

Opioides de corta duración en obstetricia

Dra. Paulina González-Navarro*

* Hospital General de México.

La paciente embarazada puede requerir un manejo anestésico en cualquier momento de la gestación, situación muy especial si tomamos en cuenta que el anestesiólogo maneja a más de un paciente a la vez (binomio madre-feto). El dolor durante el trabajo de parto, en el parto y en el alumbramiento provoca una respuesta al estrés, el cual está asociada con un incremento en las catecolaminas maternas, las cuales desencadenan cambios fisiopatológicos que pueden llegar a ser perjudiciales al binomio materno-fetal, tales como hiperventilación materna y acidosis fetal; ésta puede ser peligrosa, especialmente en fetos de alto riesgo. La analgesia durante estos procesos es apropiada para la madre, pero el beneficio contra el riesgo en el feto debe considerarse antes de elegir una técnica anestésica en particular.

La analgesia epidural ha sido el estándar de oro en las últimas dos décadas para controlar el dolor en labor, ya que es considerada la técnica menos nociva al producto, pero en realidad no está exenta de riesgos porque se ha comprobado que la analgesia epidural y espinal puede afectar al feto por mecanismos que incluyen hipotensión y/o alteración de la actividad uterina, favoreciendo así que se prolongue la segunda fase de labor y más partos vaginales instrumentados, induciendo de este modo, distrés fetal intraparto severo. Cuando está contraindicada la anestesia regional se opta por no administrar analgesia y dejar evolucionar el trabajo de parto con dolor; las causas más frecuentes que contraindican la administración de analgesia o anestesia neuroaxial son: la prolongación de los tiempos de coagulación, plaquetopenia severa del embarazo o de otra etiología, patología de la columna vertebral, obesidad mórbida o el simple hecho de que la paciente no admita el procedimiento con anestesia regional.

Los opioides son agentes clasificados por la FDA (*Food and Drug Association*) como fármacos de categoría C, es decir, drogas que por su acción farmacológica han causado o pue-

den causar alteraciones en los procesos reproductivos y son riesgosas para el feto sin ser directamente teratogénicos. Sólo deben prescribirse si los beneficios que se obtienen justifican el riesgo que se corre.

Por muchos años se evitó el empleo de opioides en la paciente obstétrica, hasta los estudios de Craft en los que se midieron las concentraciones maternas y fetales tras la administración de fentanil y con la posibilidad del antagonismo con naloxona. La administración de opioides en el período periparto tiene riesgos por posible depresión respiratoria neonatal; sin embargo, con el conocimiento de la farmacología (perfil farmacocinético) y con personal entrenado para la atención neonatal, esto es un problema menor. Sin embargo, hay pocas opciones para manejar el dolor en labor cuando la analgesia epidural está contraindicada. La administración de opioides en el período periparto con meperidina y fentanil no se ha dejado de usar, aunque tiene riesgos por posible depresión respiratoria fetal y neonatal severa. Es por esto que existe la necesidad de asegurar la efectividad y facilidad para administrar analgesia sistémica, que idealmente tenga un inicio y terminación de su efecto rápido durante las contracciones uterinas y que, además, no comprometa al feto, al neonato o a la madre.

Actualmente se considera a los opioides como la piedra angular de todo procedimiento que requiera analgesia y anestesia quirúrgica. El patrón de dolor en labor es comparado con dolor quirúrgico postoperatorio; por lo tanto, la madre se beneficiaría con la administración de una droga potente de corta acción y sin efectos secundarios adversos maternos y fetales significativos⁽¹⁻³⁾.

CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

Debemos considerar que la madre es la que recibe los fármacos anestésicos y que dependiendo de la vía de administración, el tiempo de exposición y las características fisicoquímicas

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

del fármaco, éstos alcanzarán niveles sanguíneos suficientes en la madre y que al atravesar la placenta pasarán al feto hasta alcanzar una fase de aparente equilibrio entre la sangre fetal y materna; la velocidad con la cual disminuye paulatinamente la droga dependerá primordialmente de la rapidez del metabolismo y excreción maternos. La vía más importante de eliminación fetal del fármaco se realiza por medio de la placenta; sin embargo, esta vía no protege al feto de la acción del fármaco o sus metabolitos.

Entonces, la dosis fetal está determinada por: a) concentración de la sustancia en sangre materna, b) transferencia placentaria y c) metabolismo de la droga por la placenta.

Se conocen distintos factores responsables del intercambio placentario materno-fetal y éstos son:

Maternos: gasto cardíaco (compresión aórtocava, volemia), hipoproteinemia y estado ácido-base, metabolismo y excreción.

Uteroplacentarios: flujo sanguíneo placentario (cuando aumenta el FSP, 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 FSP, el impacto sobre la tasa de transferencia placentaria es menor), superficie de difusión, metabolismo placentario, *shunts* uteroplacentarios, mecanismos de transporte y espesor de la membrana placentaria.

Factores fetales que determinan la disponibilidad de un fármaco: pH fetal, distribución fetal, unión a proteínas plasmáticas fetales, captación tisular fetal y eliminación de fármaco fetal (metabolismo hepático y eliminación renal).

Ligadas al fármaco: la concentración alcanzada depende de las propiedades físicas y químicas del fármaco y de la constante de difusión. La constante de difusión o permeabilidad placentaria (mL/minuto) está determinada por el peso molecular- liposolubilidad-carga eléctrica. Hay mayor permeabilidad cuando el peso molecular es < 500D, es menor la unión a proteínas, con alta liposolubilidad y con grado bajo de ionización.

Ionización y gradiente de pH transplacentario: El pH fetal es más bajo que el materno; una sustancia básica está más ionizada en el plasma fetal y una sustancia ácida más ionizada en el plasma materno. La fracción no ionizada es la que atraviesa la placenta, los compuestos ácidos se encontrarán en mayor cantidad en el plasma materno y los compuestos básicos en el plasma fetal.

Unión a proteínas plasmáticas: sustancias con alta afinidad proteica tienen una baja concentración libre en plasma disponible para su transferencia placentaria (F/M). Los niveles de albúmina fetal son mayores que los maternos (mientras que es a la inversa con la α 1-glicoproteína ácida). Los ácidos débiles se unen fuertemente a la albúmina, tienen un coeficiente F/M > 1 (la albúmina disminuye en el período neonatal, lo

que aumenta la fracción libre). Las bases débiles (alfentanil y remifentanil) se unen fuertemente a la 1-glicoproteína.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA TRANSFERENCIA PLACENTARIA

a) Cociente feto/materno (F/M) que compara la concentración del fármaco en la vena umbilical y en la arteria materna; b) índice de captación tisular del fármaco; el índice puede ser < 1 señala captación tisular activa, >1 señala captación tisular finalizada y eliminación retrograda del fármaco hacia el compartimento materno o bien índice = 1 señala que se ha alcanzado el equilibrio entre los diferentes compartimentos.

REMIFENTANIL

El remifentanil es un analgésico potente de acción ultracorta, agonista de los receptores μ , el cual posee características que lo hacen ser un opioide sintético único; está disponible en el país en forma de vial con polvo blanco liofilizado de 2 y 5 miligramos, el cual contiene glicina, por lo que su uso es exclusivamente por vía intravenosa, contraindicado por vía epidural o espinal por ser la glicina neurotóxica. Es un derivado clase 4-anilidopiperidínico del fentanil que contiene un enlace éster al ácido propanoico; al incorporar el grupo metil éster al anillo piperidina se obtuvo una droga susceptible a inactivación por esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, provocando que tenga una semivida terminal ultracorta, además de que el metabolito resultante (ácido remifentanil o que es un ácido carboxílico) es 1,000 veces menos potente y no tiene trascendencia clínica por su baja afinidad al receptor opioide. Entre 16 y 18% del metabolismo total puede realizarse en el tejido muscular, cerebro, pulmón, hígado, riñones e intestino. En el hígado y riñones corresponde 0-3%, de manera que los trastornos a este nivel no afectan su eliminación.

El rango de concentración plasmática (Cp) del remifentanil o es de 0.001 a 0.020 μ g/mL. Después de la administración intravenosa del remifentanil su velocidad de inicio es muy rápida y tiene un tiempo medio Ke0 de 90 segundos en jóvenes y 130 segundos en ancianos (parámetro usado para valorar el tiempo que tarda en alcanzar la concentración pico en sangre y el efecto farmacodinámico pico); teniendo un tiempo de permanencia en el receptor muy breve, unión proteica del 70% principalmente a la α 1-glicoproteína ácida, posee un volumen de distribución pequeño en el compartimento central 200 mL/kg y aclaramiento elevado (40-60 mL/kg/min); le otorgan una vida media sensible al contexto corta (3 minutos) o sea un descenso rápido en la Cp, que no depende de la duración de la infusión, es decir, su capacidad de acumulación es baja aun en perfusiones prolongadas y no tiene efecto residual. Este perfil farmacocinético lineal dosis dependiente por sus propiedades fisicoquímicas que le pro-

veen características únicas para brindar analgesia obstétrica sistémica potente gracias a su gran predictibilidad y facilidad de titulación. Sus efectos secundarios son similares a otros opioides e incluyen náusea, vómito, rigidez muscular, prurito, bradicardia y depresión respiratoria. No libera histamina y tiene menos efectos hemodinámicos que la morfina⁽⁴⁻⁸⁾.

Estudios demuestran que aun en dosis administradas por vía sistémica en la madre, en el período periparto, no se altera la adaptación neonatal, ya que a pesar de que su traspaso placentario es cercano al 80%, la placenta y el feto metabolizan la droga en un 50%, por lo que el efecto neonatal es escaso, obteniendo resultados de Apgar muy satisfactorios, tanto al minuto como a los cinco minutos, utilizado en analgesia durante en trabajo de parto, independientemente de las horas de duración de la infusión, así como la analgesia quirúrgica durante cesárea. Otro autor como Volmanen⁽²⁾ realizó un estudio observacional en mujeres con embarazos normoevolutivos con trabajo de parto en primera fase (< 7 cm de dilatación cervical), con productos en presentación cefálica y que no aceptaron anestesia analgesia regional; él administró analgesia controlada por la paciente (ACP) con un adecuado alivio del dolor en la parturienta con una dosis promedio de bolo de 0.4 µg/kg y consumo de 0.066 µg/kg/min con amplia variación individual de 0.2-0.8 µg/kg y 0.027-0.207 µg/kg/min respectivamente, y los efectos secundarios más frecuentes fueron desaturación de oxígeno materna, sedación y reducción en la FC fetal (pero las anomalías en ritmo cardíaco fetal fueron similares a la reportada en analgesia epidural). No se encontró diferencia entre primigestas y multigestas; los recién nacidos tuvieron una calificación de Apgar de 8-10 a excepción de uno, donde la madre tuvo ruptura prematura de membranas y fue diagnosticado con corioamnionitis, la cual fue tratada con antibióticos. Por otro lado, Volikas⁽⁹⁾ refiere que el remifentanil a una dosis de 0.5 µg/kg ACP tiene un control adecuado del dolor con aceptables efectos secundarios maternos y sin evidencia de depresión respiratoria, con buena estabilidad cardiovascular, sin cambios en la náusea pero con aumento del prurito. Hubo efectos mínimos en el neonato con cambios en la FC fetal durante los primeros 20 minutos después de iniciar la administración del fármaco y no requirieron intervención; también reporta escalas de Apgar de 9 al minuto y a los 5 minutos, mostrando un examen neurológico normal en los neonatos. Algo que no hay que olvidar es que, por su rápido metabolismo extrahepático no tiene metabolitos activos en la leche materna.

VENTAJAS QUE OFRECE EL REMIFENTANIL EN COMPARACIÓN CON LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS OTROS OPIOIDES

La meperidina ha sido la principal alternativa empleada, pero es pobre su analgesia; su efecto principal es sedación y resulta

en exposición fetal y neonatal significativa a depresión respiratoria; algunos autores refieren que el remifentanil alivia mejor el dolor en labor que la meperidina IM y el fentanil IV; cuando no se tiene remifentanil se prefiere el fentanil porque produce menos efectos secundarios y menos requerimiento de naloxona que la meperidina. El remifentanil puede tener menos efectos sobre el neonato comparado con agentes de acción más larga, tales como la meperidina y el fentanil, aunque también se encontró que es posible que el remifentanil pueda bajar la saturación de oxígeno < 95% en la madre.

El remifentanil ha sido usado en infusión intravenosa en pacientes sometidas a cesárea no urgente y como coadyuvante de la anestesia epidural; aunque cruza la placenta (VU: AM = 0.88) es rápidamente metabolizado en los tejidos y redistribuido o ambos (AU: VU = 0.29) sin efectos adversos clínicos en el neonato; el metabolismo es independiente de la función hepática y renal, y no se acumula, por lo que estas características son convenientes para la analgesia en labor.

En el reporte de un caso⁽⁶⁾ describieron 34 horas de infusión IV de remifentanil para analgesia en labor en una paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolípido, trombocitopenia, insuficiencia renal y preeclampsia; el peso de la paciente fue de 120 kg y la edad gestacional del producto 33 semanas. Al nacer el infante tuvo Apgar de 5 y 7 al primer y 5 minutos respectivamente; se reportó pH de arteria y vena umbilical de 7.16 y 7.22 (acidosis moderada). Varias horas antes del parto hubo variaciones y desaceleraciones de la FC fetal. Al nacer

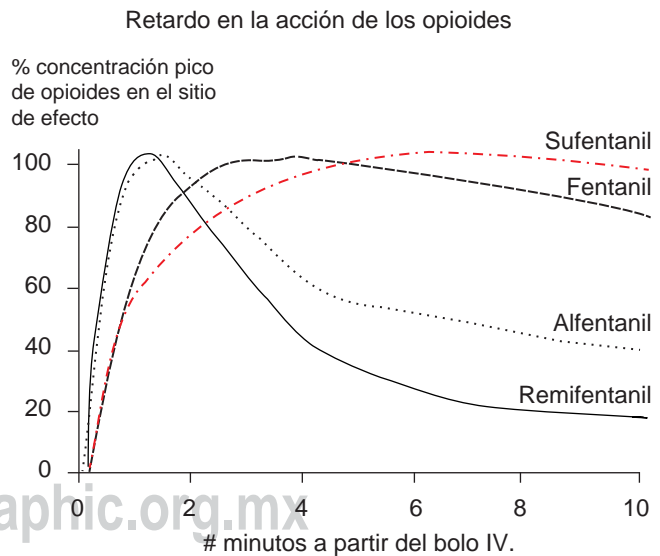


Figura 1. El remifentanil después de un bolo IV alcanza su efecto máximo en 1.5 minutos y a los 8-10 minutos su efecto desaparece, lo que garantiza una analgesia rápida y de corta duración, sin importar la dosis y tiempo de infusión. El alfentanil tiene un comportamiento similar; sin embargo, después de 2 horas de infusión se acumula y deprime al feto/neonato⁽¹¹⁾.

la resucitación del neonato fue con oxígeno suplementario con presión positiva y naloxona, mejorando la condición. Concluyeron que la sedación materna y cambios respiratorios pueden ocurrir pero sin efectos adversos neonatales y maternos severos.

El fentanil tiene un rápido inicio de efecto (1 minuto) y un tiempo sensible a contexto más breve que fentanil cuando se administra por más horas, propiedades que sugieren utilidad para la paciente obstétrica, desafortunadamente estudios en animales y humanos no han confirmado estas ventajas. Después de una dosis de 30 µg/kg IV, la relación F/M es de 0.31 y el fármaco no unido cruza rápidamente la placenta, alcanzando concentraciones más altas en el feto por sus niveles inferiores de alfa-1 glicoproteína ácida. Proporciona excelente analgesia en la primera etapa del trabajo de parto, pero frecuentemente en la segunda etapa requiere de dosis de rescate; sin embargo, el recién nacido debe recibir naloxona al nacimiento porque sus efectos se prolongan por su metabolismo hepático, el cual amerita observación estrecha del neonato por las siguientes 12 horas.

EL fentanil en dosis de 50-100 µg IV, tiene un efecto pico de 3-4 minutos y su efecto dura menos de una hora; éste atraviesa rápidamente la placenta y pasa al feto (5 min) sin observar efectos colaterales mayores, sólo discreta sedación, sin alterar la ventilación, mientras los niveles de fentanyl en la sangre umbilical no excedan de 0.4 ng/mL. Esto es debido a su rápido inicio (3-5 min), corta duración (20-30 min), la ausencia de metabolitos activos y baja actividad emética. No tiene efectos deletéreos en la función cardiovascular materna o riesgo sanguíneo uterino, pudiendo disminuir la variabilidad de la FCF por 30 minutos sin generar tanta depresión respiratoria neonatal. Sin embargo, después de dosis repetidas aumenta el tiempo sensible a contexto, cuando se usa en labor de 2-5 horas y se requiere usar naloxona por cambios notables en el feto/neonato. Se recomienda precaución cuando se trata

de fetos prematuros o acidóticos porque se puede acumular en ellos debido a que su metabolismo depende de la función hepática y renal⁽¹⁰⁾ (Figura 1 y Cuadro I).

ANALGESIA OBSTÉTRICA CON REMIFENTANIL. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Con previa autorización del protocolo de investigación por las comisiones de Ética e Investigación Institucional, así como de la firma del consentimiento informado por parte de la mujer embarazada y su cónyuge, el presente estudio se llevó a cabo en la Unidad de Gineco Obstetricia del Hospital General de México.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad en el binomio materno-fetal durante la analgesia obstétrica con remifentanil o en mujeres en franco trabajo de parto hasta el alumbramiento y cierre de la episiotomía.

La metodología fue: incluimos embarazadas con 36-40 SDG con producto único, presentación cefálica y dilatación cervical ≥ 7 cm. El monitoreo materno fue por saturación periférica de oxígeno, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, y presión arterial no invasiva; en el producto frecuencia cardíaca continua con Doppler y valoración APGAR al minuto y 5 minutos. Todas las pacientes recibieron oxígeno suplementario con puntas nasales y metoclopramida 10 µg IV; la infusión de remifentanil inició a concentración plasmática (Cp) de 0.08 µg/kg/min modificándose hasta 0.44 µg/kg/min de acuerdo a la percepción del dolor de cada paciente hasta encontrar la dosis para obtener un EVA de 0 a 3, vigilando estrechamente las variables en estudio.

Pruebas estadísticas: las variables estudiadas fueron evaluadas con media, desviación estándar y se realizó un análisis de muestras repetidas ajustadas por el tiempo de infusión y dosis total, considerando un valor significativo con $p < 0.05$; así como la comparación de promedios con t de Student pareada.

Cuadro I. Propiedades fisicoquímicas de los opioides administrados vía intravenosa.

	PK	P.M.	Ionización a pH 7.4 (%)	Unión proteica (%)	Coefficiente n-oct/H ₂ O	Cociente F/M
Meperidina	8,7	253	95	30-65	39	0,8-1
Morfina	7,9	285	76	35	1,4	0,9-1
Fentanil	8,4	336	91	79-86	860	0,1-1
Alfentanil	6,5	417	11	88-92	130	0,3
Sufentanil	8,0	387	80	92	1.778	0,81
Remifentanil	7,07	412	67-92%	66-93	18	0,3-1

El remifentanil por sus propiedades físico-químicas atraviesa con facilidad la membrana placentaria 80% (cociente VU/AM = 0.88), su ventaja es que se metaboliza rápidamente por las esterasas plasmáticas y tisulares maternas, por su baja liposolubilidad no se acumula en los tejidos maternos ni en la placenta. También es metabolizado por las esteras placentarias y fetales en un 50% y tiene un bajo cociente AU/VU = 0.29 por tanto se redistribuye y elimina rápidamente del feto/neonato. El problema del Su fentanil es que se acumula en la placenta y se une altamente a proteínas⁽¹¹⁾.

Resultados: se evaluaron 21 embarazadas con edad 22.8 ± 5.13 años y peso 70.36 ± 9.1 kg, 20 inducidas con oxitocina, con estancia promedio en labor de 116 ± 66.2 minutos; 20 mujeres tuvieron parto espontáneo y una requirió maniobras. Después de iniciar el remifentanilo en infusión, todas las mujeres tuvieron disminución significativa del dolor con respecto a la medición basal en los primeros 10 minutos (EVA 2) y se mantuvo hasta presentar un repunte del EVA durante el periodo expulsivo con dosis media de $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, las diferencias del EVA entre este período con respecto a la medición inicial y las subsecuentes fue 1 a 7 ($p < 0.05$) Los cambios estadísticamente significativos de la TANI sistólica (bajo 5mmHg) y diastólica (bajo 2mmHg), FR (bajo 6 respiraciones) y FC (bajo 7 latidos) en la madre fue a los 10 minutos de la infusión con respecto a la medición inicial y las subsecuentes, estas no fueron clínicamente significativos. La Satp02 se mantuvo estable (98%), no hubo evidencia de sedación y no se registraron náuseas o vómito. La FCF promedio fue 143 latidos/min mostrando diferencias

significativas a los 15 minutos en comparación con las otras mediciones con una disminución máxima de 5 latidos/min ($p < 0.05$), lo que se consideró sin relevancia clínica. El valor de APGAR promedio fue de 7.7 ± 1.17 al minuto y a los 5 minutos de 8.9 ± 2.1 .

Conclusiones: La infusión de remifentanilo durante el trabajo de parto no alteró las contracciones uterinas ni el estado de alerta; tampoco modificó clínicamente las variables cardiovasculares y la Satp02 en la madre, ni la FCF. El control del dolor fue bueno con EVA de 0-4; sin embargo, observamos que durante el período expulsivo el EVA aumentó significativamente en algunos casos debido probablemente al uso de la misma vía venosa para la administración de oxitocina, proponemos usar dos vías para mejorar la administración de remifentanil. El APGAR fue de 8 al minuto y de 9 a los 5 minutos, con buena recuperación del neonato. La dosis y el tiempo total de la infusión no tuvieron impacto estadísticamente significativo sobre las mediciones.

REFERENCIAS

1. Arnaout L, Ghiglione S, Figueiredo S, Mignon A. «Effects of maternal analgesia and anesthesia on the foetus and the newborn». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37:46-55.
2. Volmanen P, Sarvela J, et al. Intravenous remifentanyl versus epidural levobupivacaina with fentanyl for pain relief in early labour: a randomized, controlled double-blinded study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52:249-255.
3. Hinova A, Roshan F. Systemic remifentanyl for Labor Analgesia. *Anesth-Analg*. 2009;109:1925-1929.
4. D'Ofrio P, Novelli A, et al. The Efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanyl for labor pain relief: An Open Study of 205 Parturients. *Anesth-Analg*. 2009;109:1922-1924.
5. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, Stienstra R. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *Br J of Anaesth*. 2010;104:209-215.
6. Owen MD, Poss MJ, et al. Prolonged intravenous remifentanyl infusion for labour analgesia. *Anesth-Analg*. 2002;94:918-919.
7. Richa F, Yazigi A, et al. General anesthesia with remifentanyl for cesarean section in a patient with Hellp Syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005;49:418-419.
8. Olufolabi AJ, Booth JV, et al. A preliminary Investigation of remifentanyl as a labor analgesic. *Anesth-Analg*. 2009;91:606-608.
9. Volikas MD, Butwick A, Wikinson C, Fleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient controlled analgesia in labour. *Br J of Anaesth*. 2005;95:504-509.
10. Freeman LM, et al. Remifentanyl patient controlled analgesia versus epidural analgesia in labour. A multicentre randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2012;12:63 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/12/63>
11. Canto SL, Higgins GLF. Anestesia Obstétrica. Capítulo 3 «Farmacología perinatal» Martínez SRT; Delgado CR; Alonso ZFA. Segunda Edición 2008, Editorial Manual Moderno. Páginas 21-46.