actualmente es el fármaco intravenoso más usado en técnicas balanceadas o intravenosas, sin efectos en la contractilidad uterina (hemorragia), atenúa la respuesta cardiovascular a la laringoscopía e intubación, pues recientemente se determinó su papel como modulador del dolor y antihiperalgesia contrario a tiopental que provoca hiperalgesia, adecuado control hemodinámico; disminución

www.medigraphic.org.mx

de la contaminación por polución en quirófano al no utilizar anestésicos inhalados[7,61]. La Cp hipnótica (1.6-4 mg/mL) o sedante (0.5-1.5 mg/mL) de propofol depende del estímulo quirúrgico y coadministración de opioides[26] pero oscila entre 1.2-2.5 mg/kg al bolo con mínimas repercusiones sobre el neonato, alcanzando una Cp 3-6 mg/mL, mientras que los rangos de perfusión para el mantenimiento en TIVA manual varían 60-300 mg/kg/min (Cp 2-10 mg/mL) y de 30-90 mg/kg/min (Cp 1-3 mg/mL) para sedación. El despertar materno y los índices de comportamiento neonatal son rápidos, por lo que la recuperación de la conciencia es rápida, con baja incidencia de náusea y vómito. Se han observado cantidades mínimas de propofol en leche materna; no hay reportes que se asocien con el propofol con malformaciones fetales, por lo que es categoría B de la FDA. Es utilizado con amplitud para punción de ovocitos en fertilización *in vitro*, no causa efectos colaterales en la tasa de fertilización, de división y embarazo. Autorizado por la FDA como agente hipnótico para cirugía durante la gestación[7,62]. Propofol es el fármaco que más se ha estudiado, con un desarrollo extraordinario en la modelación farmacocinética y farmacodinámica aplicada a los agentes anestésicos, especialmente los utilizados en TIVA, con el desarrollo dispositivos de administración asistidos por computadora (TCI) para mayor precisión y seguridad de los pacientes[63]. Al momento no se han desarrollado modelos TCI de fármacos anestésicos para pacientes gestantes, por las consideraciones éticas (binomio feto-madre) y dificultades técnicas (múltiples muestras sanguíneas arteriales y venosas al binomio); en la práctica personal utilizamos TIVA manual y, ocasionalmente, TCI modo plasma para propofol con la Greasby 3500 (modelo de Marsh) haciendo un ajuste al peso corregido antes del embarazo, ya que este modelo no considera la talla como covariante, considerando el incremento en los compartimientos V1 y V3; pero no en el Ve o V4; iniciando TCI plasma de propofol con dianas de 2-4 mg/mL en forma escalonada, aunado a bolo de fentanyl 4 mg/kg o remifentanil TCI con modelo de Minto o TIVA manual con perfusión de remifentanil 0.2 mg/kg/min para analgesia materna adecuada y parálisis con rocuronio 0.6 mg/kg que por ser menos liposoluble cruza escasamente la placenta sin repercusiones clínicas en el RN además de contar con un antagonista (sugamadex). En los pocos casos realizados hasta ahora observamos resultados adecuados para el binomio. El procedimiento se favorece si se monitoriza la hipnosis con BIS, entropía, facilitando su titulación y evitando el despertar intraoperatorio. El uso de simuladores, como Rugloop, Tivatrainer, entre otros, es muy útil para guiar la TIVA manual que es la más utilizada en este escenario y, desafortunadamente, menos precisa[65]. Continúa siendo un terreno aún poco explorado la TIVA en la mujer gestante, a pesar de que cada vez hay más pacientes que se someten a esta técnica anestésica en situaciones críticas. Probablemente, en un futuro se logre demostrar los beneficios de la TIVA-TCI guiada por sitio efector, alcanzando los objetivos del estado anestésico, con mínimos efectos secundarios, con una alta precisión y seguridad para los pacientes, como se ha logrado en otros escenarios[66].

REFERENCIAS

1. Royce HC. Choise of methods for conduction anesthesia in obstetrics. Anesthesia and Analgesia. 1950.
2. Cheeley L. Nitrous oxide, trichlorethylene, and ether: A balanced anesthesia in obstetrics anesthesia and analgesia. 1955.
3. Warltier DC. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. Anesthesiology. 2005;102:663-671.
4. Hawkins J, Arens J, Bucklin B, et al. Practice guidelines for obstetric anesthesia. Anesthesiology. 2007;106:843-63.
5. Rathmell J, et al. Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation. Anesth Analg. 1997;85:1074-87.
6. Niebyl J. Nonanesthetic drug during pregnancy and lactation. In: Chestnut DH (ed.). Obstetric Anesthesia. Principles and Practice. St Louis Mo: Mosby-Year Book Inc; 1994: 229-243.
7. Martinez Segura RT, Delgado Cortés R. Farmacología Perinatal. En: Canto AL, Higgins LF. Anestesia Obstétrica. 2a edición. Manual Moderno; 2008: p. 21-44.
8. Douglas JM. Fisiología y farmacología perinatales. En: Norris MC Anestesia Obstétrica. 2a Ed. México: McGraw Hill Interamericana; 1999: 121-142.
9. Haberer JP, Diemunsch P. Anesthésie obstétricale. París, Francia: Encycl Med Chir. Elsavier Anestesia Réanimation; 2000: 536-595.
10. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinetic. 2004;43:487-514.
11. Yentis S, May A, Malhotra S. Analgesia, anaesthesia and pregnancy. 2da ed. UK: Ed. Cambridge University Press; 2007.
12. Althaus J, Wax J. Analgesia and anesthesia in labor. Obstet Gynecol Clin N Am. 2005:32;231-244.
13. Zacny JP. Assesing that behavioral effects and abuse potential of propofol bolus injections in healthy volunteers. Drug Alcohol Dep. 1991;32:45-57.
14. Martínez SRT, Alonso ZFA. Técnicas anestésicas en cirugía ambulatoria. Clínicas Mexicanas de Anestesiología. 2006;2:49-80.
15. Manullang TR, Chun KEgan TD. The Use of remifentanil in general anesthesia for cesarean section in a parturient with recurrent aortic coarctation. Can J Anaesth. 2000;47:454-459.
16. Chauvin M. Factores de variación farmacocinética. EMCAR. 2003;36:1-10.
17. Anderson G. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics. Clin Pharmacokinetic. 2005;44:989-1008.
18. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, et al. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2009;18:33-37.
19. Baden J, Rice S. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In: Miller R (ed.). Anesthesia. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 147-173.
20. Bhavani-Shankar K, Chandrasekhar S, et al. Airway changes during labor and delivery. Anesthesiology. 2008;108:357-362.
21. Allegaert K, Velde van M, Anker van den J. Neonatal clinical pharmacology. Pediatric Anesthesia. 2014;24:30-38.

www.medigraphic.org.mx

22. King H, Ashley S, Brathwaute D, et al. Adequacy of general anesthesia for cesarean section. Anesth Analg. 1993;77:84-88.
23. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. Obstetric Anesthesiology. 2009; 109:886-890.
24. Milon D, Benhamou D. For safe drug administration and monitoring of the mother and neonate, we must know how pregnancy alters physiology, and the factors that affect placental transfer. Clin Pharmacokinetic. 1995;28:235-269.
25. Craft JB, et al. Placental passage and uterine effects of fentanyl. Anesth Analg. 1983;62:894-898.
26. Rayburn W et al. Fentanyl citrate analgesia during labor. Am J Obstet Gynecol. 1989;161:202.
27. Campbell DC. Parenteral opioids for labor analgesia. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2003;46:616-622.
28. Rosaeg OP, et al. Maternal and fetal effects of intravenouos patient-controlled fentanyl analgesia during labour in a trombocytopenic parturient. Can J Anaesth. 1992;39:277.
29. Rout CC, Rocke DA. Effects of alfentanil and fentanyl on induction of anesthesia in patients with severe pregnancy induced hypertension. Br J Anaesth. 1990;65:468.
30. Preston PG, Rosen MA, Hugs SC. Epidural anesthesia with fentanyl and lidocaine for cesarean section: maternal effects and neonatal outcome. Anesthesiology. 1988;68:938.
31. Loftus JR, Hill H, Cohen SE. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. Anesthesiology. 1995;83:300.
32. Capogna G, Camorcia M, et al. Minimum analgesic dose of fentanyl and sufentanil for epidural analgesia in the first stage of labor. Anesth Analg. 2003;96:1178-1182.
33. Gambús PLC, Shafer SL. Aspectos farmacocinéticos de la anestesia intravenosa. En: Gambús PLC, Shafer SL (eds.). Dosificación racional de los anestésicos. México: Edikamed; 1999: pp. 29-52.
34. Chauvin M. Remifentanil. Farmacología de los morfinicos y antagonistas de la morfina. Francia: Enciclopedia Médico Quirúrgica; 2001;36:371-A-10
35. Kan R, Hughes S, Rosen M, et al. Intravenous remifentanil. Placental transfer, maternal and neonatal effects. Anesthesiology. 1998;88:1467-1474.
36. Santos Iglesias LJ, Sánchez JL, et al. Anestesia general con remifentanilo en dos casos de cesárea urgente. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2001;48:244-247.
37. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, Harper MA. Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. Anesth Analg. 2002;94:918-919.
38. Saunders AT, Glass SAP. A trial of labor for remifentanil. Anesth Analg. 2002;94:771-773.
39. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient. Controlled analgesia in labour. Br J Anaestha. 2005;95:504-509.
40. Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. Paediatr Drugs. 2003;5:615-627.
41. D'Onofrio P, Melani AM, Mecacci F, Scarselli G. The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanil for birth pain relief: An open study of 205 parturients. Anesth Analg. 2009;109:1922-19224.
42. Ngan KWD, Khaw SK, Ma CK, Wong YAS, Lee BB. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery. A Randomized, double-blind, controlled trial. Anesthesiology. 2006:104;14-20.
43. Welzing L, Ebenfeld S, Dlugay V, Wiesen HJM, Roth B, Mueller C. Remifentanil degradation in umbilical cord blood of preterm infants. Anesthesiology. 2011;114:570-577.
44. Hill D. The use of remifentanil in obstetrics. Anesthesiology Clin. 2008;26:169-182.
45. Tsen LC. Anesthetic management of the parturient with cardiac and diabetic diseases. Clinical Obstetrics and gynecology. 2003;46:700-710.
46. Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN. General anesthesia with remifentanil for cesarean section in parturient with an acoustic neuroma. Can J Anesth. 1999;46:576-580.
47. Scott H, Bateman C, Price M. The use of remifentanil in general anesthesia for cesarean section in a patient with mitral valve disease. Anaesthesia. 1998;53:695-697.
48. McKechnie FB, Converse JG. Placental transmission of thiopental. Am J Obstet Gynecol. 1955;70:639.
49. Kosaka Y, Takahashi T, Mark LC. Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. Anesthesiology. 1981;31:489.
50. Bland B, Lawes E, Duncan P. Comparision of midazolam and thiopental for rapid sequence anesthetic induction for elective cesarean section. Anesth Analg. 1987;66:1165-1168.
51. Laegreid L, Olegard R. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. J Pediatr. 1989;114:126-131.
52. Ellingson A, Haram K, Sagen N, et al. Transplacental passage of ketamine after intravenous administration. Acta Anaesth Scand. 1977;21:41-44.
53. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. Anesth Analg. 2004;99:482-95.
54. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Anesthesiology. 2007;106:843-863.
55. Gregory MA, Davidson DG. Plasma etomidate levels in mother and fetus. Anaesthesia. 1991;46:716-718.
56. Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. Anesthesiology. 1984;61:647-651.
57. Moore J. A comparison between propofol and thipoentone as induction agents in obstetric Anaeshtesia. Anaesthesia. 1989;44:753-757.
58. Gin T, Gregory MA, Chan K, Oh TE. Efectos hemodinámicos de propofol y tiopental para inducción anestésica en cesárea. Anaesth Intensive Care. 1990;18:175.
59. Lacassie H. TIVA en Obstetricia. En: Sepulveda P (ed.) La anestesia intravenosa. Bases teóricas y experiencia clínica. Chile: Editorial Universidad del Desarrollo; 2004: 119-122.
60. Avram MJ, Henhorn TK. What's new in pharmacokinetics and pharmacodynamics? Anesth Clin North Am. 1988;6:257-280.
61. Gin T. Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective cesarean section. Br J Anesth. 1990;64:148-153.
62. Dailland P, Cockshott I, Didier L, et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentration in breast milk, and neonatal effects. Anesthesiology. 1989;71:827.
63. Kenichi Masui MD, et al. Early phase pharmacokinetics but not phatmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. Anesthesiology. 2009;111:805-817.
64. Watsnon KR, Shah MV. Clinical comparison of "single agent" anaestehesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. British Journal of Anesthesia. 2006;85(4):541-546.
65. Russel D, et al. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. British Journal of Anaesthesia. 1995;75:562-566.
66. Absalom AR, Kenny GNC. Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery. Br J Anaesth. 2003;90:737-741.

www.medigraphic.com