

11202

18/63



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Gral. "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez"
I S.S.T.E.

FENTANYL EPIDURAL COMO COMPLEMENTO PARA
ANALGESIA OBSTETRICA CON BUPIVACAINA.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de la Especialidad en
ANESTESIOLOGIA

p r e s e n t a:

DR. JOSE ALBERTO MARTINEZ MORALES



Asesor: DR. SERGIO SANCHEZ MANZANO

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

México, D. F.

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the author or advisor.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION

II.- GENERALIDADES

- a) Marco Histórico
- b) Anatomía del espacio epidural
- c) Consideraciones Fisiológicas
- d) Consideraciones Farmacológicas
- e) Neurotoxicidad
- f) Farmacocinética y Farmacodinamia de los opióides
en el espacio epidural
- g) Consideraciones obstétricas clínicas
- h) Efectos Colaterales

III.- JUSTIFICACION

IV.- OBJETIVOS

V.- MATERIAL Y METODOS

VI.- RESULTADOS

VII.- DISCUSION Y CONCLUSIONES

VIII.- BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

Es indudable que el alivio del dolor durante el trabajo de parto en la mujer embarazada, repercute favorablemente en el estado ácido-básico del recién nacido.

Sin embargo, como tradicionalmente se expresa no debe existir ninguna complicación en las tres P (Potencia, Pasillo y Pasajero) esto es; ni modificar la tonicidad del cuello y del cuerpo del útero grávido, ni dañar al producto.

Al paso del tiempo se ha demostrado la casi inocuidad del bloqueo epidural con anestésicos locales como mejor técnica para el alivio del dolor en la parturienta. Existen efectos adversos que ocasionalmente se presentan por su uso. Se puede mencionar el bloqueo simpático y la absorción sistémica del anestésico y su paso hacia el producto.

El descubrimiento de opiáceos a nivel medular y receptores específicos, ha permitido la aplicación de éstos por vía intratecal y epidural. La experiencia clínica en el alivio del dolor de parto con opiáceos epidurales no ha sido concluyentemente mejor que la técnica con anestésicos locales.

Posiblemente el mejor conocimiento de la transmisión del dolor, los neurotransmisores agonistas como la sustancia P y sus antagonistas, los sistemas de la vía aferente primaria y su inhibición, permitan en un futuro utilizar varios fármacos para bloquear el dolor a diferentes niveles.

GENERALIDADES

Marco Histórico.

En la historia escrita se han señalado métodos de alivio - del dolor en embarazadas en trabajo de parto. En los escritos chinos se menciona la administración de opiáceos y soporíferos, así como el uso de vino, en las crónicas que provienen de Persia. En la Edad Media en varios países europeos se dejaba a la mujer vino, aguardiente ó cerveza para que lo ingeriera por si misma. Con el perfeccionamiento de la jeringa y la aguja, la introducción de analgésicos inyectables y anestésicos, así como la posibilidad de hacer bloqueos regionales, hubo aceptación general de la analgesia durante el parto.

El creciente interés por el peligro de la anestesia general en el parto ya era evidente en los informes sobre mortalidad-anestésica en Gran Bretaña publicados en 1951 y en 1956 (Morton). La mortalidad pulmonar originada por el Síndrome de -- Mendelson fue añadida a la lista de riesgos atribuida a la -- anestesia general. En 1949 se empieza a abandonar la anestesia general en Estados Unidos y una enérgica campaña empieza a propulsar la anestesia caudal.

Desde 1933, Cleland publicó su primera descripción de las vías del dolor segmentarias en la primera etapa del parto y señaló que el dolor de las contracciones uterinas era bloqueado a nivel de D XI y D XII, mientras que el dolor perineal de la segunda etapa requería el bloqueo de los nervios sacros.

El concepto de anestesia epidural fue expuesto originalmente por Corning en 1885, y Cathelin u otros investigadores practicaron tal técnica en los comienzos de este siglo. Sin embargo, sólo cuando se contó con mejores anestésicos locales y equipo idóneo, se identificaron las ventajas, y médicos expertos y preparados se encargaron de la técnica, ésta alcanzó difusión enorme en la anestesia obstetrica.

En fecha reciente se ha prestado gran atención a la administración de narcóticos por vía epidural. Desde el comienzo en 1979 Wang y cols. propusieron que esta vía podría tener empleo particular en obstetricia. Si bien ésta técnica esta todavía en fase de investigación, se han sucedido con rapidez las publicaciones clínicas.

Booker y cols. han hecho afirmaciones positivas y señalaron los datos de 25 mujeres que recibieron de 2.5 a 4 mgrs de sulfato de morfina por vía epidural diluido en 8 ml de cloruro de sodio. En promedio la mitad de las mujeres estuvieron "totalmente satisfechas" con duración de la acción, que fue de 3 a 11 hrs. El comienzo de acción varió de 15 a 60 minutos. -- Por otra parte, la tercera parte de las mujeres no tuvieron -- alivio alguno del dolor, el resto tuvo analgesia moderada, pero insuficiente. Todas las mujeres sintieron alivio del dolor cuando se administró bupivacaína. Sin embargo los autores comentaron que si bien la bupivacaína era eficaz para lograr la analgesia, la inestabilidad cardiovascular que ocasionó el incremento en el empleo de fórceps hicieron de ella un anestésico inaceptable para muchos obstetras. Sin duda la falta de bloqueo motor y simpático es la ventaja del empleo epidural de narcóticos.

En un estudio de Cousins y cols. demostraron que cuando se administraba por vía epidural 100 mgrs de Meperidina, el nivel sistémico se acerca al necesario para la analgesia. El nivel -- en la sangre de la parturienta de los narcóticos administrados -- en el espacio epidural, era semejante al que se observó después de una inyección intramuscular.

Resultados más alentadores han sido reportados con el uso de Fentanyl. Justins y cols. demostraron que pequeñas dosis de Fentanyl epidural disminuye la dosis del anestésico local requerido en labor con mínimos efectos colaterales. En estudios posteriormente se demuestra que la misma dosis dada por vía epidural e -- intramuscular -- son diferentes en cuanto a calidad analgesica -- siendo mayor en el grupo de administración epidural. La alta liposolubilidad del Fentanyl lo hace el agente ideal para atravesar membranas. También se ha demostrado un efecto anestésico local a altas dosis. (Justins y cols. 1983)

La identificación de los receptores opiáceos y la actual comprensión de los neurotransmisores opiáceos endógenos fue revisa da por Stoelting (1980) y Schachter (1981).

Existen infinidad de trabajos sobre este tema desde las primeras comunicaciones hechas por Wang y continúan tales de interrogantes, sin embargo, es posible que en el futuro se contemple la introducción de nuevos agentes, posiblemente basados en endorfinas o se realice el refinamiento de la dosis.

Anatomía del Espacio Epidural.

La médula espinal está ubicada dentro del canal espinal y está envuelta por las meninges, siendo la duramadre la capa más externa. La médula espinal rara vez se extiende más abajo de L I, pero ocasionalmente llega hasta nivel superior de L II.

La duramadre se fija a los bordes del agujero occipital y se extiende hasta terminar en el borde inferior de la S II.

El espacio epidural está situado entre la duramadre centralmente, y el ligamento amarillo y el periostio que recubre el canal espinal periféricamente. Se extiende desde la base del cráneo, donde se funde al periostio y la duramadre hasta la membrana sacrococcígea. Su diámetro es de 0.5 cm y es más ancho en la línea media y por detrás en la región lumbar. El espacio epidural contiene tejido conectivo areolar laxo y grasa, las redes arterial y venosa, los linfáticos y las raíces de los nervios espinales. Las venas, sin válvulas y constituyendo el rico plexo venoso vertebral, conecta las venas de la pelvis con las venas intracraneales. Así las soluciones ó aire inyectado en éstos plexos pueden ascender directos hacia el cerebro. El tamaño del espacio epidural varía con las alteraciones del saco dural. Las causas principales son los cambios en el volumen del líquido cefalorraquídeo y la distensión de las venas peridurales.

Consideraciones Fisiológicas.

Un nervio raquídeo a su salida, por la vaina de la duramadre y en su trayecto a la periferia, contiene axones preganglionares de tipo motor, sensitivo y autónomo, y por tal razón se le-

considera como mixto; los axones difieren en su diámetro transversal y en la presencia y grosor de la de la vaina de mielina. Las grandes fibras fuertemente mielínicas tienden a ser motoras (A, alfa, beta) las mielínicas más finas tienden a ser sensitivas y transportan impulsos del tacto, presión y propiocepción, así como un componente doloroso rápido ó somático; las fibras muy finas con muy poca mielina (B) son preganglionares autónomas y las más finas (C), son las que transportan los impulsos del dolor lento ó visceral, impulsos autónomos postganglionares, y tal vez los que participan en las sensaciones térmicas. Las vainas mielínicas reales de todos los nervios suelen ser semejantes.

Sistemas Nociceptivos.

Los sistemas nociceptivos no han sido definidos claramente. Yaskh y Hammond en 1982 han hecho una revisión extensa.

Los sistemas periféricos por los cuales la información acerca del daño tisular se transmite al SNC se definieron bajo criterios farmacológicos y anatómicos. Las neuronas aferentes primarias con cuerpos celulares pequeños en los ganglios de las raíces dorsales tienen fibras no mielinizadas y mielinizadas de diámetro pequeño. Las terminales periféricas de estas fibras aparentemente no son especializadas. Las terminales espinales de la neurona aferente son el sitio de interés para comprender el sitio de acción de los opiáceos. Hay algo de controversia acerca de la presencia de las fibras mielinizadas y no mielinizadas en las raíces dorsales y de cómo entran al cuerno dorsal. Sin embargo las aferentes primarias aparentemente se bifurcan pasando rostralmente y caudalmente por distancias variables. Las grandes fibras mielinizadas se extienden en ambas direcciones de la columna dorsal, aproximadamente el 20 % alcanzan el núcleo de la columna dorsal.

Las colaterales de éstas fibras entran al cuerno dorsal en un espacio curvo. Las fibras no mielinizadas sin embargo, van sobre la superficie del cuerno dorsal lateral, en el tracto de Lissauer. Entran al cuerno dorsal directamente, terminando en las capas superficiales. Hay un número considerable de fibras aferentes no mielinizadas que entran al cordón espinal por las raíces ventrales. Sin embargo, la importancia de estas fibras en la transmisión del dolor en los humanos no se ha determinado y las mediciones micrográficas electrónicas aseguran que deben estar en relación con las fibras no mielinizadas incluyendo algunas en la columna dorsal. La terminación de las fibras aferentes primarias está siendo definida. Usando el transporte retrógrado de peróxido rústico, Light y Pearl (1979) mostraron que las terminales centrales de pequeñas fibras no mielinizadas se localizaba en la zona marginal (Rexed I) y la sustancia gelatinosa (II y III) del cuerno dorsal principalmente en la lámina II. Las terminales de las fibras de gran diámetro se encontraron en la lámina IV (núcleo propio). Estas descripciones anatómicas se confirmaron en el laboratorio en una serie de experimentos sofisticados. (Figura 1)

Farmacología de los Sistemas Nociceptivos.

La transmisión aferente primaria es de gran importancia para el manejo clínico del dolor. Sin embargo el neurotransmisor para la nocicepción no ha sido identificado claramente. Sin embargo la sustancia P (SP, 11 aminoácidos) se encuentra en el ganglio de las raíces dorsales de los cuernos celulares tipo B en las terminales nerviosas periféricas y en las terminaciones

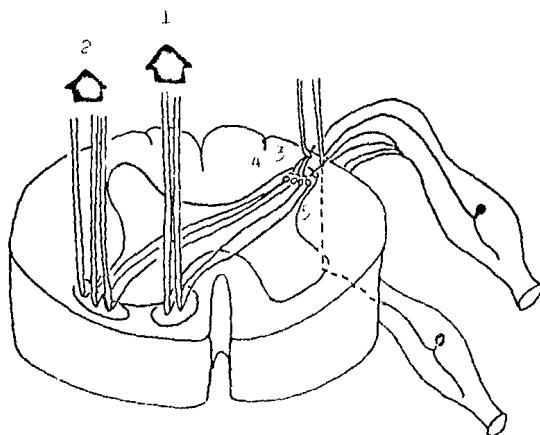


Figura # 1.

Vías ascendentes y región del cuerno dorsal de la médula espinal. Las fibras aferentes entran por la raíz nerviosa dorsal del ganglio dorsal alcanzando el tracto de Lissauer (3). Las aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en el ganglio dorsal. Las neuronas de segundo orden tienen sus cuerpos celulares en la sustancia gelatinosa (4). (1 y 2) Fibras entrecruzadas de los tractos espinotalámico y espinoreticular. (5) Laminas de Rexed IV, V y VI.

centrales de las fibras mielinizadas y no mielinizadas. La sustancia P se ha relacionado en el LCR en vivo por estimulación eléctrica de alta intensidad de todos los tipos de fibras de los nervios periféricos de las ratas y el gato, y no, en estimulación eléctrica de baja intensidad en fibras mielinizadas solamente, esto se inhibe por la administración conjunta de morfina en el espacio intratecal. También se ha demostrado que la depleción de la sustancia P del cuerno dorsal en animales por la administración de Capsaína intratecal. Otros péptidos han sido demostrados en las células ganglionares de las raíces dorsales y en las terminaciones de las aferentes primarias. Estos incluyen a péptidos intestinales vasoactivos (PIV, 28 aminoácidos), Somatostatina (13 aminoácidos) y Colecistoquinina (CCK 33 aminoácidos) pudiendo ser candidatos como neuromoduladores ó neurotransmisores de la información nociceptiva. Las Prostaglandinas y las Prostaciclina han sido implicadas también en los mecanismos centrales y periféricos de la nocicepción.

La transmisión de la información nociceptiva puede ser modificada en cada sinapsis, en su trayectoria ascendente ó por interferencia con la generación periférica. Las influencias excitatorias ó inhibitorias pueden actuar: 1) Alterando la modalidad a la cual una neurona responde 2) Alterando las características del lugar receptivo de la neurona y 3) Alterando las características temporales de la descarga neuronal.

Sitio de Acción de los Opióides Espinales.

La actual evidencia del sitio de acción de los opióides espinales se basan en: 1) Datos iontoforéticos y de microinyección que muestren un foco de actividad en la sustancia gelatinosa -

2) Autorradiografías que siguen a la aplicación de Morfina y - Fentanyl sobre la superficie del cordón espinal que muestran - que la radiactividad corresponde a la sustancia gelatinosa cuando la descarga de las neuronas de la lámina V a estímulos nocivos se reduce significativamente y 3) Latencia para la inhibición de las neuronas de la lámina V seguida de la administración intratecal de Morfina son similares a aquellas reportadas para la latencia al bloquear la respuesta al estiramiento de - la piel seguida a la Morfina intratecal en el gato.

Vías propuestas y transmisores.

Estudios microiontoforéticos han sugerido que el GABA mediaba la inhibición presináptica y la Glicina la inhibición postsináptica. Sin embargo, las neuronas que contienen encefalinas están presentes en la sustancia gelatinosa, sugiriendo que éste sistema intrínseco es activado por un segmento sináptico y es inhibitorio. En ratas descerebradas, la Morfina subaracnoidea deprime selectivamente la actividad en los axones ascendentes del cordón espinal por la estimulación eléctrica de aferentes nocivos primarios. Hay evidencia que los sistemas encefalinérgicos localizados en las regiones cerebrales y medulares activados - por la extensión somática producen inhibición descendente de - las neuronas del cuerno dorsal. Tal inhibición descendente nos - tro que tenía un componente tónico en experimentos. Parecería - que el GABA y la Glicina no estuvieran implicados en éstos pro - cesos. La mayoría de los transmisores candidatos para éstos -- sistemas son la Serotonina y la Norepinefrina. Las inyecciones

subaracnoideas de Clonidina (agonista alfa 1 adrenérgico) ó -- ST-91 (agonista alfa 2 adrenérgico) producen analgesia espinal la cual es antagonizada por la Prazocina y la Yohimbina respectivamente. La Serotonina subaracnoidea también produce analgesia espinal que es antagonizada por la Metiserida.

El Baclofen el cual parece actuar sobre una subpoblación de receptores GABA, también produce analgesia. Recientemente la Benzodiazepina Midazolam ha sido reportada para producir analgesia espinal, la cual es reversible por los antagonistas específicos el Ro 15-1788. Se ha visto que la transmisión es compleja incluyendo los sistemas de modulación.

Aunque los mecanismos pueden ser vistos desde un punto de vista simplista, pueden hacerse algunas observaciones clínicas:

- 1) Estos mecanismos inhibitorios no parecen actuar en una vía final común, son independientes
- 2) Estos sistemas pueden ser complementarios y aditivos
- 3) Puede ocurrir tolerancia y taquifilaxia
- 4) La tolerancia cruzada no ocurre entre los sistemas
- 5) Las propiedades físicas de la drogas exógenas, endógenas y moduladores pueden ser importantes para las aplicaciones espinales y epidurales y
- 6) El dolor parece estar bloqueado estando intactos selectivamente el sensorio, función motora y simpática.

La figura dos resume la transmisión e inhibición del dolor en un sistema simplista y tal vez incompleto.

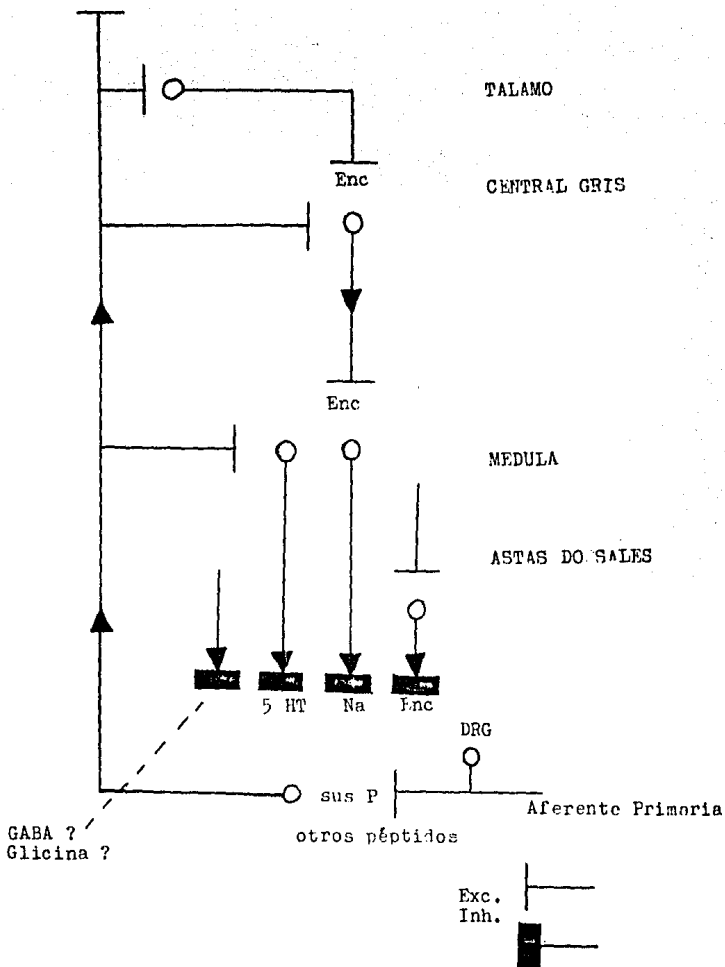


Figura # 2 .

Figura 2. Modelo de Transmisión del Dolor.

DRG = Raíz del Ganglio Dorsal sP = Sustancia P 5HT = Serotonina Na = Noradrenalina Enc = Enkefalinas GABA = ácido gamma aminobutírico.

Los impulsos nociceptivos aferentes primarios son conducidos vía de la raíz del ganglio dorsal a la neurones espinoreticulares en el asta dorsal con la sustancia P como neurotransmisor.

Las colaterales proveen a la médula y el SNC. La activación de enkefalinas en vías descendentes (GABA, 5 HT y Na) producen inhibición de la transmisión primaria aferente. Dentro del asta dorsal hay sistemas locales inhibitorios de enkefalinas.

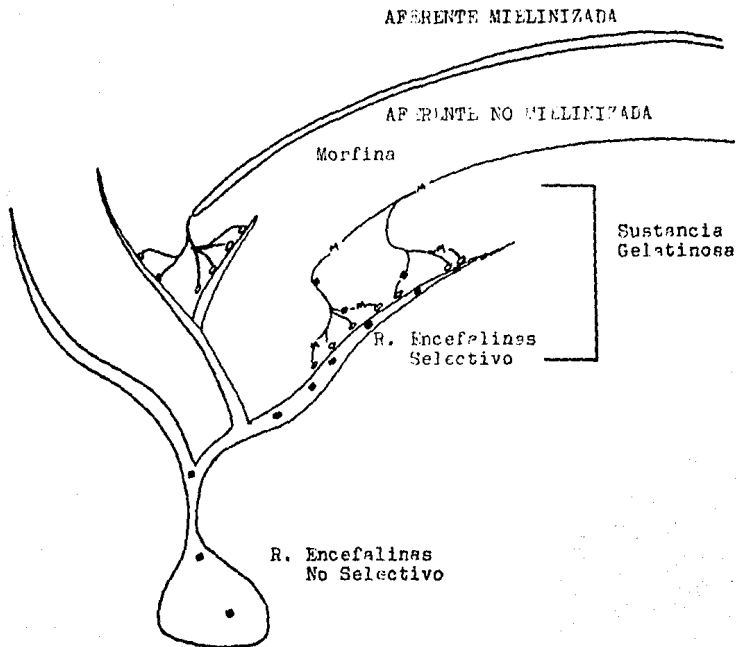


Figura # 3 .

Duggan et al., usando microelectrodos administraron electroforéticamente Morfina, presentando evidencia de una distribución - predominantemente presináptica de los receptores preferentes - de morfina, en tanto que los receptores preferentes de encefalinas estaban localizados en ambos (pre y postsinápticamente)

En resumen, existen pentapéptidos en la sustancia gelatinosa de Rolando, en los cuerpos celulares de las interneuronas e cortas, éstas hacen conexión con los terminales de las neuronas aferentes primarias, las cuales conducen la información del dolor en la periferia. Las neuronas aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales de la médula y contienen sustancias P, la cual es el neurotransmisor de la sensación del dolor. Las neuronas aferentes primarias hacen contacto con las células del asta dorsal y se proyectan después formando el haz espinotalámico. Las encefalinas y los agonistas opiáceos impiden la liberación de la sustancia P de las neuronas aferentes primarias.

Sabemos que los opiáceos evocan sus efectos mediante tres mecanismos: 1) Inhibiendo las neuronas aferentes primarias en el asta dorsal de la médula espinal 2) Inhibiendo el sistema somatosensorio aferente (componente afectivo) a nivel supraespinal y 3) Activando las vías inhibitorias descendentes en el tallo cerebral. Conocemos también, que el receptor mu participa en la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. El receptor kappa esta involucrado en la analgesia a nivel espinal, miosis, sedación y catatonía.

La dynorfina actúa en los receptores kappa. La nalbufina y la buprenorfina, son una mezcla de agonistas parcial antagonistas de los receptores mu y kappa. Los análogos de las endorfinas como la metkefamida, constituyen otro progreso en la búsqueda de sustancias más eficaces para quitar el dolor.

Consideraciones Farmacológicas.

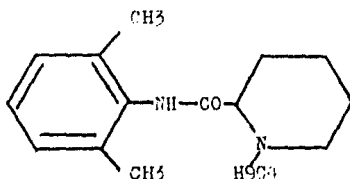
Bupivacaína.

Este fármaco sintético fue preparado por A. F. Ekestam en 1957, y en el comercio se conoce como Marcaina.

Nombre y Propiedades Químicas.

Es un compuesto anilida similar en estructura química a la Mepivacaína. El nombre químico es Clorhidrato de la 1-n-butyl-DL-piperidina-2-ácido carboxílico-2,6 dimetilénida.

Estructura química.



Su peso molecular es de 325 y su punto de fusión de 258°C.- Tiene un pH de 3.5 en promedio.

La base es muy poco soluble pero el Clorhidrato es muy soluble en agua. Es un producto muy estable que puede soportar la esterilización repetida en autoclave.

Potencia. Es 3 a 4 veces más potente que la mepivacaína, siendo su índice anestésico de 3.0 a 4.0

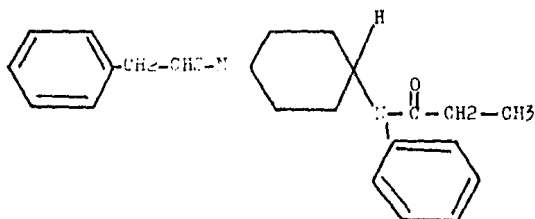
Toxicidad. La toxicidad plasmática se fija en 4 a 5 mcgrs por ml. Rara vez se llega a éstos niveles. Se han observado datos de toxicidad citológica con irritación local en el tejido nervioso, pero a la dosis clínicas no ha habido signos de lesión permanente.

En el plasma, el fármaco se une fuertemente con las proteínas incluso en un 70 a 90 %. Por ser una amida, el sitio principal del metabolismo es el hígado. Casi todo el fármaco es metabolizado parcialmente por N-desalquilación. Cruza la barrera placentaria por difusión pasiva, pero se ha señalado con este fármaco el nivel mínimo de difusión placentaria (proporción en sangre de vena umbilical y sangre de la madre, de 0.31 a 0.44). La gran capacidad de unirse a las proteínas, es tal vez la razón por la cual hay menor difusión a través de la placenta. En promedio 10 % del fármaco se excreta sin cambios en la orina, en término de 24 hrs, y también se excreta la forma conjugada con glucurónido.

El escalofrío es más frecuente con la bupivacaína que con los demás anestésicos locales. Después de inyección accidental de grandes dosis del fármaco en vasos sanguíneos ó después de dosis excesivas han aparecido convulsiones.

Fentanyl.

Es un analgésico derivado de la Norpetidina y sintetizado por Jansen que responde a la fórmula:



1-N-2-fenetil-4-N-propionilnilino-piperidina

Este analgésico es superior a todos los fármacos de ésta familia conocidos hasta hoy, en potencia, en rapidez de acción y en brevedad de duración de su actividad.

La duración óptima de acción es de 30 a 60 minutos, ésta brevedad depende de la redistribución rápida en los compartimentos líquidos del cuerpo. Además de su efecto analgésico produce signos de narcosis que incluyen miosis, euforia y depresión respiratoria. Tiene una débil acción emética. Los efectos a nivel cardiovascular son mínimos e incluyen; bradicardia moderada, - disminución mínima en la presión sistólica. Además tiene propiedades vagomiméticas con aumento del tono y la motilidad del aparato gastrointestinal. Hay estimulación del esfínter de Oddi.- A altas dosis puede producir rigidez de los músculos del maxilar inferior, cuello, tórax, y abdomen que probablemente indiquen una moderada depresión de la médula espinal, que permite cierto incremento reflejo del tono muscular, y la depresión del reflejo en H.

Aproximadamente el 10 % del Fentanyl se excreta como tal en la orina. El 90 % se metaboliza en el hígado.

Propiedades Fisicoquímicas y Acciones de los Opióides y Anestésicos locales.

Es útil comparar las propiedades fisicoquímicas de los opióides con algunos de los anestésicos locales. Los pesos moleculares y el pK son semejantes. Para el Citrato de Fentanyl el peso molecular es de 336 y su pK de 8.4, datos muy semejantes a la Bupivacaína con peso molecular de 288 y pK de 8.1. Sin embargo su coeficiente de partición es muy diferente siendo 81.5 para el Fentanyl (Octanol/pH 7.4 Coeficiente de partición Buffer) y 27.5 para la Bupivacaína (n-Heptane/7.4 Coeficiente de partición Buffer).

Los derivados de la fenilpiperidina son muy semejantes en estructura a los anestésicos locales. El rango de absorción de la Meperidina desde el espacio epidural es similar al de la lidocaína y también en su comienzo de acción. Altas concentraciones de Meperidina de 2 a 4 % pueden producir un profundo bloqueo del nervio periférico, sin embargo tales concentraciones no son usuales en el espacio epidural.

El Fentanyl y Lofentanyl son altamente liposolubles. Esta propiedad promueve un rápido comienzo de acción dando concentraciones en el LCR de la droga, siendo factible su migración al cerebro.

Estudios en animales y humanos demuestran que el principal sitio de acción de los opióides administrados epiduralmente son los receptores pre y postsinápticamente en la sustancia gelatinosa en las astas dorsales de la médula espinal. En contraste-

con los anestésicos locales que actúan bloqueando la membrana axonal predominantemente en las raíces de los nervios espinales. De los opiáceos solo la meperidina ha mostrado ser efectiva como único agente para cirugía (intratecal 1 mgr/kg). Presumiblemente ésto refleja ambas propiedades de anestésico local y efecto opiáceo.

Neurotoxicidad.

Las soluciones de opiodes de uso potencial en inyecciones espinales (morfina, metadona, meperidina, fentanyl, alfentanyl, lofentanyl y buprenorfina) y anestésicos locales en solución salina normal tienen un rango de pH entre 4.52 - 6.85. Cuando se mezclan con el LCR todos bajan el pH de este en 0.3 ó menos.

El examen histológico de la médula en pacientes con cánceres quienes tuvieron administración epidural de una mezcla de morfina-bupivacaína por 3 semanas ó 6 meses (morfina únicamente) no revelaron anomalías.

Los estudios en animales del posible daño nervioso con repetidas inyecciones de opiodes a través de un catéter epidural no revelaron cambios histológicos significativos (Yaksh). Los anestésicos locales no son tóxicos al tejido nervioso cuando se usen a las concentraciones recomendadas.

Farmacocinética y Farmacodinamia de los Opióides en el espacio Epidural.

La administración epidural de opiáceos es complicada debido a su penetración en la dura, depósito en las grasas y absorción sistémica.

La observación de que la Meperidina alcanza el LCR en altas concentraciones muy rápidamente sugiere que la liposolubilidad de los opióides epidurales puede permitir el acceso al LCR vía de las granulaciones aracnoideas. Esto permite un fácil acceso a la superficie de la médula. Es posible también que la droga alcance alguna rama de las arterias segmentarias de la arteria radicular posterior y posteriormente la cuerda espinal. La arteria radicular posterior da ramas que penetran directamente a la región dorsal de la médula. Este transporte vascular de opióides explica el comienzo de la analgesia igual entre la vía epidural e intratecal. La rápida absorción hacia la circulación sistémica indudablemente ocurre vía del extenso plexo venoso epidural y luego a la vena ácigos. La obstrucción de la vena cava inferior como ocurre en el embarazo puede causar distensión de las venas epidurales que incrementa el flujo de la vena ácigos. Esto puede producir un incremento en la absorción sistémica de opióides desde el espacio epidural disminuyendo la droga disponible para su transferencia a través de la dura. Es entonces aclarada en el hígado. Estudios en mujeres embarazadas soportan la hipótesis de la más rápida absorción de los opióides liposolubles que en las mujeres no embarazadas. También la absorción es más rápida que la misma dosis intramuscular.

El Fentanyl epidural ha sido usado para el alivio del dolor después de la sección cesárea con niveles sanguíneos que son consistentemente más bajos que los conocidos para analgesia. Esto indica que el Fentanyl epidural puede ser transferido a la médula vía ICR y vía arterias radiculares espinales, dejando solo mínimas cantidades para ser absorbidas lentamente por las venas epidurales. Este amortiguamiento de la absorción venosa puede ocurrir también como resultado de la "fijación" del Fentanyl en la grasa epidural, análogo al que ocurre con la Bupivacaína.

Consideraciones Obstetricas Clínicas.

Las experiencias han demostrado que un grado intenso de bloqueo motor y sensitivo bloquea el trabajo de parto, mengua la capacidad de la mujer para ayudar activamente en la segunda etapa del parto, y aumenta la frecuencia de presentaciones occipito-posteriores persistentes en el feto, que puede obligar al uso de fórceps para la extracción. Por tales razones la analgesia epidural en el parto tiene como meta solo abolir el dolor; ello puede lograrse por empleo de la mínima concentración eficaz del anestésico que produzca bloqueo del dolor visceral.

El dolor origina incremento notable en el nivel de catecolaminas endógenas circulantes, que incluyen adrenalina y noradrenalina. La disminución del dolor por bloqueo peridural y el -- bloqueo periférico de la estimulación simpática y de la inervación de la médula suprarrenal, aminoran la cantidad de catecolaminas circulantes y con ello, la inhibición endógena beta de las contracciones uterinas.

La evolución del parto puede valorarse por dilatación cervical; hay moderado progreso mientras la dilatación cervical no sea completa. Una vez dilatado el cuello uterino, se pide a la mujer que sume sus fuerzas externas a la contracción del útero para acelerar el nacimiento. De no haber anestesia, la distensión vaginal pone en marcha un reflejo y la paciente involuntariamente "puja", lo cual acelera el nacimiento.

En cuanto a la Bupivacaína se ha demostrado que la concentración al 0.125 % no prolonga el segundo estadio del trabajo de parto. La ausencia del reflejo de Ferguson puede ser compensada con instrucción a la madre para "pujar" en cuanto existe la contracción uterina.

Existen niveles bajos de Bupivacaína en el neonato. Esto es debido a que se une en mayor grado a las proteínas en la mujer y de este modo, queda menos base libre disponible para difusión placentaria. Una vez en el lado fetal, aminora la unión con proteínas, en parte debido a las características y concentraciones de las proteínas plasmáticas del feto.

Los porcentajes no ionizados reflejan las influencias del pH fisiológico en el pK de la droga, y dado que los medicamentos no ionizados cruzan la placenta, los fármacos con porcentaje bajo como la Bupivacaína muestran una proporción menor entre el nivel que existe en la sangre fetal, y el que priva en la sangre materna.

El Fentanyl epidural con dosis que varían entre 80 y 100 mcgrs no se ha demostrado que cause depresión en la puntuación de APGAR del neonato.

Efectos Adversos.

Pueden existir complicaciones debido a errores en la técnica de aplicación como; perforación de la duramadre con raquianestesia total, introducción del fármaco dentro de un vaso, hipotensión e infección.

Existe la posibilidad de alergia a la Bupivacaína y también de su absorción sistémica con datos de toxicidad que van de leves a severos.

En cuanto al Fentanyl pueden presentarse; vómitos, prurito-retención urinaria y depresión respiratoria inicial ó tardía.- La depresión aguda sin duda alguna depende del nivel sistémico inicial, pero la depresión tardía puede ser causada por el desplazamiento desde donde se absorbe y transportado lentamente - por el LCP al centro respiratorio.

Se ha presentado prurito en algunos pacientes, esto tal vez se deba a la liberación de histamina.

La disforia se presenta en algunos pacientes así como otros efectos en SNC como la catatonía (es más frecuente con el uso-prolongado; como pacientes con cáncer) .

A dosis de 50 a 75 mcgrs en el espacio epidural no se ha demostrado que cause depresión en el neonato.

Los efectos adversos pueden ser revertidos con naloxona.

JUSTIFICACION

El mejor conocimiento de la transmisión del dolor así como sus mecanismos de inhibición, ha permitido que el espacio epidural sirva de encruzijada para producir bloqueo del dolor con la aplicación de anestésicos y opióides que actuarían a diferentes niveles; raíces dorsales, sustancia gelatinosa y vías descendentes inhibitorias.

Teniendo en cuenta las consideraciones Obstétricas tenemos la necesidad de buscar la concentración mínima de la droga y su efecto local máximo para alivio del dolor obstétrico.

Este trabajo tiene por objeto demostrar la acción a nivel medular del Fentanyl, sin tratar de desplazar a la Bupivacaína pero si disminuir la dosis y llegar a la concentración mínima-efficaz de las dos drogas; tratando de justificar los nuevos conocimientos sobre la transmisión del dolor, sus interconexiones y sus vías medulares principalmente.

O B J E T I V O S

- a) Determinar si tiene efecto analgésico el Fentanyl aplicado por vía epidural.
- b) Determinar si existe diferencia en la analgesia producida por una dosis usual de Bupivacaína y la misma dosis adicionada de Fentanyl.
- c) Determinar si es posible disminuir la dosis de Bupivacaína al agregar Fentanyl.
- d) Conocer los efectos colaterales indeseables del -- Fentanyl aplicado por vía epidural.
- e) Determinar si pudieran existir efectos del narcótico sobre la valoración de APGAR del neonato.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se estudiaron 20 pacientes que ingresaron al servicio de labor del Hospital General "Fernando Quiroz Gutierrez" del I.S.S.S.T.E., con embarazo de término en segundo estadio del trabajo de parto. Todas las pacientes fueron sanas entre los 20 y 30 años de edad. Se seleccionaron solo primigestas y secundigestas. Se encontraron entre los 6 y 7 cms de dilatación cervical con el producto abocado y con buena evolución de su trabajo de parto hasta ese momento. Se descartaron 2 pacientes; una de ellas presentó toxicidad general a la bupivacaína con temblores severos y acrocianosis y requirió tratamiento con tiopental y oxigenación, y la otra en la cual el producto no descendió por desproporción cefalopélvica no detectada y pasó para operación cesárea.

Se mantuvo la circulación materna con infusión intravenosa de solución de hartman.

Se aplicó bloqueo peridural con aguja de Tohuy # 16 en el interespacio L2-L3, insertando el catéter 2 ó 3 cms con dirección cefálica.

Se formaron 2 grupos; al primero se le administraron 10 cm de Bupivacaína al 0.125 % más 75 mcgrs de Fentanyl. Al segundo grupo solo la Bupivacaína a la misma dosis y concentración.

Se tomó la Tensión Arterial antes y después del bloqueo.

Se determinó el grado de analgesia según una escala visual del 0 al 10.

Fueron 3 ocasiones en las que se determinó el grado de -- analgesia producido por el bloqueo:

- a) Antes del bloqueo
- b) 10 minutos después de la primera dosis
- c) 30 minutos después de la primera dosis

Se determinó la duración de la primera dosis y la necesidad de dosis sucesivas.

Se observó a la paciente para determinar la existencia de problemas como; hipotensión, bloqueo motor, datos de toxicidad tanto de la bupivacaína como del Fentanyl.

Por último se valoró el estado del recién nacido con la valoración de APGAR.

Se analizaron y discutieron los resultados.

R E S U L T A D O S

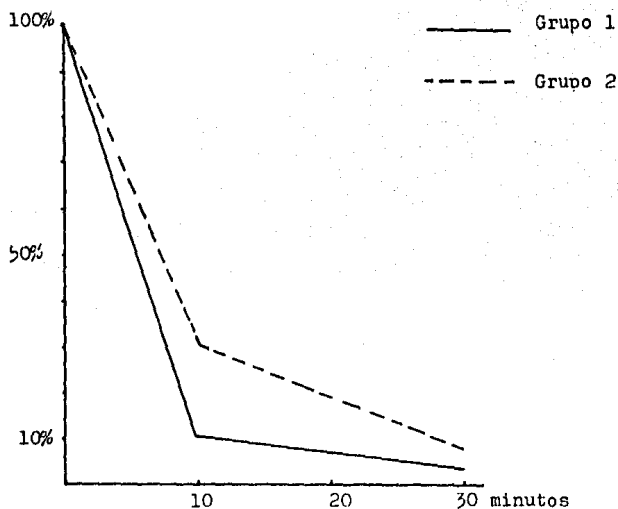
Fueron estudiados 20 pacientes. Formándose 2 grupos de 10 cada uno. El grupo 1 recibió bupivacaína-fentanyl y el grupo 2 recibió solamente bupivacaína y sirvió como testigo.

Tabla 1.

	Grupo 1	Grupo 2
Edad Promedio	24.1 años	23.6 años
Paridad		
Primigestas.....	6	7
Secundigestas.....	4	3
Dilatación Cervical		
Promedio.....	6.6 cms	6.4 cms
TA Promedio.....	118/75	117/79
(antes del bloqueo)		
TA Promedio	115/70	118/75
(5 mins. posterior al bloqueo)		

Alivio del Dolor.

Tabla 2



Hubo cambios significativos en cuanto al alivio del dolor entre los 2 grupos. Tomando el 10 como el 100 % como el valor inicial de ambos grupos. Vimos una reducción al 10 % en el primer grupo comparado con el 30 % aún en el grupo 2. A los 30 minutos fue solo el 5 % en el grupo 1, contra el 7 % en el grupo 2.

Duración de la analgesia y necesidad de dosis suplementarias.

El promedio de duración de duración de la analgesia de la dosis inicial para el primer grupo fue de 98.9 mins. y de 68.5 mins. para el segundo grupo. Y fue más necesaria la dosis suplementaria para el segundo grupo que para el primero.

Tabla 3.

	Grupo 1	Grupo 2
No dosis suplementaria.....	6 (60 %)	3 (30 %)
Dosis suplementaria.....	4 (40 %)	7 (70 %)

Efectos Colaterales.

Fueron mínimos. Se presentó un caso de hipotensión en el grupo 2. Respondió a la infusión de líquidos y cambio de posición. Un caso de vómito y otro de prurito dentro del grupo 1.- Ambos respondieron al tratamiento con naloxona una vez terminado el período expulsivo.

Estado del Neonato.

Todos los neonatos nacieron vivos. Tuvieron una valoración de APGAR promedio de 8.5 y 9.2 al minuto y los 5 minutos para el grupo 1, y de 8.5 y 9.5 para el grupo 2.

D I S C U S I O N

Como lo han demostrado estudios previos el Fentanyl es útil como complemento en la analgesia epidural con anestésicos locales para el alivio del dolor en el trabajo de parto.

Este estudio ha demostrado que existe un comienzo más rápido de la analgesia como lo demuestran los resultados en la tabla 2. Además la calidad de la analgesia fue mejor una vez establecido el bloqueo. Su duración es mayor y la necesidad de dosis subsiguientes se reduce.

El Fentanyl por su alta liposolubilidad se ha usado por vía epidural frecuentemente en el tratamiento del dolor, no solo de origen obstétrico, sino en el postoperatorio inmediato.

Se supone que atravieza la duramadre a través de las vellosidades aracnoideas y también pudiera alcanzar las astas posteriores de la médula a través de algunas de las ramas de la arteria radicular posterior. Los altos niveles plásmaticos encontrados en la parturienta al parecer son debidos a la absorción venosa en el plexo epidural, ya que en ésta condición la compresión en el sistema cava aumenta su capacidad.

El dolor en el segundo estadio del trabajo de parto se debe principalmente a la dilatación y borramiento del cervix. Los impulsos dolorosos son transmitidos por las fibras aferentes, alcanzando el cuerpo celular de la propia neurona aferente en los ganglios dorsales a nivel de D XI y D XII, de ahí mandan sus axones por las raíces posteriores alcanzando la sustancia gelatinosa haciendo interconexión con las neuronas de segundo-

orden que siguen las vías espinotalámicas y espinoreticulares hacia centros superiores.

Los impulsos dolorosos son bloqueados a diferentes niveles:

- a) Por el anestésico local - en raíces dorsales y nivel medular
- b) Por el narcótico - activando las vías inhibitorias descendentes a nivel medular y muy posiblemente a nivel central - disminuyendo el número de impulsos aferentes.

No existen dentro de las consideraciones obstétricas contraindicaciones para el uso de ésta técnica. No existió retraso en la evolución del trabajo de parto. No se modificaron las contracciones uterinas ni el descenso del producto.

Las valoraciones de APGAR fueron consideradas dentro de los límites normales. Sin embargo no se realizaron valoraciones neuroconductuales ni se midieron las concentraciones del narcótico en sangre fetal. Sin embargo sus funciones vitales se mostraron dentro de límites normales.

CONCLUSIONES

Del presente trabajo podemos concluir lo siguiente:

- a) El Fentanyl aplicado por vía epidural tiene efecto analgésico eficaz de duración y comienzo de acción adecuado.
- b) Si existe diferencia en comienzo de acción, calidad de la analgesia y duración entre un grupo utilizando bupivacaína -Fentanyl y otro utilizando únicamente bupivacaína. Siendo de comienzo más rápido, de mejor calidad y mayor duración - para el primer grupo.
- c) La dosis total de bupivacaína si fue posible disminuirla, - ya que se requirieron menos dosis utilizando el narcótico.
- d) No se presentaron efectos colaterales severos del narcótico utilizando 75 mcgrs por vía epidural.
- e) No se observó depresión del neonato. Siendo sus puntuaciones de APGAR consideradas dentro de límites normales.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Abboud Therese K., et al.
Effect of intrathecal morphine during labor on maternal plasma beta-endorphin levels.
Am. J. Obstetrics and Gynecology
Pags. 709-710 1987.
- 2.- Bleayert A. M.D., Soetens M. M.D., Steenberge V. L. M.D.
Van Der Donck A. M.D.
Bupivacaine 0.025 % in Obstetric Epidural Analgesia
Experience in Three Thousand Cases.
Anesthesiology
Vol. 51 pags. 435-438 1979.
- 3.- Booker P.D., Wilkes R.G., Bryson T.H., et al.
Obstetric Pain relief using epidural morphine.
Anaesthesia
Vol. 35 pags. 377-379 1980.
- 4.- Bromage P.R., Camporesia F.M., Nielsen C.H.
Rostral spread of epidural morphine.
Anesthesiology.
Vol. 56 pags. 431-436 1982.
- 5.- Bromage P.R.
Analgesia Epidural en Obstetricia.
Analgesia Epidural.
Salvat Editores. Primera edición.
Pags. 389-452 1984
- 6.- Cousins M.J. M.D., Mather L.E. Ph.D.
Intrathecal and Epidural Administration of Opioids.
Anesthesiology. Pags 276-310 1984.

- 7.- Carrie L.E.S., Sullivan G.M. and Seegobin R.
Epidural Fentanyl in Labour.
Anaesthesia.
Vol. 36 pages. 965-967 1981.
- 8.- Durant P.A., et al.
Epidural Injection of Bupivacaine, morphine, Fentanyl, -
Lofentanyl in chronically implanted in rats; a pharmaco-
logy and pathology study.
Anesthesiology.
Vol. 64 pages. 43-53 1986.
- 9.- Donald B. G. and Colin J. Sinclair
Progresos en la anestesia y analgesia regionales.
Ginecologia y Obstetricia. Temas Actuales.
Ed. Interamericana.
Vol. 2 pages. 263-278 1982.
- 10.- Francois G., Gagn M., du Callet J.
Anestesia en la mujer embarazada.
Anestesia.
Masson. S.A. Barcelona
1era Edición pages. 354-362 1984.
- 11.- Glynn C.J., Mather L.E., Cousins M.J., Graham J.R.
Peridural Meperidina in humans analgesic response, --
pharmacokinetics and transmission into CSF.
Anesthesiology.
Vol. 55 pages. 520-526 1981.

- 12.- Justins D.M., Knott C., Luthman J., Reynolds F.
Epidural versus intramuscular Fentanyl.
Analgesia and pharmacokinetics in labour.
Anaesthesia.
Vol. 38 page. 937-942 1983.
- 13.- Justins D.M., Francis E., Houlton P.G. and Reynolds F.
A controlled trial extradural Fentanyl in Labour.
Br. J. Anaesthesia.
Vol. 54 page 409-414 1982.
- 14.- Scott D.B., and Mc Clure S.
Selective epidural analgesia
Lancet
Vol. 1 page. 1410 1979.
- 15.- Selwyn Crawford J., et al.
Experience with epidural morphine in Obstetrics.
Anaesthesia.
Vol. 36 page. 207 1981.
- 16.- Vella L.M., et al.
Epidural Fentanyl in Labour. An evaluation of the --
systemic contribution to analgesia.
Anaesthesia.
Vol. 40 page. 741-747 1985.
- 17.- Wang J. K., Nuss L.A. and Thomas J.E.
Pain relief by intrathecally applied morphine in man.
Anesthesiology.
Vol. 50 page. 149 1979.

18.- Writer G.L.R., James F.M., Wheeler A.S.

Double-blind Comparison of morphine and bupivacaine for
continuous epidural analgesia in labor.

Anesthesiology.

Vol. 54 page. 215-219 1981.

19.- Yaksh T.L. and Rudy T.A.

Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics

Science.

Vol. 192 pag. 1357 1976.

20.- Yaksh T.L., Wilson P.R., Koike R.F., et. al.

Analgesia produced by a spinal action of morphine and
effects upon parturition in the rat.

Anesthesiology.

Vol. 51 pag 386 1979.