

BLOQUEO PERIDURAL CON CITRATO DE FENTANYL PARA ANALGESIA DEL TRABAJO DE PARTO

*DR. J. ANTONIO OLAYA CACHO
*DR. JUAN J. MATA PRIETO
**DR. FRANCISCO G. BUTRON L.
***DR. LUIS PÉREZ TAMAYO

RESUMEN

Se hizo una valoración de la eficacia del citrato de fentanyl inyectado en el espacio peridural para quitar el dolor del trabajo de parto, para lo cual se estudiaron 20 pacientes embarazadas, sin patología agregada y en trabajo de parto espontáneo a quienes se les administraron 50 microgramos de citrato de fentanyl diluidos en nueve mililitros de solución salina al 0.9 por ciento; se compararon con un grupo control de otras 20 pacientes con las mismas características, pero a quienes no se administró el fentanyl. Se describe el material y método usados, así como los datos clínicos considerados en cada uno de los grupos y los resultados que, en ambos grupos, fueron sometidos a un análisis estadístico mediante la prueba de la T de Student. Se comprobó la hipótesis de que una dosis mínima de citrato de fentanyl inyectada en el espacio peridural disminuye o hace desaparecer el dolor del trabajo de parto sin repercusión en la presión arterial ni en la frecuencia del pulso.

SUMMARY

An evaluation was made regarding the efficacy of fentanyl citrate, injected in the peridural space in order to eliminate the pain in childbirth labour. Twenty pregnant patients were studied, without any additional pathology and in spontaneous labour. They were given 50 micrograms of fentanyl citrate diluted in nine ml. of saline solution at 0.9 per cent. A comparison was carried on to a control group of another 20 patients with same characteristics to whom fentanyl was not administered.

The material and methods applied are described, as well as the clinical data taken into account in both groups. The results of all patients were submitted to an statistical analysis by means of the T Student test. There was a corroboration of the hypothesis which states that a minimum dose of fentanyl citrate injected in the peridural space, diminishes or completely disappears the childbirth labour pain without any side effects on the arterial pressure or the pulse frequency.

INTRODUCCIÓN

DURANTE muchos años se pensó en la existencia de receptores específicos para opiáceos en el sistema nervioso central y peri-

férico. Los efectos característicos de analgesia y de depresión respiratoria provocados por pequeñas dosis de narcóticos potentes (como la etrofina), constituían evidencias indirectas de la existencia de estos receptores.

*Médico Becario del Departamento de Anestesiología del Hospital de Ginecología y Obstetricia 3-A. IMSS. México, D.F.

**Jefe de Departamento de Anestesiología del Hospital de Gineco-Obstetricia 3-A. IMSS. México, D.F.

***Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS. México, D.F.

Varios investigadores fracasaron en sus intentos para demostrar la existencia de los mismos.^{1, 2, 3} Pero a partir de 1971, los receptores para opiáceos pudieron ser identificados^{2, 3, 4} y su distribución en el sistema nervioso central ha sido estudiada mediante disección^{6, 7} y por visualización autorradiográfica.^{8, 9, 10} Existen grupos densos de receptores para opiáceo-enkefalina, no sólo en el cerebro, sino también en las áreas sinápticas de la vía paleospinal del dolor, incluyendo la sustancia gelatinosa de la médula espinal, la materia gris periacueductal y los núcleos intralaminares del tálamo.⁵

Con base en lo anterior, se investigó con buen éxito la utilidad de los opiáceos inyectados en el espacio peridural, en el tratamiento del dolor crónico¹¹ y en la supresión del dolor postoperatorio.^{12, 13} En 1979, B.W. Perris¹⁴ inició los estudios acerca de la eficacia de la meperidina administrada en el espacio peridural para quitar el dolor del trabajo de parto, obteniendo buena analgesia.

La gran densidad de receptores opiáceos en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal, así como en el núcleo trigémino de la espina caudal, ha sido un factor interesante, ya que se ha demostrado mediante experimentos electrofisiológicos, que las aferencias primarias conducen impulsos nerviosos nociceptivos a las sinapsis con las neuronas localizadas en esta área y en las láminas I y II. Estas neuronas son, por tanto, un sustrato importante para la acción antinociceptiva de los opiáceos a nivel medular. Por otra parte, en la región de la lámina V, de las células del asta posterior de la médula, se ha encontrado una sensibilidad a la morfina aplicada microiontoforéticamente y es probable que el área sensitiva a los opiáceos de estas células se encuentre en sus dendritas, las cuales se extienden hasta la sustancia gelatinosa más densa.¹⁶

A pesar de la complejidad de los sistemas *in vivo*, se ha observado que la potencia farmacológica de los opiáceos para producir analgesia o antagonizarla, tiene una relación estrecha con su afinidad relativa para unirse a los receptores específicos *in vitro*.

Respecto al fentanyl, se ha encontrado una correlación estrecha ($r = 0.87$) entre el poder de unión a los receptores y su potencia.¹⁵ Se ha demostrado también, que los reflejos nociceptivos polisinápticos son inhibidos por los opiáceos y esta inhibición es antagonizada por antagonistas de los opiáceos; lo anterior indica que existe un efecto opiáceo específico que se efectúa a nivel medular.

La morfina, inyectada en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar, tiene una acción local medular y es capaz de inhibir, tanto los re-

flejos nociceptivos como las reacciones operantes al estímulo doloroso.¹⁷ Lo anterior justifica valorar la eficacia del fentanyl inyectado en el espacio peridural para quitar del dolor del trabajo de parto y compararla con un grupo control tratado con técnicas convencionales de bloqueo peridural con lidocaína.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 20 pacientes embarazadas sin patología agregada, en trabajo de parto espontáneo, con edad promedio de 22 años, primíparas y multíparas, con edad gestacional promedio de 38.3 semanas.

Cuando la dilatación cervical era de cuatro centímetros o más, se procedió a registrar la tensión arterial sistólica y diastólica (estando la paciente en decúbito lateral izquierdo), las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como la frecuencia cardíaca fetal; después de lo cual se procedió a identificar el espacio peridural a nivel de L2—L3, e introducir un catéter cefálico, mediante el cual se inyectaron 50 mcg. de citrato de fentanyl diluidos en nueve mililitros de solución salina al 0.9 por ciento. Ulteriormente se registró el tiempo de latencia para la instalación de la analgesia mediante el interrogatorio directo y observación de la paciente; la duración de la analgesia y las cifras de presión arterial, así como las frecuencias cardíaca y respiratoria. En el recién nacido se valoró la calificación de Apgar al minuto y a los cinco minutos.

Se estudió un grupo control de 20 pacientes con las mismas características que el anterior, con edad promedio de 22 años y edad gestacional de 39 semanas. Se registraron los mismos datos que en las pacientes del grupo I. Una vez introducido el catéter en el espacio peridural (L2—L3) en dirección cefálica, se inyectaron 100 mg. de lidocaína al uno por ciento para analgesia del trabajo de parto; se midió el tiempo de latencia, la duración de la analgesia y las mismas variables materno-fetales que en el grupo I (fentanyl).

RESULTADOS

En el grupo de pacientes que recibió fentanyl, la dosis inicial fue de 50 mcg.; el tiempo de latencia en minutos tuvo un promedio de 8.7, con una desviación estándar (DE) de ± 2.27 ; la analgesia efectiva duró en promedio 53.4 minutos, con una DE de 11.31. En el grupo I, se observó somnolencia en el 75 por ciento de los casos y en el grupo II en el 65 por ciento (cuadro I).

El 25 por ciento de las pacientes requirió durante el transoperatorio del trabajo de parto, la administración de una segunda dosis de fen-

CUADRO I. BLOQUEO PERIDURAL CON CITRATO DE FENTANYL PARA ANALGESIA DE TRABAJO DE PARTO

	Grupo fentanyl (n = 20)	Grupo lidocaína (n = 20)
Analgesia	100%	100%
Lantencia (minutos)	8 ± 2.27	8 ± 1.95
Duración (minutos)	53 ± 11.31	36 ± 5.85
Somnolencia	70%	65%
Parestesias	75%	72%

tanyl (50 mcg.) para prolongar el efecto analgésico.

En el grupo I, la presión arterial media (PAM) de las pacientes (obtenida mediante la fórmula de PAM = 2 diastólica + 1 sistólica entre 3) antes de practicar el bloqueo fue de 89 ± 5 Torr y durante el transcurso del bloqueo fue de 90 ± 4. La frecuencia cardiaca inicial fue de 95 ± 5 latidos/min. y durante el bloqueo, de 87 ± 6; la frecuencia respiratoria inicial fue de 33 ± 5 y durante el bloqueo, de 24 ± 3 (cuadro II).

La frecuencia cardiaca fetal inicial fue de 144 ± cuatro latidos por minuto y durante el bloqueo de 143 ± 4. La calificación de Apgar (n = 19) al minuto y a los cinco minutos fue de 8 (cuadro III).

Al 90 por ciento de las pacientes se les practicó episiotomía; en el 35 por ciento de las pacientes se administró lidocaína al través del catéter peridural en dosis promedio de 121 mg. ± 47 y en el 25 por ciento se usó infiltración local con lidocaína al uno por ciento; en el 30

CUADRO II. BLOQUEO PERIDURAL CON CITRATO DE FENTANYL PARA ANALGESIA DEL TRABAJO DE PARTO

	Grupo fentanyl (n = 20)	Grupo lido- caína (n = 20)	T de Student
Presión arterial media (control)	89 ± 5 Torr	86 ± 5	P > 0.05 (NS)
Presión arterial media durante el bloqueo	90 ± 4 Torr	78 ± 5	P < 0.001
Frecuencia cardiaca (control)	95 ± 5	92 ± 4	P > 0.05 (NS)
Frecuencia cardiaca durante el bloqueo	87 ± 6	83 ± 4	P > 0.05 (NS)
Frecuencia respiratoria (control)	33 ± 5	30 ± 5	P > 0.05 (NS)
Frecuencia respiratoria durante el bloqueo	24 ± 3	23 ± 3	P > 0.1 (NS)

Se indican los valores promedio y las desviaciones estándar.

por ciento restante no se requirió complementación.

En un caso, seis horas después de haber administrado una dosis de fentanyl (50 mcg.) por vía peridural, la paciente fue sometida a operación cesárea por sufrimiento fetal agudo

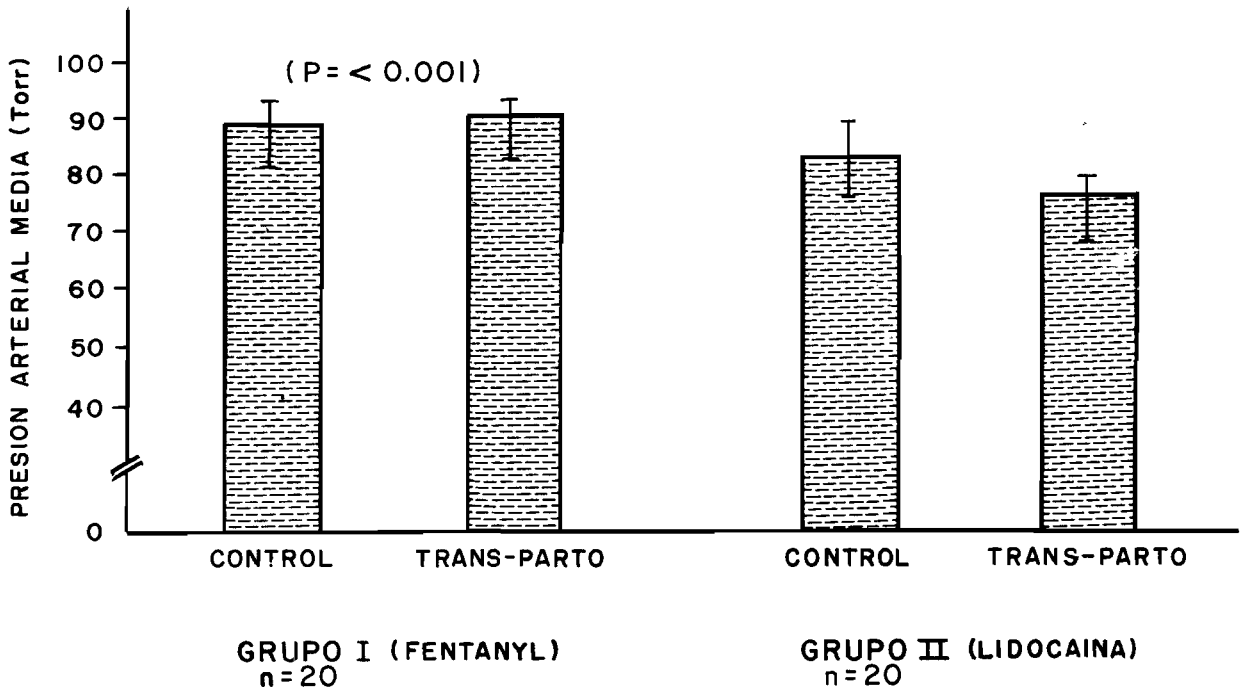


Figura 1. Presión arterial media antes y después del bloqueo peridural con lidocaína y fentanyl en el trabajo de parto.

CUADRO III. BLOQUEO PERIDURAL CON CITRATO DE FENTANYL PARA ANALGESIA DEL TRABAJO DE PARTO

	Grupo fentanyl (n = 19)	Grupo lidocaína (n = 20)	Significancia
Frecuencia cardíaca fetal antes del bloqueo	144 ± 4	144 ± 6	P > 0.01 (NS)
Frecuencia cardíaca fetal durante el bloqueo	143 ± 4	140 ± 5	P < 0.01
Calificación de apgar al minuto	8	7	P < 0.01
Calificación de apgar a los cinco minutos	8	8	P > 0.05 (NS)

(el latido fetal no era audible antes de la operación). El tratamiento anestésico para esta intervención consistió en bloqueo peridural a base de lidocaína al dos por ciento con adrenalina al 1:100,000 alcalinizada con bicarbonato de sodio a un pH de 7.1. Los hallazgos de la intervención fueron los siguientes: anillo de retracción de Bandl, producto en posición occipito-sacra, cabeza deflexionada y cordón umbilical alrededor de un tobillo; el producto fue un óbito.

Los resultados en el grupo II (lidocaína), se muestran en los cuadros I, II y III.

Para el período expulsivo, el 80 por ciento de las pacientes recibió una dosis de lidocaína al dos por ciento ($x = 188 \pm 75$ mg.) y el 15 por ciento infiltración local con lidocaína para la episiorrafia. Las calificaciones de Apgar al minuto (n = 20) fueron de 7 y a los 5 minutos de 8.

Los resultados de ambos grupos fueron sometidos a un análisis estadístico mediante la prueba de la T de Student. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presión arterial media ($P = < 0.001$), el tiempo de duración ($P = < 0.001$) y en la calificación de Apgar al minuto ($P = < 0.001$); en el resto de las variables medidas no hubo diferencias significativas.

COMENTARIOS

La identificación de los receptores para opiáceos a nivel medular, ha permitido nuevos métodos para controlar el dolor del trabajo de parto. Se ha postulado que existen tres tipos de receptores opioides en el sistema nervioso central y que sólo uno de ellos sirve para la analgesia; los otros dos receptores son responsables de efectos no analgésicos, como las náuseas, variaciones cardiovasculares y alteraciones en el comportamiento.

La existencia de gran número de receptores para opiáceos en las láminas I, II y V de la médula espinal y la función que tienen en el proceso de facilitación, amplificación y suma-ción del dolor y con base en la estrecha correlación que existe entre la gran afinidad del fentanyl por estos receptores y su potencia,¹⁵ era lógico pensar que bastaría una dosis mínima de esta droga (aproximadamente 10×8.3^{-8} g./Kg.), inyectada en el espacio peridural para producir disminución del dolor del trabajo de parto, sin repercusión en la presión arterial ni en la frecuencia del pulso.^{11 a 14, 18, 19} Esta hipótesis fue comprobada en este estudio, con base en el análisis de las PAMs de los dos grupos.

Por otra parte, la disminución de las frecuencias cardíaca y respiratoria en ambos grupos se puede explicar por la cesación del dolor.

Los anestésicos locales y los narcóticos pueden atravesar la placenta y afectar al feto y al recién nacido; en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre las calificaciones de Apgar al minuto y a los cinco minutos en los recién nacidos de los dos grupos.

Hasta hace poco no se conocía la eficacia del fentanyl inyectado en el espacio peridural para quitar el dolor del trabajo de parto y se sabe por estudios *in vitro*, que las concentraciones pequeñas de sodio disminuyen selectivamente el grado de unión de los agonistas opiáceos a sus receptores y aumentan la unión de los antagonistas. En los organismos intactos el sistema supuestamente trabaja a la inversa.²⁰ Con base en lo anterior, se diluyó el fentanyl en solución fisiológica al 0.9 por ciento para aplicarlo en el espacio peridural.

En la década de los setentas, se lograron progresos importantes en la investigación básica de los opiáceos. Para el anestesiólogo tiene un interés especial la localización de los lugares de acción de los opiáceos en el sistema nervioso central, en especial, los relacionados con la analgesia. Conforme con estos nuevos conocimientos, se pueden discutir las experiencias clínicas.

La analgesia provocada por los opiáceos se caracteriza por una gran especificidad, en la que las sensaciones dolorosas son inhibidas de modo importante después de administrar una dosis de narcóticos, los cuales no afectan otro tipo de sensaciones diferentes a las dolorosas. Esta acción analgésica de los opiáceos, es de origen central y representa uno de los efectos farmacológicos más importantes de estas drogas.¹⁸

¿Cómo se llegó a identificar el efecto opiáceo específico a nivel medular?

Varios estudios neurofisiológicos han mostrado que los opiáceos producen un efecto

inhibidor en los sistemas medulares involucrados en la transmisión de los mensajes dolorosos.^{22, 23} En otros experimentos efectuados en ratas, se inyectó morfina en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar, y se encontró que mediante una acción localizada a nivel medular, esta droga es capaz de inhibir no sólo los reflejos nociceptivos ordinarios, sino también las reacciones al estímulo doloroso.¹⁷ Por otra parte, se dispone en la actualidad de evidencias de que las células del asta dorsal de la lámina V tienen una gran importancia en la integración de los mensajes nocivos a nivel medular. En estudios efectuados en animales "espinales", se ha observado que los opiáceos deprimen tanto la actividad espontánea como la evocada de las células de la lámina V^{23, 24} así como las reacciones excitatorias de estas células, las que muestran un periodo de latencia prolongada. La administración microelectroforética directa de morfina en las neuronas de la lámina V provoca en ellas un efecto inhibitor.^{25, 26}

Además de los lugares de acción directos de los opiáceos en la médula, existen evidencias de que estas drogas también moderan la actividad neuronal medular mediante mecanismos supramedulares y parece ser que en los animales intactos, el efecto analgésico de los opiáceos se efectúa, por lo menos en parte, mediante la activación de los mecanismos de control inhibitorio descendente supramedular. Por otra parte, en años recientes se han logrado grandes progresos acerca del significado funcional y la topografía de los sistemas de catecolaminas en el cerebro, no hay duda de que estos sistemas están involucrados en el control de un número importante de funciones, incluyendo la sensación dolorosa, la actividad motora en general y los estados emocionales. El hecho de que los opiáceos pueden influir también estas funciones de una manera específica, ha provocado la idea de que por lo menos una parte de los efectos de estas drogas pueden ser ocasionados por la acción directa o indirecta de la actividad adrenérgica de las catecolami-

nas; parece ser que una disminución de esta actividad, en especial la dopaminérgica, puede estar relacionada con la analgesia provocada por los opiáceos.²⁷

Conviene recordar que las hormonas son usadas por el organismo para transferir información de un área a otra, con el fin de provocar una acción o reacción del individuo. La información transferida por las hormonas, como las aminas biogénicas (epinefrina), es recibida por receptores específicos localizados en la superficie de las células blanco. En muchos casos, la unión de la hormona (primer mensajero) a su receptor, provoca la activación de la enzima adenil-ciclasa, la cual se localiza en la membrana plasmática de la célula. Esta enzima cataliza la producción de AMP cíclico a partir de ATP dipirifosfato. El AMP cíclico ha sido llamado segundo mensajero, porque es considerado como una continuación de la señal hormonal intracelular.

Las aminas biogénicas como dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina, activan la adenilciclasa en el cerebro. Por otra parte, los opiáceos tienen influencia en la función y el metabolismo de las aminas biogénicas y éstas, a su vez, pueden modificar la acción de los opiáceos. Por tanto, se puede esperar que los opiáceos provoquen algún cambio en el nivel de AMP cíclico y éste a su vez, puede afectar la acción de aquéllos en el cerebro.

La relación entre los opioides y los nucleótidos cíclicos en el tejido nervioso, se encuentra actualmente en estudio en muchos laboratorios. Estas investigaciones se están efectuando tanto *in vivo* como *in vitro*.

No cabe duda de que los conocimientos en este campo tienen todavía limitaciones; sin embargo, el campo de la investigación clínica ha quedado abierto y esperamos que los progresos en la investigación básica de los opiáceos, contribuya a que entendamos mejor los mecanismos de acción de los opioides y probablemente a que encontremos nuevas y mejores técnicas para el control del dolor.

REFERENCIAS

1. PERT, C.B.; PASTERNAK, G.; SNYDER, S.H.: *Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain*. Science. 182:1359, 1973.
2. SIMON, E.J.; HILLER, J.M.; EDELMAN, I.: *Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) etorphine to rat-brain homogenate*. Proc. Natl. Acad. Sci. 70:1947, 1973.
3. TERENIUS, L.: *Characteristics of the "receptor" for narcotics analgesics and a synaptic plasma membrana fraction from rat brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. 33:377, 1973.
4. HUGHES, J.; SMITH, T.W.; KÖSTERLITZ, H.W.; FOTHERGILL, L.A.; MORGAN, B.A.; MORRIS, H.R.: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. Nature. 258:577, 1975.
5. BUNNEY, W.E.; PERT, C.B.; KLEE, W.; COSTA, E.; PERT, A.; DAVIS, G.C.: *Basic and clinical studies of endorphins*. Anals of Internal Medicine. 91:239, 1979.
6. KUJAR, M.J.; PERT, C.B.; SNYDER, S.H.: *Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain*. Nature. 245:447, 1973.
7. HILLER, I.M.; PEARSON, J.; SIMON, E.J.: *Distribution of ste-*

- reospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system.* Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 6:1052, 1973.
8. PERT, C.B.; KUCHAR, M.J.; SNYDER, S.H.: *Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73:3729, 1976.
 9. ATWEH, S.F.; KUCHAR, M.J.: *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain: I. Spinal cord and lower medulla.* Brain. Rec. 124:53, 1977.
 10. ATWEH, S.F.; KUCHAR, M.J.: *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain: II. The Brain Stem.* Brain. Rec. 129:1, 1977.
 11. BEHAR, M.; MAGORA, F.; OLSHWANG, D.; DAVIDSON, J.T.: *Epidural morphine in treatment of pain.* Lancet. 1:527, 1979.
 12. WOLFE, M.J.; NICHOLAS, A.D.G.: *Selective epidural analgesia.* Lancet. 11:150, 1979.
 13. COUSINS, M.J.; MATHER, L.E.; GLYNN, C.J.; WILSON, P.R.; GRAHAM, J.R.: *Selective spinal analgesia.* Lancet. 1:1141, 1979.
 14. PERRIS, B.W.: *Epidural opiates in labour.* Lancet. 25:422, 1979.
 15. HOLLT, V.; NUSTERM: *The opiate receptors.* En: "Development in opiate Research. Edit. Herz A., Marcel Dekker, INC. New York. 1978. Pág. 26.
 16. HERZ, A.: *Sites of opiate action in the central nervous system.* En: Development in Opiate Research. Edit. Herz a.; Marcel Dekker, INC. New York. 1978. Pág. 175.
 17. HERZ, A.: *Sites of opiate action in the central nervous system.* En: Development in Opiate Research. Edit. Herz A.; Mercel Dekker, INC. New York. 1978. Pág. 154.
 18. SAMIL, K.; FERET, J.; HARARI, A.; VIARS, P.: *Intrathecal morphine.* Lancet. 26:1142, 1979.
 19. WONG, J.F.; NAUSS, L.A.; THOMAS, J.E.: *Pain relief by intrathecally applied morphine in man.* Anesthesiology. 50:149, 1979.
 20. KOLL, H.; HAASE, J.; BLOCK, G.; MUHLBERG, B.: *The predictive action of small doses of morphine on nociceptive spinal reflexes of low spinal cats.* Int. J. Neuropharmacol. 2:57, 1963.
 21. JURNA, I.; GROSSMANN, H.; THERES, C.: *Inhibition by morphine of receptive activation of cat spinal motoneurons.* Neuropharmacology. 12:983, 1973.
 22. LE BEARS, D.; MENETREY, D.; CONSEILLE, C.; BESSON, J.M.; LE BARS, D.: *Effect of microinjected narcotic analgesics into the periaqueductal grey on the response of cat spinal cord dorsal interneurons.* Proc. Soc. Neurosci. 2:928, 1976.
 24. CALVILLO, O.; HENRY, J.L.; NEUMAN, R.S.: *Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurones in the cat.* Cand. J. Physiol. Pharmacol. 52:1207, 1974.
 25. ZIEGLGANSBERGER, W.; BAYERL, H.: *The mechanisms of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat.* Brain. Res. 115:111, 1976.
 26. BLASIG, J.: *On the role of brain catecholamines in acute and chronic opiate action.* En: Development in Opiate Research. Edit. Herz A. Mercel Dekker, INC. New York. 1978. Pág. 281.
 27. HAMPRECHT, B.: *Opioids and cyclic nucleotides.* En: Development in Opiate Research. Edit. Marcel Dekker, Inc. New York. 1978. Pág. 358.