

ANALGESIA OBSTÉTRICA SISTÉMICA CON REMIFENTANILO Y DEXMEDETOMIDINA

DR. Jesús Alberto Freza Domínguez

MEDICO ANESTESIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL EN EL HGR/UMAA No. 2

CONTACTO:

DR. Alberto Freza Domínguez

freal_13@hotmail.com

telefono celular: 044 55 27 69 3004

telefono fijo: 54431629

Cine Mexicnao 479 -11 Colonia Lomas Estrella

Trabajo recibido: 8 de julio de 2014
Trabajo aceptado: 17 de setiembre de 2014

RESUMEN

Para todas las mujeres el trabajo de parto y el parto son experiencias dolorosas, sumado a esto, el miedo y la ansiedad pueden incrementarlo y dificultar su manejo. Así mismo el dolor durante la labor de parto es equiparable con el dolor post-quirúrgico, sin olvidarnos que además la atención del trabajo de parto es un procedimiento médico de alto valor y prevalencia a nivel mundial. En la analgesia obstétrica el estándar de oro es la técnica regional pero cuando esta se encuentra contraindicada o rechazada por la paciente, habitualmente se decide abandonar la analgesia y proseguir la labor de parto con dolor; dejando a un lado toda la información descrita en la literatura con respecto a que el adecuado tratamiento del dolor disminuye la morbilidad y mortalidad materno fetal, además de obtenerse mejorías en relación al costo-beneficio acortando el tiempo de estancia hospitalaria e impactando favorablemente en la economía de los pacientes.

El uso de sedantes y narcóticos en la paciente en labor de parto siempre ha sido motivo de controversia ya que estos medicamentos tienden a cruzar la membrana placentaria y pueden tener efectos nocivos sobre el neonato. Sin embargo; los medicamentos más nuevos como remifentanilo debido a sus propiedades farmacocinéticas aunque cruzan la placenta no producen efectos secundarios clínicamente significativos en el binomio madre-feto. Además de que la dexmedetomidina no pasa a la circulación fetal, una razón de valor por la cual puede ser usada en conjunto con remifentanilo para la analgesia en labor de parto y obtener de esta

manera un mejor control del dolor, estancia más confortable y hemodinámia estable aún en las pacientes obstétricas en estado crítico; ya que es de carácter imperativo ofrecer la mejor atención y cuidados posibles tanto a la madre como al neonato.

PALABRAS CLAVE: remifentanilo, dexmedetomidina, analgesia obstétrica sistémica.

ABSTRACT

For all women in labor and childbirth are painful experiences, in addition to that, fear and anxiety can increase it and hinder its management. Also pain during labor is equated with pain after surgery, without forgetting also the attention of labor is a medical procedure of high value and prevalence worldwide. In obstetric analgesia the gold standard is the regional technique but when this is contraindicated or refused by the patient, usually you decide to leave analgesia and further labor pain, although there is enough information that the proper approach to pain decreases maternal-fetal morbidity and mortality, in addition to improvements obtained in a cost-effective shortening the length of hospital stay and impacting positively on patients economy.

The use of sedatives and narcotics in the patient in labor has always been controversial as these drugs tend to cross the uteroplacental barrier and can have adverse effects on the neonate. But the newer drugs such as remifentanil and dexmedetomidine because of their pharmacokinetic properties do not cross the placenta so significantly further literature refers that dexmedetomidine does not pass into the fetal circulation. One more reason to value which can be used in conjunction remifentanil for analgesia in labor and thereby obtain better pain management, better state of comfort, and hemodynamics in obstetric patients and that it is mandatory to provide the best possible care and attention to both the mother and the neonate.

KEYWORDS: remifentanil, dexmedetomidine, systemic obstetric analgesia, obstetric anesthesia and analgesia.

INTRODUCCIÓN

Podemos definir el dolor como un complejo y subjetivo compendio de experiencias desagradables sensoriales, emocionales y perceptuales, asociado con diversas respuestas autonómicas, psicológicas y de comportamiento que se desencadenan como respuesta al estímulo nociceptivo generado por la lesión tisular. Son bien conocidos la prevalencia, intensidad, calidad y origen del dolor durante el trabajo de parto; así como, su repercusión en los parámetros fisiológicos de la madre y el feto y en la mecánica del proceso del parto. Para casi todas las mujeres el trabajo de parto y el parto son experiencias dolorosas, sumado a esto, el miedo y la ansiedad pueden incrementarlo y dificultar su manejo¹. El dolor asociado con el parto afecta a todas las pacientes en diversos grados y su complejidad involucra alteraciones bioquímicas y fisiológicas que afectan no solamente a la madre sino también al feto, e interactúan interfiriendo con la evolución normal del trabajo de parto.

La lesión tisular desencadenada por la isquemia de la contractilidad uterina, como uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados, lleva a la sensibilización de los nociceptores tisulares

periféricos y sus fibras nerviosas aferentes, con la consecuente liberación de neurotransmisores, excitatorios e inhibitorios como sustancia P, neurotensina, encefalinas, GABA, prostaglandinas y otras. Las vías del dolor efectúan su primera sinapsis en interneuronas del cuerno posterior de la medula espinal, donde se realiza la neuromodulación del estímulo nociceptivo e interactúan con otras neuronas en el asta anterior medular y en segmentos localizados en zonas adyacentes, activando vías ascendentes a nivel del tallo y la corteza, desencadenando múltiples respuestas reflejas, de tipo psicológico, sensorial, cognitivo, afectivo y autonómico. La estimulación autonómica especialmente de tipo simpático, aumenta la actividad respiratoria y circulatoria y origina mecanismos psicodinámicos como aprehensión y ansiedad. Se genera alcalosis respiratoria y posteriormente acidosis metabólica por el incremento en la ventilación durante la contracción y los periodos de hipoventilación e hipoxemia durante la relajación uterina. Aumentan la presión sistólica y la frecuencia cardíaca, así como el gasto cardíaco, el trabajo ventricular izquierdo, y el consumo de oxígeno. La actividad metabólica aumentada se manifiesta por niveles elevados de lactato y ácidos grasos libres. La motilidad intestinal, y el vaciamiento gástrico se disminuyen y los niveles de gastrina se incrementan².

Como mecanismos desencadenantes de esta respuesta están: las catecolaminas, el cortisol, los corticosteroides y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), liberados como manifestación neuroendocrina. Estos cambios pueden alterar el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo que incide sobre el intercambio gaseoso, la oxigenación fetal y del recién nacido, estos cambios fisiopatológicos pueden llegar a ser perjudiciales al binomio materno-fetal, tales como hiperventilación materna y acidosis fetal; ésta puede ser sumamente peligrosa, y aún más en fetos de alto riesgo. En muchos casos los cambios generados por el dolor pueden desencadenar un trabajo de parto disfuncional y prolongación del mismo. Es por esto que es imperativo el manejo del dolor en las pacientes obstétricas, 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 particular².

ANTECEDENTES

En 1847 James Young Simpson, administró por primera vez anestesia para el parto y desde entonces se discute la seguridad de la anestesia en obstetricia³. El uso de fármacos analgésicos durante el trabajo de parto es en la actualidad en muchos países parte integral del manejo de las pacientes obstétricas, actualmente se dispone de varias alternativas analgésicas para el manejo del dolor durante el trabajo de parto; técnicas intravenosas con narcóticos, técnicas inhalatorias, bloqueos regionales y técnicas peridurales y espinales². Siendo la analgesia peridural considerada el estándar de oro para el manejo del dolor durante la labor de parto por más de 20 años, ya que se le considera la técnica más noble y con menos efectos nocivos para el binomio materno/fetal. Sin embargo no esta exenta de riesgos ya que se ha demostrado que la analgesia regional, llámese epidural o 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 del trabajo de parto y haya más partos vaginales instrumentados, provocando distrés fetal intraparto severo⁴.

Además cuando se encuentra contraindicada la técnica regional habitualmente se decide por abandonar la analgesia y proseguir la labor de parto con dolor; las contraindicaciones frecuentes para la administración de analgesia o anestesia neuroaxial son: prolongación de los tiempos de coagulación, plaquetopenia severa del embarazo o de otra etiología, patología de la columna vertebral, obesidad mórbida y seguramente la de mayor importancia es que la paciente no acepte el procedimiento con anestesia regional⁴.

Es en este punto donde entran los opioides, 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 pueden 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. Durante muchos años se evitó el uso 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 fentanilo 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. Lamentablemente hay pocas opciones para manejar el dolor en el trabajo de parto cuando la analgesia epidural está contraindicada. La administración de opioides en el período periparto con meperidina y fentanil se continúa usando a pesar de los riesgos por posible depresión respiratoria fetal y neonatal severa.

Dada esta situación es que existe la urgencia 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.

En la actualidad los opioides son considerados la piedra angular de todos los procedimientos que requieran anestesia y analgesia quirúrgica, debido a que el dolor en labor de parto es equiparable al dolor postquirúrgico, la paciente obstetra sería altamente beneficiada con la administración de una droga potente de corta acción y sin efectos secundarios adversos maternos y fetales significativos⁴⁻⁶.

No se debe olvidar 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 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.

De esta manera 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-glucoproteína 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 α 1-glucoproteína.

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 compartimiento materno o bien índice = 1 señala que se ha alcanzado el equilibrio entre los diferentes compartimientos

De este modo y dada la tendencia actual es la analgesia por vía sistémica o intravenosa la técnica a dominar.

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 fentanilo que contiene un enlace éster al ácido propanóico; 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 es de 0.001 a 0.020 µg/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 alfa 1-glicoproteína ácida, posee un volumen de distribución pequeño en el compartimiento 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 proveen 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. Estudios demuestran que aun en dosis altas 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 el trabajo de parto, independientemente de las horas de duración de la infusión, así como la analgesia quirúrgica durante cesárea.

Diversos autores han estudiado la farmacocinética y farmacodinamia en diversos entornos clínicos, pero el primero en hacerlo en pacientes obstétricas fue Kan y cols. demostrando definitivamente que existe un paso trasplacentario del fármaco y sus efectos desaparecían rápidamente del feto, teniendo resultados en la puntuación de Apgar mayores a 7 en todos los casos sin repercusiones significativas en los neonatos, quizá el único efecto de importancia era el grado de somnolencia en la madre que iba de ligera a moderada^{4,7-10}.

Evron y cols., desarrollaron un estudio doble ciego, aleatorizado, clínico controlado, en el cual comparaban el efecto analgésico del remifentanilo en el dispositivo de analgesia controlada por paciente (ACP) (20mcg en bolo con 3 minutos de cierre y sin infusión continua de fondo, aumentando 5mcg cada 15 minutos a demanda de la paciente) con meperidina (1mg/kg en 30 minutos más dosis de rescate 1mg/kg), en 88 gestantes en trabajo de parto. Los resultados de este estudio indicaron que el uso de remifentanilo con ACP durante el trabajo de parto se asocia con mejores valores de la EVA, mayor satisfacción de la paciente y una menor necesidad de convertir a analgesia epidural en comparación con el uso de meperidina, la media de dosis del

remifentanilo fue de 0.27mcg/kg. Las desaceleraciones variables al final de la segunda etapa del trabajo de parto se observó en el 2.4% del grupo de remifentanilo¹².

Turlov y Waterhouse, presentaron dos casos clínicos con el uso de remifentanilo para analgesia en labor de parto en pacientes con anomalías sanguíneas documentadas y por ende no podían ser sometidas a analgesia neuroaxial, el dispositivo de analgesia controlada por paciente ACP fue programado para dar una dosis de bolo de remifentanilo de 20mcg en 20 segundos con un tiempo de cierre de tres minutos, y sin infusión continua de fondo, reportando la calidad de analgesia como muy buena por parte de las madres, sin secuelas neonatales adversas¹³.

Jones y cols. presentaron tres casos de embarazos de término con trastornos de la hemostasia (trombocitopenia) en las cuales se llevó a cabo la analgesia con remifentanilo mediante ACP en bolos a demanda de 0.5mcg/kg con intervalos de cierre de 2 minutos, los resultados obtenidos de calidad de analgesia fueron excelentes y sin repercusiones en los neonatos; las madres calificaron el grado de analgesia como muy bueno sin embargo el alivio del dolor no fue absoluto, y las puntuaciones de Apgar fueron de 8-9; siendo el efecto deletéreo de mayor importancia el grado de sedación en las madres pero sin mayor problema¹⁴.

Blair y cols. realizaron un estudio con 25 gestantes en labor de parto, las cuales recibieron remifentanilo en dispositivos de ACP con el objetivo de encontrar la dosis adecuada, con bolos en rangos de 0.125mcg/kg a 1mcg/kg con tiempos de cierre de 2 minutos e infusiones continuas de 0.025mcg/kg-0.05mcg/kg/min hallando reducciones moderadas en la analgesia del parto, sin reducciones significativas en la FCF; el test de Apgar y los análisis de gases de sangre de cordón umbilical se mantuvieron dentro de parámetros normales. Concluyendo que el sistema de ACP con remifentanilo (dosis en bolo de 0.25-0.5mcg/kg con infusión de mantenimiento de 0.025-0.05mcg/kg/min) es seguro y puede ser una alternativa para la analgesia obstétrica aunque insuficiente¹⁵.

Owen y cols., publican un caso de infusión continua de remifentanilo en rangos de 0.05-0.02mcg/kg/min para la analgesia de trabajo de parto durante 34 horas en una gestante de 33 semanas de gestación, con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos la cual amerita heparina y ácido acetilsalicílico durante toda la gestación, recibiendo un total de 18mcg de remifentanilo. La analgesia obtenida fue satisfactoria a pesar de que el dolor no fue abolido en su totalidad. Recomendaron así mismo suspender el remifentanilo 15 minutos antes del periodo expulsivo y reducir al mínimo de esta manera la incidencia de depresión respiratoria en los recién nacidos⁸.

Volmanen y cols., realizaron un estudio con 20 gestantes en el cual pretendían determinar la dosis mínima efectiva de remifentanilo en la analgesia durante la labor de parto usando dispositivos de ACP, ministraron bolos de 0.2mcg/kg con tiempo de cierre de un minuto e incrementos del bolo de 0.2mcg/kg cada 10 minutos, hasta obtener un grado de analgesia satisfactoria en la paciente durante un lapso de una hora. Determinaron una amplia variación individual de la dosis requerida del remifentanilo para obtener analgesia, con bolos en rango de 0.2-0.8mcg/kg con un promedio de 0.4mcg/kg. El tiempo medio para alcanzar la dosis efectiva fue de 21 minutos¹⁶.

Volikas y cols., determinaron los efectos secundarios materno fetales del remifentanilo en ACP con bolos de 0.5mcg/kg y tiempo de cierre de 2 minutos para 50 gestantes en labor de parto.

Las puntuaciones de dolor se redujeron significativamente en 43 de las 50 mencionadas, con efectos adversos mínimos. Se evaluó las concentraciones plasmáticas de remifentanilo en la madre, vena y arteria umbilical, los resultados obtenidos indican transferencia placentaria del bolo del remifentanilo pero sin algún efecto adverso en el feto ó recién nacido¹¹.

Arsitizabal y Lordoño, publicaron 3 casos de gestantes con indicación de analgesia obstétrica en la cuales usaron remifentanilo por medio de ACP, debido a contraindicación de analgesia regional, utilizando bolos de 0.5-1mcg/kg sin tiempos de cierre más infusión continua de base de 0.08-0.15mcg/kg/min y corte de infusión del remifentanilo 5 minutos previos al periodo expulsivo. Encontrando escalas adecuadas de dolor menores de 3 dentro de la EVA (escala visual analógica) y sin efectos deletéreos para el binomio¹⁷.

López-Millán y cols., desarrollaron un estudio con 25 pacientes gestantes en las que se indico analgesia obstétrica con remifentanilo por medio de dispositivos ACP, con bolos de 30mcg y una infusión de base de 0.05mcg/kg y un tiempo de cierre de 4 minutos, encontrando una analgesia promedio de 3 (EVA) después de la primer hora de infusión, con un leve grado de sedación en la paciente y sin efectos secundarios significativos para la madre y el feto¹⁸.

Balki y cols., realizaron un estudio con 20 pacientes para comparar la eficacia de 2 regímenes de ACP con remifentanilo para analgesia obstétrica; la configuración inicial en ambos grupos consistió en una infusión de 0.025mcg/kg/min, bolo de 0.25mcg/kg y tiempo de cierre de 2 minutos. En el grupo A la perfusión se incremento de manera gradual de 0.025 hasta 0.05, 0.075 y 0.1mcg/kg/min según requerimientos, mientras que el bolo se mantuvo constante en 0.25mcg/kg. En el grupo B, el bolo se incremento de 0.25mcg a 0.5, 0.75 y 1mcg según fuera necesario, mientras que la infusión se mantuvo constante a 0.025mcg/kg/min. Sin embargo de que las puntuaciones de dolor y satisfacción fueron similares en ambos grupos, el régimen utilizado en el grupo A se asoció a menor grado de efectos secundarios en comparativa con la dosificación del grupo B. este estudio sugiere que el remifentanilo por vía intravenosa ACP es eficaz para la analgesia obstétrica con un bolo de 0.25mcg/kg, intervalo de cierre de 2 minutos y una infusión continua de 0.025-0.1mcg/kg/min¹⁹.

D` Onofrio y cols., realizaron un estudio observacional prospectivo que evaluó la eficacia y seguridad del remifentanilo en 205 pacientes. La infusión inicial de 0.025mcg/kg/min se incremento de manera gradual hasta una dosis máxima de 0.15mcg/kg/min, la EVA previa al inicio de la infusión fue de 9.4+ 1.2 y disminuyo a 5.1 + 0.4 a los 5 minutos y 3.6+ 1.5 después de 30 minutos. Los efectos secundarios maternos fueron mínimos y sin efectos secundarios neonatales²⁰.

Novoa, Rodríguez, realizaron un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo en 30 gestantes en labor de parto con indicación de analgesia obstétrica con remifentanilo evaluando eficacia y seguridad, por medio de dispositivo de ACP. La dosis de infusión continua fue de 0.05mcg/kg/min con bolos a requerimientos de 0.5mcg/kg y un tiempo de cierre de 5 minutos, la infusión de remifentanilo se interrumpió 10 minutos previos al término del periodo expulsivo. La dosis media total del remifentanilo fue de 1,063+ 278mcg a lo largo del estudio teniendo en cuenta que la dosis media máxima posible era de 1,262.3+ 404mcg, observando una reducción considerable de dosis de remifentanilo con este método; se obtuvieron grados de analgesia satisfactorios y efectos adversos no significativos tanto para la madre como el neonato²¹.

Gonzalez-Navarro, en este estudio evaluaron 21 embarazadas a las cuales se les administro remifentanilo para analgesia obstétrica, la infusión de remifentanilo inició a una concentración plasmática (Cp) de 0.08 mcg/kg/min modificándose hasta 0.44 mcg/kg/min de acuerdo a la percepción del dolor de cada paciente hasta encontrar la dosis para obtener un EVA de 0 a 3, posterior al inicio de la infusión del remifentanilo, todas las mujeres tuvieron disminución importante 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 mcg/kg/min, las diferencias del EVA entre este período con respecto a la medición inicial y las subsecuentes fue 1 a7, sin efectos adversos significativos en el binomio4.

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y algunos países europeos como un agente sedante/analgésico. La dexmedetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico α_1 presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores α_2/α_1 de 1620, la cual es cinco a diez veces mayor que la que presentan compuestos como clonidina, detomidina o xylazina. Dexmedetomidina es un fármaco agonista α_2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad, como hemos visto, por los receptores α_2 adrenérgicos que el fármaco prototipo de este grupo, la clonidina. Este último es un α_2 agonista disponible para su empleo en anestesiología, pero que a diferencia de la dexmedetomidina se comporta como un agonista parcial sobre el receptor α_2 . En principio no parece tener afinidad por los receptores β adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides tipo μ y δ , GABA y benzodiacepínicos. Químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2, 3-dimetilfenil)etil]imidazol monoclóhidrato. Su fórmula molecular es C₁₃H₁₆N₂HCl, siendo su peso molecular de 236,7. El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de 157° C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (concentración de 200 μ g/ml en suero salino 0,9%) y conservado a temperatura ambiente (25° C), no se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni incremento en su degradación durante un período prolongado de tiempo (unos 5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo (3 años a 5°, 25° ó 35° C)²².

La dexmedetomidina es un agonista altamente selectivo del receptor α_2 adrenérgico con varias acciones diversas como sedación, ansiolítico, simpaticólisis, analgesia y disminución de los requerimientos anestésicos intraoperatorios (narcóticos, o halogenados), la estabilidad cardiovascular, recuperación sin problemas cuando se usa como un complemento de la anestesia general, y por encima todo, preserva la función respiratoria. Fue aprobado por la FDA de Estados Unidos (Food and Drug Administration) en 1999 para su uso en seres humanos para la sedación y analgesia a corto plazo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por menos de 24 horas²³.

La dexmedetomidina se usa en diversas áreas, como sedación para fibrobroncoscopia e intubación orotraqueal, sedación en procedimientos de resonancia magnética (MRI), endoscopías y cirugías oftálmicas, para el síndrome de abstinencia por alcohol y opiáceos²³.

Aunque no se ha aprobado para su uso en pacientes pediátricos, especialmente recién nacidos, hay una gran cantidad de la literatura disponible, en forma de informes de casos y revisión de artículos que describen el uso exitoso de la dexmedetomidina en este grupo de pacientes también. Se ha estudiado rigurosamente como complemento de los anestésicos locales en la anestesia espinal y epidural. Pero hay cierta reticencia en el uso de la dexmedetomidina por anestesiólogos en las pacientes en labor de parto; la razón es por la posible transferencia uteroplacentaria y los efectos adversos en el neonato. Hay varios informes de casos que describen el uso exitoso de la dexmedetomidina en la analgesia obstétrica en caso de que la analgesia regional este contraindicada, si la paciente no la acepta o como un complemento de la epidural sino es satisfactoria, sin ningún tipo de resultados fetales adversos en las dosis recomendadas, dosis de carga (1 mcg/kg en 10-15 minutos, seguido de una infusión en 0,2-0,7 mcg/kg/hora). Debido a su alta lipofilia y a su índice madre/feto de 0.77 la dexmedetomidina es retenida en el tejido placentario y no pasa a la circulación fetal por ende, el riesgo de provocar bradicardia fetal es significativamente menor debido a estas propiedades. En las embarazadas con cardiopatías que no pueden tolerar la perturbación hemodinámica durante el parto, y pacientes con alguna contraindicación para analgesia neuroaxial (coagulopatía, patología de columna, etc.) o analgesia regional no satisfactoria y/o insuficiente, la dexmedetomidina puede ser utilizada de manera segura. De la misma manera la infusión continua de dexmedetomidina ha sido utilizada de manera exitosa en pacientes manejadas con analgesia sistémica a base de opioides que ha resultado insuficiente. Además, el fármaco también posee propiedades atractivas, tales como la estabilidad hemodinámica materna, ansiólisis, y la estimulación de las contracciones uterinas²³.

Sia y cols., realizaron un estudio sobre los efectos de la clonidina y la dexmedetomidina en biopsias de miometrio de pacientes a las cuales se les realizo cesárea y encontró que la dexmedetomidina aumenta la contractilidad uterina en las concentraciones plasmáticas de 1×10^{-9} g/ml. Por lo tanto recomendaron su uso en la anestesia obstétrica²⁴.

De souza y col., publicaron un reporte de caso clínico en el que describen el éxito del manejo en una cirugía de aneurisma cerebral en una paciente de 19 años de edad con un embarazo de 27 semanas de gestación. Utilizaron dexmedetomidina con fentanilo y propofol para la anestesia general y justificaron el uso de la dexmedetomidina para controlar las respuestas hemodinámicas durante la cirugía (inducción, manejo de aneurisma, y extubación). Mencionaron que se mantuvo la viabilidad fetal durante todo el período perioperatorio. Diez semanas más tarde a la paciente se le realizó cesárea y se obtuvo un recién nacido totalmente sano y con valores de Apgar favorables²⁵.

Toyama y cols., reportaron el éxito en el uso de dexmedetomidina en una paciente de 23 años de edad con diagnostico de hipertensión pulmonar primaria y 23 semanas de gestación, a la cual se le realizó cesárea a las 32 semanas de gestación bajo anestesia general, con una combinación de óxido nítrico, y una infusión de prostaciclina, nitroglicerina y dobutamina. La dexmedetomidina fue específicamente utilizada para prevenir la respuesta hemodinámica durante la inducción y la emersión con el fin de prevenir la insuficiencia cardiaca²⁶.

Abu-Halawa y cols., describen el éxito obtenido con el uso de dexmedetomidina en infusión intravenosa en una paciente gestante con diabetes mellitus e hipertensión inducida por el embarazo, la cual se rehusó a la anestesia epidural, se procedió a la cesárea bajo anestesia general con dexmedetomidina en infusión sin incidentes ni efectos adversos en la madre ni el recién nacido²⁷.

Palanisamy y cols., publicaron un reporte de caso clínico con respecto al uso de la dexmedetomidina en un parturienta de 31 años de edad con espina bífida oculta con una médula espinal anclada de L5-S1 la cual se estaba manejando con un ACP con Fentanilo y estaba siendo insuficiente, no evolucionó adecuadamente el trabajo de parto, además se sospechaba de corioamniótis y se procedió a la cesárea bajo anestesia general, usando dexmedetomidina en infusión, se obtuvo un neonato sano y con calificaciones de Apgar normales y sin déficits²⁸.

Mendoza Villa, publicó 2 reportes de caso en los cuales utiliza la dexmedetomidina como un complemento para analgesia de parto junto con remifentanilo. Ambas pacientes se sometieron a parto vaginal, aunque la primer paciente con instrumentación. Los bebés fueron entregados con puntuaciones normales de Apgar al 1 y 5 minutos²⁹.

El-Tahan y cols., estudiaron la eficacia de la dexmedetomidina en la supresión de la respuesta cardiovascular y hormonal a la anestesia general para la cesárea. Ellos reclutaron aleatoriamente 68 parturientas para su estudio y, de acuerdo con la asignación al azar, las parturientas recibieron 0.2, 0.4, o 0.6 mcg/kg/hora de dexmedetomidina 20 minutos antes de la inducción o placebo. Con la maniobra de Sellick, la anestesia general se administra con propofol y suxametonio y para el mantenimiento usaron sevofluorano con un CAM de 0.5-0.75. Registraron la frecuencia cardíaca materna, la presión arterial media, el CAM del sevofluorano, el tono uterino, y el nivel de cortisol sérico, la puntuación de Apgar, las puntuaciones de capacidad neurológica adaptativa y estado ácido-base. Concluyendo que la administración pre operatoria de dexmedetomidina en dosis de 0.4-0.6 atenúa la respuesta hemodinámica materna y la respuesta hormonal a la cesárea sin efectos adversos neonatales³⁰.

Newman y cols., publicaron un reporte de caso donde usaron dexmedetomidina de manera exitosa en una intubación con paciente despierta por medio de fibroscopio la cual presentaba una distrofia muscular tipo III y se le realizaría cesárea³¹.

Alex T. Sia y Ban L. en una publicación mencionan que la dexmedetomidina si se utiliza correctamente, en una paciente con trabajo de parto, puede proporcionar sedación y estabilidad hemodinámica con un mínimo riesgo de depresión respiratoria. Sin embargo, se subrayó que se requiere más investigación ya que hay una posibilidad de sinergia con los narcóticos y el óxido nitroso³².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Son bien conocidos la prevalencia, intensidad, calidad y origen del dolor durante el trabajo de parto, así como su repercusión en los parámetros fisiológicos de la madre y el feto y en la mecánica del proceso del parto. Básicamente para todas las mujeres el trabajo de parto y el parto son experiencias dolorosas, sumado a esto, el miedo y la ansiedad pueden incrementarlo y dificultar su manejo, así mismo el dolor durante la labor de parto es equiparable con el dolor

pos quirúrgico, sin olvidarnos que además la atención del trabajo de parto es un procedimiento médico de alto valor y prevalencia a nivel mundial, y la técnica de analgesia obstétrica más usada durante décadas es la de tipo regional ya sea peridural o espinal, sin embargo no todas las pacientes son candidatas o aceptan esta técnica.

Secundario a esta situación surge la interrogante ¿El uso de analgesia obstétrica sistémica con remifentanilo y dexmedetomidina administrados en infusión continua es una buena alternativa para el manejo del dolor en las pacientes bajo labor de parto?

JUSTIFICACION

Como sucede a nivel mundial en las pacientes a las cuales se les administra analgesia obstétrica el estándar de oro es la técnica regional pero cuando esta encuentra contraindicada, habitualmente se decide por abandonar la analgesia y proseguir la labor de parto con dolor, a pesar de existir bastante información de que el adecuado abordaje de dolor disminuye la morbimortalidad materno fetal, además de obtenerse mejorías en relación al costo-beneficio acortando el tiempo de estancia hospitalaria e impactando favorablemente en la economía de los pacientes.

El manejo del dolor de la paciente en labor de parto sigue siendo difícil y controversial, por lo que la analgesia obstétrica sistémica y de manera específica con un opioide de acción ultracorta como lo es el remifentanilo en conjunto con la dexmedetomidina que es un agonista altamente selectivo del receptor α -2 adrenérgico con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas idóneas para la paciente obstétrica, es una excelente opción de manejo.

OBJETIVOS

Objetivo general

Demostrar mediante recopilación de literatura científica, la eficacia y seguridad de la analgesia obstétrica sistémica con remifentanilo y la dexmedetomidina.

METODOLOGIA

Se condujo una búsqueda de artículos y reportes de casos clínicos a través de PUBMED, INTRAMED, EISEVIER, UP TO DATE y GOOGLE para así encontrar que tanta literatura hay disponible describiendo el uso tanto de remifentanilo como de dexmedetomidina en el uso de la paciente obstétrica y bajo labor de parto.

La estrategia de búsqueda se realizó usando palabras claves tales como remifentanilo, dexmedetomidina, analgesia obstétrica sistémica, anestesia y analgesia obstétrica. En la

revisión literaria se incluyeron artículos/publicaciones que describen el uso del remifentanilo y de la dexmedetomidina en analgesia obstétrica y también en pacientes sometidas a Cesárea.

DISCUSION

El uso de sedantes y narcóticos en la paciente en labor de parto siempre ha sido motivo de controversia ya que estos medicamentos tienden a cruzar la barrera uteroplacentaria y pueden tener efectos nocivos sobre el neonato. Pero los medicamentos más nuevos como remifentanilo y dexmedetomidina debido a sus propiedades farmacocinéticas no cruzan la placenta de manera tan significativa. Remifentanilo es un analgésico potente de acción ultracorta, agonista de los receptores μ , es susceptible a inactivación por esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, provocando que tenga una semivida terminal ultracorta, debido a sus propiedades farmacocinéticas es usado en las pacientes obstétricas obteniendo muy buenos resultados y sin efectos adversos significativos en el binomio madre-feto, sin embargo los estudios realizados usando remifentanilo reportan la gran mayoría que a pesar de que la calidad analgésica es satisfactoria puede llegar a no ser totalmente adecuada. La dexmedetomidina es un agonista altamente selectivo del receptor α -2 adrenérgico, y tiene acciones tales como: sedación, ansiolítico, simpaticólisis, y analgesia; debido a su alta lipofilia tiene una alta retención en el tejido placentario (0.77 Índice materno/fetal) y no pasa a la circulación fetal e incluso si lo hace es realmente de manera ínfima, por ende, el riesgo de provocar bradicardia fetal es significativamente menor debido a estas propiedades. Sin embargo se debe justificar el uso de la dexmedetomidina en la paciente obstetra, ya que sigue siendo controversial, si se utiliza para la analgesia del parto y/o coadyuvante en la anestesia general para la cesárea. De cualquier manera, en condiciones maternas tales como Hipertensión pulmonar, cardiopatías (especialmente en estenosis mitral), tirotoxicosis, y enfermedad coronaria donde la hemodinámica de la paciente este altamente comprometida, la dexmedetomidina se puede utilizar en las dosis recomendadas, debido a sus propiedades deseables de analgesia, sedación, simpaticólisis, y su capacidad para reducir los requerimientos de anestesia. Así mismo se debe tomar extrema precaución su uso en presencia de bradiarritmias, disfunción ventricular ó biventricular severa, y en pacientes depletados de volumen. No se debe olvidar que el uso de la dexmedetomidina requiere ajuste de dosis en presencia de disfunción hepática o renal.

CONCLUSION

Con el debido monitoreo de las variables hemodinámicas y la adecuada selección de la paciente, la dexmedetomidina puede usarse en analgesia obstétrica y más aún si hay condiciones médicas en las cuales la taquicardia y la hipertensión no son absolutamente permisibles, además la literatura re que la dexmedetomidina no pasa a la circulación fetal, una razón más de valor por la cual puede ser usada en conjunto con remifentanilo para la analgesia en la labor de parto y obtener de esta manera un mejor manejo del dolor, mejor estado de confort, y hemodinámica en las pacientes obstétricas ya que es de carácter imperativo ofrecer la mejor atención y cuidados posibles tanto a la madre como al neonato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderón E, Martínez E, Román MD, Pernia A, García-Hernández R, Torres L. Remifentalino intravenoso mediante infusor elastomérico frente a meperidina intramuscular: estudio comparativo en analgesia obstétrica. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;13(7):462-7.
2. Vélez-Jaramillo P. Analgesia obstétrica: ¿Una práctica deseable? *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2000;51(1).
3. Vélez-Jaramillo P, Vélez-Arango JE. Estudio comparativo del manejo de dolor durante el trabajo de parto con nalbufina y fentanilo intravenoso. *Rev Col Anest* 1999;27(2):103-10.
4. González-Navarro P. Opioides de corta duración en obstetricia. *Rev Mex Anesthesiol* 2013;36(Supl1):S154-8.
5. Arnaout L, Ghiglione S, Figueiredo S, Mignon A. Effects of maternal analgesia and anesthesia on the foetus and the newborn. *J Gynecol Obstet Biol Rep*. 2008;37:46-55.
6. Hinova A, Roshan F. Systemic remifentanyl for Labor Analgesia. *Anest Analg*. 2009;109:1925-9.
7. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, Stienstra R. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth*. 2010;104:209-15.
8. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, Harper MA. Prolonged intravenous remifentanyl infusion for labour analgesia. *Anesth Analg* 2002;94(4):918-9.
9. Richa F, Yazigi A, et al. General anesthesia with remifentanyl for cesarean section in a patient with HELLP Syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(3):418-9.
10. Olufolabi AJ, Booth JV, et al. A preliminary investigation of remifentanyl as a labor analgesic. *Anesth Analg* 2009;91:606-8.
11. Volikas MD, Butwick A, Wikinson C, Fleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2005;95:504-9.
12. Evron S, Glezerman M, Sadan O, Boaz M, Ezri T. Remifentanil: a novel systemic analgesic for labour pain. *Anesth Analg* 2005;100:233-8.
13. Thurlow JA, Waterhouse P. Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. *Br J Anaesth* 2000;84:411-3.
14. Jones R, Pegrum A, Stacey RG. Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia. *Br J Anaesth* 1999;54:461-5.

15. Blair JM, Hill DA, Fee JP. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth* 2001; 87:415-20.
16. Volmanen P, Akurai EL, Raudaskoski T, Alahuhta S. Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anaesth-Analg* 2002;94:913-7.
17. Aristizabal JP, Londoño JD. Remifentanilo como alternativa para analgesia obstétrica. *Rev Colomb Anestesiol* 2006;34:274-7.
18. López-Millan JM, Blanco L, Alcañiz JB, De Las Mulas M. Analgesia del trabajo de parto con remifentanilo por vía intravenosa mediante un sistema de analgesia controlada por paciente (ACP). *Rev Esp Anest Reanim* 2007;54:200-2.
19. Balki M, Kasodekar S, Dhaumne S, Bernstein P, Carvalho JC. Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Can J Anesth* 2007;54:626-33.
20. D'Onofrio P, Novelli AM, Mecacci F, Scarselli G. The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanyl for birth pain relief: an open study of 205 parturients. *Anesth Analg* 2009;109(6):1922-24.
21. Novoa J, Rodríguez S. Seguridad y eficacia del remifentanilo por vía intravenosa mediante un sistema de analgesia controlada por la paciente durante el trabajo de parto. *Actas Perú Anestesiol* 2012;20:51-8.
22. Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidina un fármaco prometedor. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49:407-20.
23. Abhijit S, Sriprakash N. Dexmedetomidine in pregnancy: review of literature and possible use. *J Obstet Anesth Cr Care* 2013;3:3-6.
24. Sia AT, Kwek K, Yeo GS. The *in vitro* effects of clonidine and dexmedetomidine on human myometrium. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:104-7.
25. De Souza KM, Anzoategui LC, Pedroso WC, Gemperti WA. Dexmedetomidine in general anesthesia for surgical treatment of cerebral aneurysm in pregnant patient with specific hypertensive disease of pregnancy: case report. *Rev Br Anestesiol* 2005;55:212-6.
26. Toyoma H, Wagatsuma T, Ejima Y, Matsubara M, Kurosawa S. Cesarean section and primary pulmonary hypertension: The role of intravenous dexmedetomidine. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:262-7.
27. Abu-Halaweh SA, Al Oweidi AK, Abu-Malooch H, Zabalawi M, Alkazaleh F, Abu-Ali H, *et al.* Intravenous dexmedetomidine infusion for labor analgesia in patient with preeclampsia. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:86-7.
28. Palanisamy A, Klickovich RJ, Ramsay M, Ouvang DW, Tsen LC. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct for labor analgesia and cesarean delivery anesthesia in a parturient with tethered spinal cord. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:258-61.

29. Mendoza Villa JM. Dexmedetomidine as adjuvant for analgesia in labor: a report of two case.. Rev Colomb Anesthesiol 2012;40:79-81.
30. El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, Khidr AM, Al-Juhaiman RA. Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and hormonal responses to general anesthesia for caesarean section: a dose-response study. Int J Obstet Anesth 2012;21:222-9.
31. Neumann MM, Davio MB, Macknet MR, Applegate RL. Dexmedetomidine for awake fiber optic intubation in a parturient with spinal muscular dystrophy type III for cesarean delivery. Int J Obstet Anesth 2009;18:403-7.
32. Sia AT, Sng BL. Intravenous dexmedetomidine for obstetric anaesthesia and analgesia: Converting a challenge into an opportunity?. Int J Obstet Anesth 2009;18:204-6.