



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología**

**Isidro Espinosa de los Reyes  
Subdirección de Ginecología y obstetricia**

**TRANSPORTE PLACENTARIO DE LIDOCAINA  
A LA CIRULACION FETAL POSTERIOR  
AL BLOQUEO PERIDURAL**

**T E S I S**

**Para obtener el Título de:**

**ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DR. IVAN OROZCO**

**DR. JOSE ANTONIO HERNANDEZ PACHECO  
TUTOR DE TESIS**

**DRA. AURORA BELMONT GOMEZ  
ASESOR METODOLOGICO**



**MEXICO,D.F.**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## **DEDICATORIA**

**A Dios que me permitió terminar con éxito la carrera**

**A mis padres Lidia y Miguel y mi hermana Gabriela por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida y que brindaron la oportunidad de continuar con mi trayectoria académica.**

**A mis hijas Daniela Ivanna y Andrea que en poco tiempo estaré con ellas y procurare devolverles todo el tiempo que le debo.**

**A Sabrina que está a mi lado y pronto formaremos una familia**

**A mis amigos que estuvieron en las buenas y en las malas siempre los tendré presentes.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al INPer, institución que me dio un lugar y me permitió desarrollarme como especialista le agradezco infinitamente.**

**A mis maestros y profesores a los que les aprendí de su experiencia y habilidades gracias.**

**A la Dra. Beatriz Velázquez Valassi la cual me ayudo a realizar la tesis**

# INDICE DE CONTENIDOS

## **Capítulo 1.**

Resumen	6
Introducción	7
Planteamiento del problema	9
Marco Teórico	10

## **Capítulo 2. Material y Métodos**

Objetivos	42
Hipótesis	43
Justificación	44
Materiales y métodos	45

## **Capítulo 3.**

Resultados	53
------------	----

## **Capítulo 4.**

Discusión	60
Conclusiones	64

## **Capítulo 5.**

Bibliografía	65
Curriculum	66

## **CAPITULO 1: INTRODUCCION**

En el primer trimestre, las alteraciones más frecuentes son fatiga, acompañada de náuseas y/o vómito, así como una tendencia hacia la hipotensión postural. En el segundo trimestre es típico que las pacientes manifiesten una sensación de bienestar debido a la mejoría o disminución de los síntomas iniciales. Para el tercer trimestre se incrementa la fatiga y la incomodidad; se puede observar una depresión emocional moderada.

Durante el tercer trimestre, la expansión del útero en dirección cefálica produce alteraciones de tipo respiratorio en la embarazada por la compresión de las bases pulmonares; por esta razón disminuye el volumen de reserva respiratorio y los pulmones demandan entonces mayor cantidad de oxígeno. De esta manera, se presenta una aceleración en la respiración o taquipnea, al igual que disnea, las cuales se agravan por la posición supina ya señalada.

Durante las dos primeras semanas del embarazo, cuando la mujer no sabe aún que está embarazada, el embrión puede ser afectado aunque no se haya establecido la placenta. En el periodo fetal, que corresponde al segundo y tercer trimestre del embarazo, también pueden producirse alteraciones del desarrollo, ya que si bien en este periodo la mayor parte de la organogénesis está completa, la acción teratógena puede frenar el crecimiento y la maduración de los órganos, lo cual puede causar anomalías muy graves aunque no se produzcan modificaciones estructurales profundas. Son especialmente sensibles a la acción teratógena en el periodo fetal los órganos de maduración tardía, como el cerebro y los órganos de reproducción.

Es aquí donde la placenta juega un papel relevante, pues proporciona una membrana de difusión, de forma que los fármacos presentes en la sangre de la madre pasen al feto y los productos de excreción de éste pasen a la madre para ser eliminados. Así pues, es importante conocer la permeabilidad y conductancia difusa total de la membrana placentaria.

La lidocaína es uno de los agentes anestésicos más populares usados para anestesia peridural en cesárea. Dos presentaciones en la actualidad que están disponibles: Hidrocarbonato de lidocaína (Lidocaina CO<sub>2</sub>) y hidróclorido de lidocaína (Lidocaina HCl). Y se han encontrado niveles mayores en suero materno posterior a la aplicación de lidocaína carbonatada que con lidocaína hidróclorada. Siendo las concentraciones en la vena umbilical del recién nacido son directamente proporcionales

La lidocaína es una base débil (pK 7.86) y rápidamente cruza la placenta en su estado desionizado. La tasa del fármaco ionizado y desionizado se incrementa con la disminución del pH.

## RESUMEN

### TRANSPORTE PLACENTARIO DE LIDOCAINA A LA CIRCULACION FETAL POSTERIOR AL BLOQUEO PERIDURAL

**Antecedentes:** Varios estudios señalan el paso de la lidocaína a través de la membrana placentaria en madres en trabajo de parto posterior a administración de bloqueo peridural se buscara en este estudio las concentraciones de lidocaína en el feto y su posible repercusión en este.

**Objetivo:** Determinar las concentraciones séricas maternas y fetales de lidocaína posterior a la administración peridural, así como determinar el índice de transporte de lidocaína de la circulación materna a la fetal.

**Material y métodos:** Es un estudio observacional de 10 pacientes las cuales se incluyeron en el estudio pacientes con embarazo de término sin patología de base en trabajo de parto o con indicación para cesárea de tipo obstétrico.

Se analizaron 10 muestras de diferentes pacientes posterior a bloqueo peridural a los 5, 10, 15, 30, 60, 120 min y una toma de cordón umbilical a la resolución del embarazo la determinación se procesaron por cromatografía.

**Resultados:** Los resultados se analizaran posteriormente.

**Discusion:** En la literatura se menciona el paso de lidocaína a través de la membrana placentaria, nosotros esperamos que los resultados sean similares a la literatura y nuestra hipótesis de indicar las concentraciones séricas que se observan en mujeres sanas tanto en parto o cesárea con indicación obstétrica así como determinar si existe correlación entre concentración sérica de la madre y recién nacido en cordón y la presencia de metabolitos intermedios del fármaco influyen en el aumento del metabolismo de lidocaína en el producto. Los cambios en la concentración materna y fetal de lidocaína se interpretaran como un índice de transporte del medicamento de la circulación materna a la fetal.

**Conclusiones:** Se analizaran en base a los resultados obtenidos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En diversas publicaciones se ha determinado el transporte de lidocaína a la circulación fetal en embarazos normales, la velocidad de eliminación se ha descrito en estas publicaciones sin embargo no existen reportes de que esta cinética de transporte se modifique en embarazos con enfermedad materna

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

Fase I

¿Cual es la velocidad de transporte de lidocaína en la circulación fetal en madre con embarazo a término sanas posterior a la administración de Bloqueo Peridural?

Fase II

¿Se modifica la velocidad de transporte de lidocaína en la circulación fetal en pacientes con HASC y preeclampsia posterior a la administración de BPD?

## MARCO TEORICO

### FARMACOLOGÍA EN LA PACIENTE EMBARAZADA

En la actualidad, la necesidad de suministrar medicamentos a la mujer gestante se debe a la relación del embarazo con una enfermedad aguda o crónica que exige tratamiento farmacológico. De los padecimientos más comunes pueden mencionarse la diabetes, mellitus, epilepsia, hipertensión arterial, asma, lupus eritematoso y SIDA, entre otros más. Se ha observado que 45 a 100% de las mujeres embarazadas recibe un promedio de seis fármacos. Incluidos las vitaminas y los minerales durante la gestación.

El consumo de fármacos durante el embarazo constituye un problema para el médico, ya que a menudo enfrenta el problema de prescribir agentes que suponen un riesgo para el desarrollo del recién nacido, además de los efectos adversos que se pueden producir en la madre. La prescripción inadecuada de fármacos durante la gestación es motivo de gran preocupación, en virtud de la posibilidad de ocasionar efectos teratógenos en el neonato. Este problema cobra la mayor relevancia cuando la mujer embarazada se administra algún fármaco sin indicación médica. (1)

### EFFECTOS TERATOGENOS

Cualquier consecuencia producida por la acción de un fármaco sobre el feto. Que tiene lugar entre la concepción y la organogénesis, se considera un efecto teratógeno. Se diferencia de la malformación congénita, que se define como toda anomalía anatómica, funcional o metabólica que se hereda por un mecanismo de transmisión mendeliana; dicha malformación es secundaria a una mutación genética o una alteración cromosomita o bien a un daño físico, químico, o infeccioso sobre el embrión o feto en desarrollo. Los efectos teratógenos que causó la talidomida en la década de 1960 se consideran uno de los mayores desastres terapéuticos farmacológicos en el mundo; se registraron unos 10000 nacimientos de niños con focomelias. Este fenómeno obligo a clasificar los medicamentos, identificar las etapas de gestación en las que se emplean, las indicaciones y las alteraciones neonatales que puedan relacionarse con dichos

agentes. La explosión fetal por medicación materna antes del diagnóstico de embarazo y durante el primer trimestre representa un riesgo mayor de abortos o malformaciones, que el médico debe tener presente al prescribir ciertos fármacos en la mujer fecunda.(1)

Por otra parte, para determinar si un medicamento es dañino para un feto, en la práctica clínica los criterios para evaluar el riesgo teratógeno de un fármaco se basan muchas veces en la información que proporciona el laboratorio farmacéutico que lo produce: “ su uso en el primer trimestre del embarazo queda bajo responsabilidad del médico “, sin considerar “ el beneficio a la madre y el riesgo del feto” o añadir que “no se han realizado los estudios en la mujer embarazada” algunos fármacos no mencionan la seguridad de su administración durante el embarazo y son pocos los que refieren los hallazgos teratógenos positivos o negativos identificados en los animales y seres humanos. Por razones obvias, la industria farmacéutica advierte al público para que el agente no se emplee durante el embarazo por falta de información sobre su seguridad; además, cuando esta existe a menudo es incompleta, tiene sesgos y se basa en informes de voluntarios de exposición a fármacos. (1)

De cualquier manera, el médico se enfrenta en la práctica diaria a la necesidad de prescribir fármacos. Por tal motivo, todo profesional que suministra medicamentos durante el embarazo o la lactación debe tener el conocimiento suficiente acerca de los efectos de las sustancias sobre el feto y el recién nacido, además de valorar el riesgo-beneficio de tal administración.

Para evaluar la seguridad de los fármacos, la *Food and Drug Administration* (FDA), de los Estados Unidos elaboro una guía que clasifica a los agentes por su riesgo fetal. Esta clasificación considera la información disponible sobre efectos teratógenos en seres humanos y animales para comparar el riesgo fetal con el beneficio potencial a la madre. El Cuadro Básico y Catalogo de Medicamentos de la Secretaria de Salud en México del año 2000 adopto la guía para clasificar los medicamentos. (2)

## FARMACOCINÉTICA EN LA PACIENTE EMBARAZADA

### ABSORCIÓN

Durante todo el embarazo se observan cambios fisiológicos que modifican la cinética de los medicamentos y por lo tanto la respuesta terapéutica. A medida que avanza la gestación, la secreción ácida gástrica y la actividad péptica disminuye 40%, con un aumento de pH gástrico; esto afecta la disolución del medicamento y modifica la ionización de los fármacos ácidos débiles, con alteración de su absorción. El incremento paulatino de la progesterona favorece la disminución del vaciamiento gástrico, así como la motilidad intestinal. Esto tiene como consecuencia que los agentes se absorban con mayor lentitud y el efecto farmacológico se altera. Por otro lado, el mayor flujo sanguíneo posibilita una mayor absorción de fármacos en ciertas zonas, como la vía cutánea o mediante inhalación. Los cambios de la función pulmonar también modifican la absorción de algunas sustancias. Existe un aumento hasta de 39% de volumen minuto; al parecer, esto propicia una mayor inhalación de toxinas y productos biológicos. La mujer embarazada es más vulnerable a la silicosis en comparación con la no embarazada. (2)

### DISTRIBUCIÓN

Después del primer trimestre hay un aumento del volumen plasmático y líquido extracelular las de 50%, lo que incrementa el volumen de la distribución de los fármacos hidrosolubles y disminuye su concentración en el estado estacionario. Por otro lado, el aumento de compartimentos, como la placenta, líquido amniótico y el propio feto, también contribuyen al mayor volumen de distribución y disminución de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos. Los fármacos hidrosolubles como los antibióticos como los antibióticos betalactámicos, aminoglicosidos, meperidina, diacepam, cortisol y betametasona alcanzan concentraciones máximas más rápido en el líquido amniótico que en la sangre fetal. Asimismo, la menor concentración de proteínas plasmáticas favorece al aumento del fármaco libre y su depuración. Los medicamentos que también se afectan son aquellos que se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas, como los barbitúricos. A todos estos cambios se atribuyen

las concentraciones plasmáticas bajas de los fármacos. Por ejemplo, la ampicilina tiene un volumen de distribución de 21 L y durante el embarazo aumenta hasta 35L, con descenso de su concentración plasmática a menos de la mitad. (2)

## PASO PLACENTARIO

La placenta utiliza varios mecanismos para translocar sustancias nutritivas o de desecho a través de ella, desde la difusión simple hasta el transporte activo o facilitado. Estos mecanismos también se emplean para transportar fármacos (pKa, unión a proteínas, peso molecular, liposolubilidad, hidrosolubilidad y ionización), pH en sangre materna, sangre fetal y líquido amniótico, flujo sanguíneo placentario, maduración placentaria y metabolismo propio de la placenta. Por ejemplo, el paso de las sustancias poco liposolubles muy ionizadas, como los relajantes musculares del tipo succinilcolina y d-tubocurarina, a través de la placenta es limitado. Sin embargo los fármacos muy liposolubles poco ionizados al pH de la sangre, cruzan la placenta, como los anestésicos generales y los barbitúricos. La unión a proteínas plasmáticas también limita su paso a través de la placenta; por ejemplo los anestésicos locales, la fenitoina y algunos antibióticos tienen su mayor unión a proteínas en el compartimiento materno. Los de la placenta, como en los casos de hiperventilación materna con el aumento del pH los fármacos y bases débiles, como la meperidina y las catecolaminas, pasan rápidamente al compartimiento placentario. Las modificaciones del flujo placentario influyen en el paso de fármacos en la placenta y el de sustancias nutritivas al feto. Las sustancias vasoactivas como la prostaglandina 2, bradicininas y prostaglandinas reducen el flujo sanguíneo en el útero, placenta, feto, lo cual atenúa al paso de nutrientes. La presencia del fármaco en el compartimiento placentario, fetal o líquido amniótico puede inducir cambios fisiológicos en el feto, pero también disminuye las concentraciones afectivas en el compartimiento materno.(3)

## BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los cambios hormonales que se presentan en el embarazo alteran la actividad microsómica hepática que da lugar a la biotransformación de una gran cantidad de fármacos. La progesterona induce la hiperplasia del retículo endoplásmico liso de las

enzimas hepáticas y estimula la producción y actividad de las enzimas hepáticas, que regulan la biotransformación de los fármacos. Esta función aumenta hasta el 50% durante el embarazo y se recupera hasta la sexta semana; dicho incremento del flujo sanguíneo hepático también contribuye a este proceso. Existen estudios que demuestran mayores concentraciones plasmáticas de metabolitos de carbamacepina, fenitoina, y primidona durante el embarazo. Esta mayor biotransformación de los medicamentos reduce su vida media y por lo tanto las concentraciones efectivas y el tiempo del efecto terapéutico, lo que ocasiona falla terapéutica.

También hay que considerar que la glándula hepática fetal y la placenta promueven la biotransformación de las sustancias de las sustancias. La placenta tiene enzimas que intervienen en los procesos de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación del principio activo. Sin embargo, la función que desempeña la placenta en la síntesis y degradación de las hormonas esteroideas es de importancia funcional. En fecha reciente se ha descrito su participación por la vía de monooxigenación. La actividad de las enzimas monooxigenasas puede inducirse en la placenta por la exposición a los componentes del cigarro.(4, 18)

## ELIMINACIÓN

Por otro lado, los órganos encargados de la excreción de los medicamentos tienen una gran irrigación; el flujo plasmático renal aumenta al doble en la mujer embarazada y la presencia del fármaco en estos órganos es continua. Además, se observa un incremento de la filtración glomerular hasta de 70% y la secreción tubular renal, de tal forma que aumenta la depuración de los fármacos y ello reduce en grado considerable la vida media de eliminación de los fármacos, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucosidos o digoxina, que se eliminan por esta vía. Todos estos factores modifican de alguna manera el tiempo de permanencia del agente en el organismo y por lo tanto su efecto farmacológico. Tales cambios fisiológicos no se restauran inmediatamente en el parto, sino varias semanas después.(4)

Dichos factores alteran los procesos farmacocinéticos de los medicamentos: aumentan el volumen de distribución (Vd), reducen la vida media de eliminación ( $t^{1/2}$ ) e incrementa la depuración (Cl). Como resultado disminuyen los niveles plasmáticos del medicamento y se favorece el aumento de la frecuencia de fallas terapéuticas en las pacientes embarazadas. Aunado a lo anterior, los cambios fisiológicos pueden favorecer la presencia de procesos fisiopatológicos o quizá enmascarar o agravar una anormalidad fisiopatológica, que repercute en la atención terapéutica si no se consideran estos cambios farmacocinéticos. La insuficiencia de órganos y sistemas encargados de la biotransformación y eliminación de medicamentos, como el hígado y el riñón, también trastocan el efecto terapéutico. Enfermedades que causan edema o acumulación de líquidos en ciertos compartimentos, como el líquido de ascitis, secuestran medicamentos hidrosolubles y propician el fracaso terapéutico.(4)

Procesos fisiopatológicos que modifican la farmacocinética en la mujer embarazada.

#### EDEMA PULMONAR EN EL EMBARAZO

Edema pulmonar no cardiogénico. Es una entidad caracterizada por daño de las células del endotelio vascular que resulta de una acumulación excesiva de líquido en el intersticial en su etapa más avanzada dentro de los alvéolos.

Durante el embarazo disminuye la presión coloidosmótica intravascular en los capilares pulmonares. Las proteínas plasmáticas y el ion  $NA^+$  son elementos importantes para mantener la electro neutralidad a través de la membrana capilar; este ion también contribuye a mantener la presión osmótica.

La presión coloidosmótica es el resultado de la unión proteica con el ion  $NA^+$  y mejora la ausencia de este. La presión coloidosmótica del capilar pulmonar en una mujer no embarazada es de 25.4 mm Hg, pero tiende a disminuir durante el embarazo 22.4 mm Hg; en las mujeres con hipertensión relacionada con el embarazo o pacientes con preeclampsia y eclampsia desciende a 17.9 y 13.7 mm Hg, respectivamente. Como consecuencia se desarrolla un edema pulmonar de origen no cardiogénico, que puede acompañarse de una elevación de la presión arterial en pacientes cardíopatas.(4)

El edema pulmonar repercute en la percusión de tejidos fetales, aunque hay ciertos mecanismos finos de adaptación de hipoxemia/ hipoxia en los tejidos fetales hasta cierto límite, ya que una hipoxemia prolongada como en los casos de edema pulmonar no tratado o sin reacción al tratamiento implica una hipoxia y acidosis metabólica que afectan la distribución y depuración de los fármacos ácidos y puede precipitar la muerte fetal.(4)

#### CHOQUE HIPOVOLEMICO

Durante el embarazo tienen lugar cambios fisiológicos importantes en el aparato cardiovascular: aumenta la FC a 17% y el volumen sanguíneo a 50 % y de la masa eritrocitaria de 20%, lo que explica en parte la anemia fisiológica que padece la mujer gestante. La disminución de la presión coloidosmótica y el aumento del gasto cardiaco hasta 43%, así como una disminución de la resistencia vascular de 34%, tienen como finalidad asegurar un adecuado aporte tisular de oxígeno y nutrientes para la gran demanda metabólica que exige el producto de la concepción. Estos cambios se deben corregir en la presencia de un embarazo con una anomalía, como el 'choque hipovolémico", solo de esa forma es posible un adecuado diagnóstico y el tratamiento en una paciente embarazada.

También se observa una mayor frecuencia cardíaca a partir de la semana 12 y alcanza el máximo en la 32. Tal incremento se mantiene hasta el final del embarazo, por lo que el clínico debe tener presente durante la gestación la taquicardia materna, y que puede enmascarar otras causas como la hipovolemia o la tirotoxicosis.

La presión arterial media sistémica decrece 10% a partir de la séptima semana de embarazo y alcanza sus cifras más bajas a la semana 28, pero con posterioridad asciende hasta cifras normales. Es importante interpretar estas cifras de acuerdo con la edad gestacional.(4)

## PATOLOGÍA RENAL

Durante el embarazo también ocurren cambios en la estructura y función del riñón. Se incrementa el tamaño del órgano y los uréteres, así como el sistema pielocalicial y la pelvis renal. El índice de filtración glomerular aumenta de 50 a 70%, los niveles de creatinina pueden disminuir a  $< 0.7$  mg/100 mL, se incrementa el flujo sanguíneo renal y también la excreción de ácido úrico y glucosa; se desarrolla una proteinuria mayor de 0.3g/día y una retención de sodio de 900 mEq. El aumento del agua corporal total puede llegar a 6 u 8 L. los cambios hormonales también contribuyen a la dinámica renal; el aumento de cortisol, desoxicorticosterona 2, que contribuyes también a los cambios hemodinámicos.

Hay que considerar que la insuficiencia renal aguda se presenta en una amplia variedad de problemas médicos y quirúrgicos, sin dejar de ser una complicación del embarazo, el puerperio o ambos. Enfermedad hipertensiva del embarazo, desprendimiento de placenta normoinserta, placenta previa, y hemorragia posparto, entidades todas que pueden presentarse al final del embarazo, son causa de insuficiencia renal aguda. (4)

Al inicio del embarazo, la causa puede ser aborto séptico, huevo muerto retenido, hiperémesis gravídica, hemorragia uterina, corioamnionitis, sépsis, infecciones renales y mal uso de medicamentos como diuréticos, antihipertensivos, etcétera.

Los cambios que se presentan como complicación de una insuficiencia renal aguda (IRA), como la sobrecarga de agua y  $NA^+$ , causan edema periférico, edema pulmonar agudo, hipernatremia, edema cerebral, alteraciones electrolíticas y la posibilidad de intoxicaciones por medicamentos como la digoxina secundarias a las alteraciones electrolíticas por hipopotasemia en una IRA oligúrica o como resultado del catabolismo; esto puede precipitar un paro cardíaco vinculado con acidosis metabólica. En este estado de la IRA se modifican otros electrolitos y elementos, con producción de hipercalcemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, y déficit de vitamina D. (4)

Por lo tanto están contraindicados los laxantes que contienen magnesio. La acumulación de ácidos orgánicos que lleva a una disminución de las concentraciones de bicarbonato, y como consecuencia a una acidosis metabólica, pueden aumentar la vida media de algunos ácidos débiles y elevar así la posibilidad de efectos tóxicos o causar fallas terapéuticas cuando se emplean bases débiles, como las aminas en el caso de la adrenalina o la noradrenalina .

Las complicaciones en otros órganos y sistemas, como el vomito y las hemorragias gastrointestinales, también modifican la cinética de los fármacos.

Dentro de tratamiento se debe ajustar la dosis de los medicamentos afectados por los cambios del propio embarazo y los que ocasionan IRA.

Asimismo, si el paciente requiere diálisis o hemodiálisis, debe considerarse si los fármacos suministrados en estas pacientes se sustraen por diálisis o hemodiálisis, y en todo caso recuperar la cantidad de fármaco perdida por estas vías. (5)

## SEPSIS

Por otra parte, en un estado de sépsis, cualquiera que sea la causa, hay cambios en la hemodinámica que afectan la respuesta terapéutica; esta depende de la etapa de evolución del choque séptico. En la fase inicial hiperdinámica tiene lugar una respuesta compensatoria con el aumento del gasto cardiaco, mayor consumo de oxígeno y conservación del gasto urinario. Sin embargo, en la etapa de descompensación el gasto cardiaco se incrementa aun mas, la presión arterial tiende a decrecer, se abate la resistencia vascular periférica y e desarrolla acidosis metabólica. En la etapa final o hipodinámica, la compensación orgánica es ineficiente y la disminución del gasto cardiaco es progresiva debido a una reacción cardiovascular poco eficiente; la TA disminuye, la resistencia vascular sistemática aumenta y hay retención de CO<sub>2</sub>, con insuficiencia respiratoria progresiva que puede evolucionar hasta la insuficiencia cardiovascular. La liberación de endotoxinas y sustancias que participan como mediadores del proceso inflamatorio, por ejemplo factor de necrosis tumoral, leucotrienos o prostaglandinas, puede provocar edema pulmonar y estimulación del

SNC; estas anomalías inducen cambios en la microcirculación al transformar la perfusión para ciertas regiones determinadas a expensas de otras. Al final, algunos órganos importantes dejan de recibir una perfusión adecuada que cubra sus demandas metabólicas y sobrevienen hipoxia celular, ácidos celular, acidosis celular, depresión miocárdica, vasoconstricción e incapacidad para aprovechar el oxígeno y los metabolitos. (5)

## ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales se unen reversiblemente a un sitio específico del receptor dentro de los poros de los canales de Nade nervios y bloquean el movimiento iónico por ese poro. Cuando son aplicados localmente a tejido nervioso en concentraciones apropiadas, los anestésicos locales pueden actuar en cualquier parte del sistema nervioso y en cualquier tipo de fibra nerviosa, bloqueando reversiblemente los potenciales de acción responsables para la conducción nerviosa. Aun así los anestésicos locales en contacto con un nervio causan tanto parálisis sensitiva como motora en el área inervada. Estos efectos de concentraciones clínicamente relevantes del anestésico local son reversibles con recuperación de la función nerviosa y sin evidencia de daño a a las fibras nerviosas o a las células en la mayoría de las aplicaciones.

Históricamente el primer anestésico local, cocaína, por serendipia el siglo 19 por presentar propiedades anestésicas. La cocaína crece abundantemente en el arbusto de coca (*Erythroxylon coca*). Por centurias los nativos de los andes mascaban un extracto del alcalide estas hojas por su efecto estimulante y eufórico. Esta se aislo en 1860 por Albert Niemann, Sigmund Freud estudio sus efectos fisiológicos, Carl Koller lo introdujo a la practica en 1884 como anestésico tópico para cirugía oftalmológica y Halstead popularizo su uso en la infiltración y conducción en bloqueo anestésico.(6)

Actividad química y estructural. La cocaína es un éster de ácido benzoico y un complejo alcohol 2-carbometoxi, 3-hidroxi-tropano. Por sus propiedades tóxicas y adictivas se buscaron sustitutos sintéticos en 1892 resultando la síntesis de procaina. (6)

Los anestésicos locales típicos contienen segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos que son separados por la unión de un éster o amida intermedia. Un amplio rango de compuestos que contienen estas mismas características estructurales pueden satisfacer los requerimientos para la acción como anestésicos locales. El grupo hidrofílicos usualmente es una amina terciaria que también puede ser una amina secundaria; el segmento hidrofóbicos tiene que ser aromático. La naturaleza del grupo de enlace determina alguna de las propiedades farmacológicas de estos agentes. Por ejemplo los anestésicos locales con un enlace éster son hidrolizados por las esterasas del plasma. (6)

La hidrofobicidad incrementa el potencial y la duración del efecto de los anestésicos locales. Esto llama la atención porque la asociación del fármaco a los sitios hidrofóbicos mejora el fraccionamiento del fármaco a los sitios de acción y disminuye el grado de metabolismo por las esterasas del plasma y enzimas hepáticas. En suma, el sitio receptor para estos fármacos en los canales de sodio se cree que son hidrofóbicos, para que la afinidad al receptor para los agentes anestésicos sea mayor para los fármacos hidrofóbicos. La hidrofobicidad también incrementa la toxicidad, así que el índice terapéutico se disminuye para los fármacos más hidrofóbicos. (6)

El tamaño molecular influencia el grado de disociación de los anestésicos locales en los sitios receptores. Fármacos con moléculas más pequeñas pueden escaparse del sitio receptor más rápido. Esta característica es importante en células de respuesta rápida, en las cuales los anestésicos locales se unen durante los potenciales de acción y se disocian durante los periodos de repolarización. (6)

## MECANISMO DE ACCION

Los anestésicos locales actúan en la membrana celular para prevenir la generación y conducción de impulsos nerviosos al disminuir o prevenir la despolarización de la membrana. Esta acción de anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales dependientes de sodio. A medida que la acción del anestésico se genera progresivamente en el nervio, el umbral de excitabilidad eléctrica gradualmente se incrementa, el grado de aumento del potencial de acción disminuye, el impulso de

conducción nerviosa se enlentese y el factor de seguridad para la conducción disminuye. Estos factores disminuyen la probabilidad de propagación del potencial de acción y la conducción nerviosa eventualmente falla.(6)

Los anestésicos locales se pueden unir a otras proteínas de la membrana. En particular ellas pueden bloquear los canales de potasio. Aun así, desde que la interacción de los anestésicos locales con los canales de potasio requiere mayores concentraciones del fármaco, el bloqueo de la conducción no se acompaña por ningún cambio prolongado en el resto del potencial de membrana. Los anestésicos locales aplicados externamente primero tienen que cruzar la membrana antes de que se pueda efectuar el bloqueo. Los canales de sodio del cerebro de los mamíferos son complejos de proteínas glicosiladas con un tamaño molecular de hasta 300,000 dáltons compuestos por subunidades  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  y  $\beta_4$ .(6)

#### LA ACCIÓN DE LOS ANESTESICOS LOCALES EN LA FRECUENCIA Y DEPENDENCIA EN EL VOLTAJE.

El grado de bloqueo producido por una concentración dada de anestésico local depende de cómo el nervio es estimulado y en el potencial de membrana en reposo. Aun así un nervio en reposo es más sensible a un anestésico local que un nervio estimulado repetitivamente; la estimulación con una mayor frecuencia y un potencial de membrana más positivo producen un mayor grado de bloqueo anestésico. Los efectos de la anestesia y del voltaje-dependiente de los anestésicos locales ocurren por que las moléculas en su forma ionizada gana acceso al sitio de unión dentro del poro solo cuando el canal de sodio este en un estado abierto y por que el anestésico local se une con mayor fuerza y estabiliza el canal de sodio de su estado inactivado. Los anestésicos locales exhiben estas propiedades en diferentes grados dependiendo de su pK, su solubilidad lipídica y su tamaño molecular. En general la acción de los anestésicos depende del grado de disociación de sitio receptor en el poro del canal de sodio.(6)

Una frecuencia de estimulación alta se necesita para disociar rápidamente los fármacos para que la unión del fármaco durante el potencial de acción exceda la disociación del fármaco entre potenciales de acción. La disociación de fármacos más pequeños e hidrofóbicos es más rápida así que una frecuencia de estimulación mayor se necesitara para detener el bloqueo dependiente de la frecuencia.(6)

## DIFERENCIAS SENSITIVAS DE LAS FIBRAS NERVIOSAS A ANESTESICOS LOCALES

Aunque existen grandes variaciones individuales, para la mayor parte de los pacientes el tratamiento con anestésicos locales provoca que la sensación al dolor desaparezca en un inicio, seguido por la pérdida de sensaciones de temperatura, de tacto, presión profunda y finalmente la función motora. Existen ondas del tipo  $\alpha$  hasta  $\delta$  disminuyendo su conducción en el mismo orden. En general las fibras desmielinizadas y mielinizadas, las cuales se bloquean con dependencia directamente proporcional con el calibre. El espaciamento de los nodos de Ranvier se incrementa conforme se incrementa el tamaño de las fibras nerviosas. Como un determinado número de nodos debe ser bloqueado para prevenir la conducción, en las fibras más pequeñas con los nodos de Ranvier más cercanos puede que se bloqueen más rápidamente durante el tratamiento, por que el anestésico local llega a la longitud total del nervio más rápidamente. (6)

CLASIFICACION DE LA CONDUCCION BIOFISICA	LOCALIZACION ANATOMICA	MIELINIZADAS	DIAMETRO $\mu\text{M}$	CONDUCCION VELOCIDAD $\text{M.SEC}^{-1}$	FUNCION	SENSIBILIDAD CLINICA AL BLOQUEO
<b>FIBRAS A</b>						
<b>A<math>\alpha</math></b> <b>A<math>\beta</math></b>	Aferentes a y eferentes de m $\acute{u}$ sculos y articulaciones	Si	6-22	10-85	Motor y propioceptivo	+ ++
<b>A<math>\gamma</math></b>	Eferentes al musculo	Si	3-6	15-35	Tono muscular	++
<b>A<math>\delta</math></b>	Sensoriales nervios aferentes perif $\acute{e}$ ricos	Si	1-4	5-25	Dolor, temperatura y tacto	+++
<b>FIBRAS B</b>	Simp $\acute{a}$ ticas preganglionares	Si	<3	3-15	Vasomotor, visceromotor, sudomotor, pilomotor	++++
<b>FIBRAS C</b>						
<b>Sensoriales</b>	Simp $\acute{a}$ ticas postganglionares	No	0.3-1.3	0.7-1.3	Vasomotor, visceromotor, sudomotor, pilomotor	++++
<b>Ra<math>\acute{i}</math>ces dorsales</b>	Ra $\acute{i}$ ces sensoriales y nervios aferentes perif $\acute{e}$ ricos	No	0.4-1.2	0.1-2	Dolor, temperatura y tacto	++++

## EFFECTO DEL PH

Los anestésicos locales tienden a ser ligeramente solubles como aminas sin protones. Siendo esto, son generalmente comercializadas como sales solubles en agua, usualmente hidrocloRIDOS. Los anestésicos locales son bases débiles (típicamente con un pK de 8-9), las sales hidrocloRIDAS son levemente ácidas. Esta propiedad incrementa la estabilidad de los ésteres y catecolaminas sumadas como vasoconstrictores. Bajo condiciones usuales de la administración, el pH de una solución de anestésico local rápidamente se equilibra a los fluidos extracelulares. Aun así las especies sin protones de los anestésicos locales es necesario para la difusión a través de la membrana celular, son las especies catiónicas las que interactúan preferencialmente con los canales de sodio. La conducción puede bloquear o desbloquear solo ajustando el pH del medio que lo rodea de 7.2 o 9.6 respectivamente, sin alterar la cantidad de anestésico presente.(6)

## HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Se presenta raramente en individuos, la reacción puede manifestarse solo como una dermatitis alérgica o una crisis asmática crítica, es importante el distinguir las reacciones alérgicas de los efectos tóxicos secundarios y de los efectos de vasoconstrictores coadministrados. La hipersensibilidad parece que ocurre mas frecuentemente con anestésicos del tipo éster y frecuentemente se presenta en compuestos químicamente relacionados. Las preparaciones que contienen un vasoconstrictor pueden producir una respuesta alérgica debido al sulfito agregado como antioxidante para las catecolaminas. (6)

## METABOLISMO DE LOS ANESTESICOS LOCALES

El destino metabólico de los anestésicos locales es de gran importancia practica porque su toxicidad depende mayormente en el balance entre los grados de absorción y eliminación. El grado de absorción de muchos anestésicos puede reducirse considerablemente con la incorporación de un agente vasoconstrictor. Sin embargo el grado de degradación varía enormemente y es el mayor factor en determinar la seguridad para un agente en particular. La toxicidad se relaciona con las concentraciones libres del fármaco, de las proteínas transportadoras en el suero y a los tejidos disminuyendo las concentraciones del fármaco libre en el sistema circulatorio y consecuentemente reduciendo la toxicidad. Algunos de los más comunes anestésicos son esteroides. Estos se hidrolizan e inactivan principalmente por una esterasa en plasma (colinesterasa) el hígado también participa en la hidrólisis de los anestésicos locales. El fluido espinal no contiene esteroides y la anestesia producida por la inyección intratecal persistirá hasta que el anestésico sea absorbido a la circulación. (6)

Los anestésicos locales amida son en general degradados por el citocromo p450 hepático y sus reacciones iniciales son N-desalquilación y subsecuentemente hidrólisis. El uso de los anestésicos tipo amida en pacientes con enfermedad hepática severa debe ser con precaución. Estos anestésicos son altamente unidos a las proteínas del plasma en 55-95% particularmente a la  $\alpha$ 1-acido glicoproteína. Muchos factores incrementan o disminuyen los niveles de glicoproteína cambiando así la

cantidad de anestésico llevado al hígado para metabolismo así como los cambios relacionados a la edad en cuanto a las concentraciones de la proteína. El neonato es relativamente deficiente en proteínas plasmáticas que ligan anestésicos locales y siendo así más susceptibles a la toxicidad. (6, 17)

## LIDOCAINA

La lidocaína (Xilocaína) pertenece al grupo aminoetilamida y es el prototipo amida de anestésicos locales.

**Acciones farmacológicas** La lidocaína produce anestesia más rápidamente, más intensa, mayor duración y más extensa que la procaína. La lidocaína es una elección alterna a individuos sensitivos a los anestésicos locales del tipo éster.

**Absorción, excreción.** La lidocaína se absorbe rápidamente después de la administración parenteral y de los tractos gastrointestinal y respiratorio. Aun así es efectivo cuando se usa sin ningún vasoconstrictor, la epinefrina disminuye el grado de absorción, tanto que la toxicidad disminuye y la duración del efecto se incrementa. Las soluciones preparadas con lidocaína más epinefrina generalmente se utilizan para procedimientos dérmicos y provee anestesia con una profundidad hasta 10mm.

Los parches transdérmicos son usados para mejorar el dolor asociado a neuralgias postherpéticas.

La lidocaína es desalquilada en el hígado por la CYP a monoetilglicina xilidida y glicina xilidida, la cual puede ser metabolizada posteriormente a monoetilglicina y xilidida. Ambos monoetilglicina xilidida y glicina xilidida conservan la actividad anestésica local. En humanos aproximadamente el 75% de la xilidida se excreta en la orina metabolito final 4-hidroxi-2,6-dimetilalanina.(6)

**Toxicidad.** Los efectos secundarios de la lidocaína vistos con dosis en aumento incluyen, mareo, tinnitus, disgeusia, somnolencia, Con el aumento de dosis se presentan convulsiones, coma y depresión respiratoria y paro ocurrirá. La depresión cardiovascular clínicamente significativa usualmente ocurre con niveles séricos de

lidocaína que producen efectos serios en el SNC. Los metabolitos monoetilglicina xilidida y glicina xilidida pueden contribuir a algunos de estos efectos secundarios.(6)

Usos clínicos. La lidocaína tiene un rango muy amplio de usos clínicos como anestésico local, tiene utilidad en casi cualquier aplicación como anestésico local de duración intermedia necesitado. También puede ser utilizado como agente antiarrítmico.(6)

La lidocaína es uno de los agentes anestésicos más populares usados para anestesia peridural en cesárea. Dos presentaciones en la actualidad que están disponibles: Hidrocarbonato de lidocaína (Lidocaína CO<sub>2</sub>)y hidrocloreto de lidocaína (Lidocaína HCl). Y se han encontrado niveles mayores en suero materno posterior a la aplicación de lidocaína carbonatada que con lidocaína hidroclorada. Siendo las concentraciones en la vena umbilical del recién nacido son directamente proporcionales. (6)

La lidocaína es una base débil (pK 7.86) y rápidamente cruza la placenta en su estado desionizado. La tasa del fármaco ionizado y desionizado se incrementa con la disminución del pH. (6)

## ANESTESIA EPIDURAL

Se administra por la inyección local de un anestésico local al espacio epidural, este es formado por el ligamento flavum, lateralmente por el periostio espinal y anteriormente por la duramadre esta se puede administrar en el hiato sacro (anestesia caudal) o en la región lumbar, torácica o cervical. Su uso es más común debido a que se puede colocar un catéter en el espacio epidural permitiendo aplicaciones de bolos repetidos o infusión continua de anestésico local. El primer sitio de acción del bloqueo peridural es sobre las raíces nerviosas espinales sin embargo este puede actuar también sobre la medula espinal y los nervios paravertebrales. La selección de fármacos para la anestesia epidural es similar a la de un bloqueo nervioso mayor. Para la anestesia espinal la elección del fármaco es dictada primeramente por la duración de la anestesia deseada. Aun así, si se coloca un catéter se pueden aplicar fármacos de corto tiempo de duración repetidamente produciendo más control sobre la duración del

bloqueo. La lidocaína al 2% es el fármaco más frecuentemente usado con una acción intermedia de anestesia local. Sin embargo el uso de la anestesia epidural puede provocar complicaciones neurológicas si el fármaco es accidentalmente inyectado al espacio subaracnoideo. La duración del efecto frecuentemente es prolongado y su toxicidad sistémica disminuida por la adición de epinefrina. También ésta facilita la detección de la inyección intravascular detectando las modificaciones del efecto de un bloqueo simpático. Para cada anestésico existe una relación entre el volumen y el nivel del segmento de anestesia logrado. La cantidad necesitada disminuye con el incremento de la edad así como en el embarazo y en los niños.(7)

La concentración del anestésico local usado determina el tipo de fibras nerviosas bloqueadas. Las concentraciones mayores son usadas cuando se requiere bloqueo simpático, somático, somático-sensorial y somático-motor. Las concentraciones intermedias permiten bloqueo somático-sensorial sin relajación muscular. Concentraciones bajas bloquearan únicamente las fibras simpáticas preganglionares.  
(7)

#### Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la anestesia regional

La analgesia epidural es una técnica que exige un elevado nivel precisión para que sea eficiente. Diversas causas pueden ocasionar complicaciones, algunas con efectos inmediatos y otras observadas en el posoperatorio.(8)

La lista de complicaciones notificadas en el transcurso de los años es extensa. No obstante, desde una perspectiva histórica, deben juzgarse como un riesgo variable que ha disminuido en la actualidad por el progreso de las técnicas anestésicas, la aparición de nuevos fármacos y la aplicación segura de estos procedimientos.(8)

Ninguna anestesia está exenta de riesgos. Existen distintas opciones al seleccionar la anestesia para un procedimiento particular y cada una tiene peligros inherentes.(8)

Hoy en día, la analgesia epidural se considera una técnica de elección segura y eficaz en los procedimientos obstétricos. Las complicaciones graves son relativamente menos frecuentes en comparación con la práctica inicial de esta técnica. El conocimiento de

las dosis, absorción y distribución de los fármacos en el espacio peridural ha conducido a mejorar la calidad de la anestesia regional.(8)

Una de las lecciones más provechosas ha sido el creciente reconocimiento de los efectos deletéreos de la obstrucción de vena cava inferior, sobre todo en presencia de la analgesia epidural, la depresión cardiovascular, la posibilidad de congestión venosa medular y la insuficiencia uteroplacentaria. En la actualidad, todas estas consecuencias son evitables con la simple corrección de la posición que alivia la compresión de la vena cava y mejora el retorno venoso. En cuanto a las complicaciones neurológicas, se ha ampliado la base de conocimientos de evolución natural de tales alteraciones, así como las diversas causas que pueden desembocar en ellas.(8)

El análisis crítico de los estudios publicados en relación con las complicaciones neurológicas de la analgesia epidural revela un sustento muy precario sobre el cual se ha apoyado la relación causal, sin el respaldo de una investigación completa de los factores contribuyentes o la enfermedad subyacente. Ahora se sabe que muchas de las complicaciones se han atribuido de forma equívoca a la analgesia epidural con base en datos incompletos y suposiciones simples. (8)

El sistema cardiovascular es el primero que afecta la analgesia epidural; se producen alteraciones hemodinámicas de consideración que se traducen en hipotensión y, en algunas ocasiones, bradicardia grave. Aunque los bloqueos espinal y epidural proporcionan una excelente anestesia para muchas operaciones, muchas veces se acompañan de hipotensión debido al bloqueo nervioso simpático. La hipotensión intensa puede producir infarto miocárdico o cerebral y se vincula con acidemia neonatal; la bradicardia aparece como consecuencia de la difusión amplia del anestésico que afecta las fibras simpáticas.(8)

## VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS ANESTESIAS ESPINAL Y EPIDURAL

### VENTAJAS

La técnica espinal es segura, simple y rápida y suministra bloqueo profundo y difusión limitada, ya que requiere una inyección única de sólo 5 a 10% en comparación con la utilizada en el bloqueo epidural. La absorción sistémica materno-fetal produce concentraciones séricas de 5%, respecto de la forma epidural, y el feto se expone apenas unos cuantos minutos al fármaco. Con la utilización de agujas de pequeño calibre ha disminuido el riesgo de cefalea posterior a la punción. (9)

Una vez localizado el espacio subaracnoideo, se inyecta la cantidad apropiada del anestésico local y puede practicarse la intervención en cinco a 10 minutos.(9)

### DESVENTAJAS DE LA ANESTESIA ESPINAL

Es posible el bloqueo alto sensorial y de manera ocasional puede ascender hasta la región cervical e impedir la respiración materna. Por lo regular se mantiene intacta la función diafragmática y sólo se desarrollan cambios pequeños de la función respiratoria; es raro que el bloqueo motor y sensorial exija la intubación endotraqueal. La cefalea por punción siempre es una posibilidad.

La hipotensión materna es frecuente, puede ser prolongada y pone en peligro a la madre y el feto. La duración de la inyección subaracnoidea única proporciona un corto periodo de anestesia.(9)

### DESVENTAJAS DEL BLOQUEO EPIDURAL

La anestesia epidural es una técnica compleja y requiere un tiempo de latencia mayor antes de iniciar el acto quirúrgico. Esta forma de suministro anestésico supone el riesgo de ocasionar una punción dural con agujas de gran calibre y es posible inyectar dosis potencialmente letales del anestésico.(9)

## PREDICTORES DE HIPOTENSIÓN Y BRADICARDIA

La probabilidad de hipotensión fue menor cuando se administró bupivacaína en comparación con la lidocaína y el bicarbonato. El inicio de acción más rápido de la lidocaína puede impedir el desarrollo de mecanismos compensatorios y la mejor penetración de los anestésicos locales con bicarbonato dentro de los nervios puede causar un bloqueo simpático mayor. Los opioides peridurales pueden contribuir a la hipotensión dado que aceleran el inicio del bloqueo e interrumpen la descarga simpática a través de receptores opioides en los ganglios simpáticos del cordón espinal, aunque la adición de dosis pequeñas a los anestésicos locales no ha incrementado la probabilidad de hipotensión. Esto presupone que aumenta la posibilidad de hipotensión cuando se usan grandes dosis para inducir el bloqueo y el riesgo de hipotensión también se incrementa por la extensión del bloqueo.(10)

## COMPLICACIONES VASCULARES

El bloqueo epidural o espinal induce cierto número de cambios en el sistema cardiovascular. En esencia, todos los efectos cardiovasculares de la anestesia espinal tienen la mediación del bloqueo de las neuronas simpáticas preganglionares, que se inactivan al administrar el anestésico local.(10)

La principal diferencia entre la reacción del bloqueo epidural y la del espinal es un inicio de acción más rápido de los cambios hemodinámicos con la segunda forma del bloqueo. La reducción del tono vasomotor genera vasodilatación arterial y arteriolar como resultado directo del bloqueo de las neuronas simpáticas.(10)

La vasoconstricción compensatoria puede ocurrir en la parte superior del cuerpo por arriba del bloqueo como efecto de la actividad de los barorreceptores. En consecuencia, estas áreas mantienen la inervación simpática intacta, que puede demostrarse por la disminución de la temperatura de la piel y el flujo sanguíneo hacia los antebrazos. En la parte superior de los brazos, el flujo es menor de 15% respecto del gasto cardíaco; no se observa vasoconstricción cerebral y el bloqueo sobre el nivel

T5 da lugar a una disminución de la influencia cronotrópica e inotrópica del sistema nervioso simpático. Se han propuesto dos teorías para explicar lo anterior.(10)

1. La bradicardia refleja propicia una disminución del retorno venoso.
2. La simpatectomía torácica o lumbar que induce la anestesia regional incrementa el tono vagal y produce estasis venosa.

En voluntarios sanos que presentaron hipotensión y bradicardia durante la anestesia regional se confirmó que la disminución del volumen sanguíneo central conduce a un incremento del tono vagal y la actividad parasimpática que atenúa la conducción en la región nodal. También se ha notificado un bloqueo cardíaco en la anestesia espinal en presencia o ausencia de anomalías de la conducción cardíaca. (10)

#### ABSORCIÓN SISTÉMICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales administrados en el espacio subaracnoideo o epidural producen concentraciones plasmáticas de  $0.32 \pm 0.07$  mg/mL después de la inyección subaracnoidea contra  $0.41 \pm 0.07$  mg/mL luego de la inyección peridural, aunque la absorción es más rápida en el espacio epidural, quizá porque tiene una mayor vascularidad. (10)

#### EFFECTOS SISTÉMICOS DE LOS VASOCONSTRICTORES

La adrenalina, en combinación con la solución anestésica para el bloqueo epidural, se halla en concentraciones de 1:200 000 (5 mg/mL). La dosis de adrenalina que un paciente recibe en un bloqueo epidural se aproxima a 50 a 100 µg, lo cual puede producir estimulación adrenérgica beta e inotropismo positivos y al mismo tiempo vasodilatación. Se ha demostrado que los individuos con niveles similares de bloqueo sensorial tienen menores alteraciones de las variables cardiovasculares como efecto del bloqueo epidural con lidocaína simple, en comparación con la adrenalina, ya que experimentaron un mayor descenso de la presión arterial media y la resistencia periférica total y un mayor incremento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y volumen latido.(10)

## USO DE AGENTES VASOPRESORES

En 1927, la efedrina fue el primer agente empleado en forma exitosa para tratar la hipotensión que induce la anestesia regional. Este agente tiene acciones agonista  $\alpha$  y adrenérgica  $\beta$  actúa de manera directa e indirecta sobre la terminación nerviosa adrenérgica; de ese modo aumenta la liberación de noradrenalina y también se inhibe la MAO (la taquifilaxia es una de sus características). Este fármaco se excreta por la orina y tiene una vida media de tres a seis horas.(10)

Su efecto en el sistema cardiovascular consiste en un incremento de la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco; las resistencias periféricas experimentan cambios ligeros y por tanto la presión sanguínea se incrementa (la presión sistólica se eleva más que la diastólica). (10)

La dosis suministrada con frecuencia es de 5 a 10 mg IV o 15 a 30 mg IM; también puede utilizarse en infusión (p. ej., 60 mg de efedrina diluidos en 500 mL de solución fisiológica con titulación hasta lograr el efecto deseado). (10)

En la práctica obstétrica es importante que la hipotensión se trate con rapidez. Se ha establecido bien que la hipotensión materna conduce a la acidemia neonatal y esto se presenta en menos tiempo durante la anestesia espinal. (10)

## ATENCIÓN DE LA HIPOTENSIÓN

La expansión de volumen es una práctica común. La infusión de grandes volúmenes (10 a 20 mL/kg) de soluciones cristaloides, que ayudan a prevenir y tratar la hipotensión inducida por la anestesia regional, incrementan el retorno venoso y por consiguiente el gasto cardíaco. La hemodilución también se presenta, pero puede mejorar la circulación periférica si se aumenta el aporte de oxígeno, si bien hay que tomar en cuenta que los individuos con reserva miocárdica limitada o enfermedades valvulares cardíacas pueden tolerar mal las cargas excesivas de líquidos. Estos problemas pueden disminuir con el uso de pequeñas cantidades de soluciones coloides. (11)

El método físico que incrementa el retorno venoso es el desplazamiento uterino hacia la izquierda para prevenir el síndrome de compresión aorta-cava. (11)

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA BRADICARDIA

El bloqueo espinal puede afectar los segmentos raquídeos torácicos T1/T3 e inducir bradicardia por bloqueo de las fibras nerviosas cardioaceleradoras y, por lo tanto, incremento del tono vagal. La frecuencia cardíaca es uno de los determinantes del gasto cardíaco y la presión sanguínea; los fármacos con acciones vagolíticas como la atropina pueden usarse para aumentar la frecuencia cardíaca y elevar la presión arterial. Debe considerarse el caso de los pacientes que dependen del llenado cardíaco y la perfusión coronaria durante la diástole, ya que la taquicardia puede ser un efecto mortal.(11)

El bloqueo simpático se produce con la anestesia regional y propicia vasodilatación; los resultados son estasis venosa, disminución del retorno venoso, reducción del gasto cardíaco e hipotensión. Esto puede corregirse con la administración de vasoconstrictores. (11)

## COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

La anestesia y la analgesia epidural lumbar son procedimientos casi siempre seguros y se utilizan con regularidad en los procedimientos ginecoobstétricos y el control del dolor posoperatorio. La frecuencia de déficit neurológico consecutivo a la anestesia epidural se aproxima a 0.1% en grandes series: en 780 000 procedimientos la tasa de complicaciones es tan sólo de 1 por cada 11 000.(10)

El déficit neurológico se diferencia de las neuropatías ocurridas durante el periodo perioperatorio. Por ejemplo, la causa más común de debilidad, insensibilidad o dolor de las extremidades inferiores por procedimientos quirúrgicos es la neuropatía secundaria a la compresión o tracción, tal y como ocurre en el parto vaginal en el que existe plexopatía lumbosacra o neuropatía del obturador por compresión de la cabeza fetal al descender o neuropatía femoral o ciática por la posición de litotomía. (10)

## COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ANESTESIA EPIDURAL

Hay que mencionar la radiculopatía lumbosacra y el síndrome de cauda equina, que son el resultado de un hematoma epidural, los efectos tóxicos de los anestésicos, la inyección inadvertida de alcohol bencílico, la estenosis espinal o el traumatismo por el catéter epidural.

La hipotensión, con o sin concentraciones de adrenalina, se ha relacionado como causa de infarto medular. Por su parte, la inyección subdural inadvertida de algún fármaco durante el intento de la anestesia epidural puede causar mielopatías, síndrome de cauda equina, meningitis, infarto medular, trombosis de la arteria espinal anterior o aracnoiditis. (12)

La frecuencia de complicaciones neurológicas por anestesia epidural informada en la bibliografía es de 1 por cada 11 000 procedimientos; empero, estas comunicaciones incluyen sólo a pacientes con déficit neurológicos graves y periodos prolongados de rehabilitación; es probable que no se incluya a los enfermos con síntomas discretos o transitorios.(12)

## FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR LA ANESTESIA EPIDURAL

1. La estenosis lumbar es el mayor factor de riesgo; su diagnóstico puede ser difícil porque durante el examen neurológico casi nunca es posible reconocer esta anomalía. En consecuencia, es necesario obtener un historial clínico apropiado e indicar estudios radiológicos.
2. Otro factor es la administración subaracnoidea inadvertida de grandes volúmenes de fármacos, lo cual puede ocurrir al intentar la anestesia epidural.
3. La administración de medicamentos intratecales con efectos desconocidos también representa un riesgo de consideración.
4. Los pacientes de mayor edad sometidos a procedimientos quirúrgicos prolongados tienen mayor riesgo de complicaciones neurológicas. (12)

## DAÑOS NEUROLÓGICOS

Dentro de las complicaciones más temidas de la anestesia epidural se encuentran las siguientes:

- Infección.
- Hematoma.
- Traumatismo.
- Reacción neurotóxica e isquemia.

Existen informes de déficit neurológico que se resuelve después de retirar el catéter epidural; éste es un fenómeno clínico sugestivo de compromiso vascular transitorio y la mayor parte de las veces se debe al vasoespasmo. La parálisis transitoria después del bloqueo epidural tiene una incidencia de 0.1 % y la parálisis permanente de 0.02%. Se ha notificado el bloqueo motor y sensorial mayor de 60 horas después de la anestesia con bupivacaína al 0.5%. El espasmo de la arteria espinal anterior puede deberse a la administración subaracnoidea de grandes volúmenes de anestésicos locales, hipotensión, soluciones anestésicas que contienen adrenalina o irritación por el catéter epidural.(12)

Durante el embarazo existe una susceptibilidad muy especial a la isquemia del cordón espinal en virtud de la ingurgitación del plexo venoso intervertebral y la disminución del espacio peridural. El cordón anterior es en particular vulnerable al daño isquémico puesto que tiene un aporte sanguíneo único. Hay que recordar que la arteria espinal anterior suministra un flujo sanguíneo a los dos tercios anteriores de la médula espinal que contienen los tractos espinotalámicos anterior y lateral. Una reducción del flujo sanguíneo secundario al espasmo en cualquiera de los segmentos que aportan flujo dentro de la arteria espinal anterior puede por tanto ocasionar debilidad motora y parálisis flácida sin pérdida táctil. Puede identificarse parálisis flácida bilateral sin pérdida de la sensación táctil después de la analgesia epidural para el parto vaginal. El retiro del catéter peridural puede conducir a una rápida y completa recuperación

nerológica, por lo que es preferible el retiro pronto del catéter, incluso antes de completar la evaluación neurológica.(12)

### SÍNDROME DE CAUDA EQUINA

Es una complicación neurológica grave pero muy rara de la analgesia epidural; se trata de una neuropatía aguda que puede afectar las fibras nerviosas pequeñas o las fibras autonómicas y causar grados variables de incontinencia urinaria o fecal, pérdida sensorial localizada en el área perineal y grados variables de debilidad en las piernas. (9)

El inicio de los síntomas es rápido y las más de las veces la anomalía se detecta inmediatamente después de la regresión del bloqueo nervioso. La causa no se ha establecido bien. Una forma característica de los síntomas inmediatos se debe tal vez a la isquemia o la neurotoxicidad. (9)

El daño nervioso por la administración de anestésicos locales en el espacio epidural es de escasa consideración. Los anestésicos locales pueden escapar a los efectos amortiguadores esperados con los volúmenes pequeños empleados en la anestesia espinal; por lo tanto, las raíces nerviosas del cordón lumbosacro y las raíces sacras pueden exponerse a concentraciones elevadas de los anestésicos locales; se desconocen los efectos de los anestésicos locales en la vasculatura local. La adición de adrenalina a los anestésicos locales puede sugerir que la vasoconstricción localizada es el origen del compromiso del flujo sanguíneo del cordón lumbosacro. (9)

Otros factores posibles que intervienen en la predisposición del paciente a esta complicación son la hipotensión arterial durante el bloqueo masivo o el compromiso del aporte sanguíneo al cordón espinal. (9)

### ABSCESO PERIDURAL

La penetración de la dura en la anestesia espinal es una rara complicación y puede constituir un riesgo adicional para la diseminación subaracnoidea de las bacterias en presencia de abscesos peridurales. (13)

En general, los abscesos epidurales se diagnostican en menos de 2 casos por cada 10 000 admisiones hospitalarias. Los factores de riesgo para la formación de abscesos son los siguientes:

- Estados de salud precarios.
- Infección generalizada.
- Infección localizada en la proximidad del sitio de punción.
- Enfermedad articular degenerativa.
- Diabetes mellitus.
- Déficit inmunológicos.
- Abuso de sustancias.

Las vías de infección incluyen la inoculación directa de la bacteria en el tejido subcutáneo al tiempo de colocar el catéter. (13)

Otras causas potenciales son la diseminación hematológica de la bacteria de un foco séptico distal, como en la inserción de un catéter venoso central o arterial y la contaminación del anestésico. (13)

Se han informado el dolor en la región lumbar y la rigidez de la nuca como signos tempranos de los abscesos; los signos de inflamación local, fiebre, escalofrío y leucocitosis siempre están presentes. (13)

Si no se instituye un tratamiento radical, los síntomas pueden progresar a dolor radicular, parestesias y retención urinaria. Los síntomas tardíos son debilidad muscular e incontinencia fecal, seguidos por paraplejía irreversible. (13)

El inicio de los signos y síntomas es variable, desde 48 horas hasta una semana después de la anestesia regional. La localización del absceso en el sitio de punción y la penetración dentro del tejido paravertebral, además del cultivo de *Staphylococcus*

*aureus*, pueden indicar inoculación de este microorganismo durante la inserción del catéter. (13)

### **TROMBOFLEBITIS DE LA VENA ESPINAL**

Se ha considerado que la tromboflebitis de la vena espinal es un factor menos importante para el daño espinal, dado que la duramadre actúa como una barrera. Sin embargo, este mecanismo puede ser de mayor relevancia en la anestesia regional combinada porque la duramadre se penetra justa antes de colocar el catéter peridural. (14)

Se han descrito casos de meningitis bacteriana después de la anestesia espinal. El catéter peridural debe removerse lo más pronto posible, puesto que la analgesia epidural puede enmascarar el inicio de los signos y síntomas de la formación de los abscesos; la incidencia de infección relacionada con el catéter peridural se incrementa cuando permanece instalado más de dos días. Es preciso indicar el tratamiento quirúrgico e instituir la terapéutica antibiótica de amplio espectro a la brevedad posible. (14)

### **PUNCIÓN INADVERTIDA DE LA DURAMADRE**

Entre los raros casos de diagnóstico diferencial en presencia de cefalea persistente, a pesar de la aplicación del parche hemático, figura la trombosis del seno venoso dural. Se han informado casos de trombosis del seno dural después del parto vaginal. (15)

La trombosis del seno venoso dural durante el puerperio ocurre casi siempre durante los primeros siete días después del parto y el síntoma principal es la cefalea. Otros signos que pueden presentarse son papiledema, déficit focal y convulsiones. El mecanismo de estos cambios neurológicos es la trombosis del seno venoso cerebral, que da lugar a un drenaje venoso inadecuado y de líquido cefalorraquídeo con una elevación de la presión intracraneal, convulsiones y déficit neurológico focal. (15)

La resonancia magnética es la prueba de detección más sensible y el estudio de elección cuando se sospecha este diagnóstico. La angiorresonancia se emplea para confirmar el diagnóstico, ya que proporciona una imagen de angiograma tridimensional. La TAC puede ser inadecuada y la angiografía debe reservarse para casos difíciles. La trombosis del seno venoso dural se presenta más veces en relación con el embarazo; el origen no es del todo claro, pero se han sugerido dos mecanismos posibles:

1. Se lesionan los senos venosos debido a las fluctuaciones de la presión intracraneal durante el parto.
2. Se observa una propensión trombolítica aumentada por los cambios de varios factores de la coagulación durante el embarazo.

En la aparición de la trombosis del seno venoso que promueve la gestación intervienen el incremento de la adhesividad plaquetaria y el aumento de los factores de la coagulación (fibrinógeno y factores VII, VIII y X). (15)

Otras anomalías vinculadas con el riesgo incluyen la deficiencia hereditaria de antitrombina III y proteína C disfuncional, con disminución de la proteína S libre.

La deficiencia hereditaria de la proteína S se relaciona con trombosis del seno venoso en personas que toman anticonceptivos orales; la finalidad de la terapia es reducir la presión intracraneal y la extensión del trombo, aunque esto es controversial. Los anticoagulantes están indicados en la hemorragia cerebral o el infarto hemorrágico. (15)

Debe también destacarse el papel relevante de la resonancia magnética en el diagnóstico de este problema. En la cefalea posterior a punción dural la tasa de éxito del parche hemático epidural es superior a 90%; empero, otros estadios han demostrado tasas de éxito de sólo 60 a 70%.(15)

La probable perforación de la duramadre puede ser otro riesgo potencial. En ocasiones es necesario adoptar una conducta más apropiada e investigar nuevas posibilidades diagnósticas y excluir otras. (15)

Las causas graves y comunes de la cefalea en el puerperio después de la anestesia regional son las siguientes:

- Migraña.
- Hipertensión inducida por el embarazo.
- Meningitis.
- Tumores cerebrales.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Hematoma subdural.
- Trombosis del seno venoso.

La obtención de un historial clínico cuidadoso es importante para excluir las causas ya señaladas y antes de asumir que la cefalea es de origen espinal. De manera característica, el dolor de cabeza aparece 24 a 40 horas después del parto, casi siempre localizado en la región frontal u occipital. Es posible aliviarlo con el reposo en decúbito dorsal y se acompaña de vértigo, tinnitus, hipoacusia, visión borrosa, diplopía y rigidez de nuca. El examen físico no suministra nuevos datos, aunque la maniobra de Gutschel, que consiste en comprimir el abdomen con ambas manos de una manera firme con el paciente sentado, produce alivio transitorio. (16)

Las causas inespecíficas de cefalea se reconocen después del parto en alrededor de 39% de los casos en los primeros siete días. Esta cefalea es intensa, punzante y unilateral y algunas veces se acompaña de náusea, vómito, fotofobia e incluso signos de focalización. (16)

La cefalea por preeclampsia se acompaña de náusea, vómito, alteraciones visuales, dolor abdominal, edema periférico, hiperreflexia, además de proteinuria, disfunción renal y alteraciones de la coagulación. En la cefalea por meningitis bacteriana o aséptica, que se ha informado después de la anestesia regional y la aplicación del parche hemático, los síntomas clínicos incluyen fiebre, náuseas, vómito, rigidez de nuca y leucocitosis. El examen de líquido cefalorraquídeo puede distinguir las dos causas. En la meningitis bacteriana la glucosa de líquido cefalorraquídeo está disminuida y el cultivo es positivo para microorganismos; en la meningitis aséptica la glucosa es normal y no hay desarrollo bacteriano en los cultivos. La TAC y la resonancia magnética pueden excluir otras causas raras. (16)

Los tumores cerebrales, aunque en forma ocasional, pueden ser la causa de la cefalea posparto. Es típico que el dolor de cabeza se acompañe de signos de hipertensión intracraneal y convulsiones. La hemorragia subaracnoidea ocurre en 1 a 5 casos por cada 10 000 embarazos y se presenta habitualmente con cefalea intensa de localización occipital, náusea y vómito y depresión del estado de conciencia; la TAC confirma el diagnóstico, así como también el hematoma subdural. La hemorragia intracraneal por aneurismas o malformaciones arteriovenosas representa 5 a 12% de las muertes maternas.

Es controversial si el embarazo es un factor de riesgo relacionado con la hemorragia por anomalías cerebrovasculares. Algunos estudios han demostrado que el embarazo incrementa en 87% el riesgo de rotura; empero, un estudio reciente encontró que el riesgo de hemorragia durante el embarazo por malformaciones arteriovenosas fue de 3.5%, similar al publicado en mujeres no embarazadas. La indicación para la intervención quirúrgica por hemorragia debe ser la misma que para la mujer no embarazada y el tratamiento exitoso se ha informado durante y después del embarazo. Durante el parto vaginal la conducta anestésica debe atenuar la inestabilidad hemodinámica y la presión intracraneal regional, por lo que la anestesia regional es la elección. (16)

## **CAPITULO No. 2**

### **OBJETIVO GENERAL**

La placenta en la hipertensión arterial sistémica crónica y preeclampsia presenta cambios estructurales durante el embarazo, estos cambios morfológicos y funcionales pueden modificar el transporte placentario de lidocaína.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Determinar las concentraciones séricas maternas y fetales de lidocaína posterior a la administración peridural.
- 2.- Determinar el índice de transporte de lidocaína de la circulación materna a la fetal.
- 3.- comparar el índice de transporte en pacientes con HASC-Preeclampsia contra un grupo de pacientes sanas.

## **HIPOTESIS DE INVESTIGACION**

Indicar las concentraciones séricas que se observan en mujeres sanas tanto en parto o cesárea con indicación obstétrica.

Determinar si existe correlación entre concentración sérica de la madre y recién nacido en cordón

La presencia de metabolitos intermedios del fármaco influyen en el aumento del metabolismo de lidocaína en el producto.

## **HIPOTESIS NULA**

No existe correlación entre las concentraciones séricas de la madre y el recién nacido en el cordón umbilical que determinen cambios a nivel metabólico o respiratorio del producto y en su caso en el neonato con consecuencias posteriores en los primeros días de vida.

## **JUSTIFICACION.**

En la atención obstétrica es común la aplicación como método analgésico y anestésico la lidocaína, más de un 80% de las pacientes se les realiza bloqueo peridural sin embargo se ha descrito la cinética de transporte transplacentario de lidocaína en embarazos normales, sin embargo no se ha investigado si en placentas con enfermedad esta cinética se modifique. Por ello como institución de tercer nivel se construya una línea de investigación sobre el área para reconocer el impacto en la madre y en el producto, dando paso a la relación entre la Investigación Básica y la Experiencia Clínica, como es el caso de la importante acción del Departamento de Farmacología y del Servicio de Medicina Interna.

Todo ello permite al medico en formación darse cuenta de la importancia que es el trabajo en equipo y de evaluar integralmente a la paciente en conjunto con otros profesionales de la salud, de los cuales podemos recibir orientación y ayuda para intervenir y reconocer que las intervenciones terapéuticas, como es el caso del manejo de la analgesia contribuyen a lograr cierta estabilidad a nuestra paciente en el momento de resolución de su embarazo.

Se ha de afirmar que por encontrarnos en el INPer IER debemos investigar sobre los efectos deletéreos tanto para la madre y el producto, aun cuando en más de las veces estos parezcan procesos clínicos que no tienen repercusiones metabólicas, respiratorias o en su caso sistémicas tanto en la madre como en su hijo, en el momento del parto y posterior a ello, como neonato.

Es importante la experiencia en esta temática de investigación farmacológica, porque me brinda y contribuye a tener un juicio clínico que oriente mejor la toma de decisiones en la importancia del Bloqueo Peridural.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

#### 1. TIPO DE INVESTIGACION.

EXPERIMENTAL \_\_\_\_\_

CUASI-EXPERIMENTAL \_\_\_\_\_

OBSERVACIONAL \_\_\_X\_

#### 2 TIPOS DE DISEÑOS.

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO \_\_\_\_\_

ESTUDIO DE COHORTE \_\_\_\_\_

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES \_\_\_\_\_

ESTUDIO TRANSVERSAL \_\_\_X\_\_\_

#### 3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

ANALITICO \_\_\_\_\_ DESCRIPTIVO \_\_\_\_\_

LONGITUDINAL \_\_\_X\_\_\_ TRANSVERSAL \_\_\_X\_\_\_

PROSPECTIVO \_\_\_X\_\_\_ RETROSPECTIVO \_\_\_\_\_

### METODOLOGIA.

LUGAR Y DURACION Instituto Nacional de Perinatología

Las muestras sanguíneas se tomaron en la unidad tocoquirúrgica del INPer por el médico residente tesista responsable del proyecto.

La determinación de las concentraciones de lidocaína se realizó en el departamento de farmacología clínica del INPER, siendo apoyado por el personal de base de dicho servicio para manejo y cuantificación sérica del fármaco.

## UNIVERSO

Para la Fase Pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica y/o preeclampsia con embarazo entre 34 a 38 semanas de gestación.

Pacientes sanas con embarazos entre 34 a 38 SDG.

El universo está comprendido por pacientes embarazadas a las que se les aplique bloqueo peridural con lidocaína y cuya gestación es susceptible de ser interrumpida por parto o vía abdominal

## UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestreo por casos consecutivos que reúnan los criterios de inclusión.

## CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Inclusión:

Edad 20-35 años

Pacientes con embarazo de 34 semanas de gestación o mas

En trabajo de parto o Cesárea cuyas indicaciones sean de tipo obstétrico sin patología de base

En trabajo de parto o Cesárea con hipertensión arterial sistémica crónica y/o preeclamsia.

Consentimiento informado

Exclusión

Pacientes con otra patología de base

Sufrimiento fetal agudo

Patología fetal

Sin autorización Consentimiento informado

Aplicación de otro medicamento peridural

## VARIABLES EN ESTUDIO

Definición de variables

Concentración sérica de lidocaína. Cuantitativa continua  $\mu\text{grs}$

Es la cuantificación en suero materno de clorhidrato de lidocaína.

Concentración de cordón umbilical.

Índice de transporte.

Dosis administrada en cuantitativa continua

Durante su estancia en labor se evaluarán las siguientes mediciones:

1. Dosis de lidocaína administradas

2. Tiempo (desde el BPD a la extracción del RN)
3. concentraciones séricas maternas de lidocaína.
4. Concentraciones de lidocaína en sangre de arteria y vena umbilical.
5. Peso materno
6. Aplicación de epinefrina
7. Técnica de determinación de lidocaína.

#### RECOLECCION DE DATOS.

Se realizará una hoja de SPSS para la recolección de los datos de las variables por paciente

Hoja de recolección de datos

No. De paciente

No. Expediente

Edad

Peso Edad gestacional

Dosis

Resolución

Sexo

Peso

Capurro

Trofiosmo

Apgar

Datos del RN

### **Análisis Estadístico**

Se realizó estadística descriptiva de las variables establecidas, obteniendo de las variables cuantitativas como edad y edad gestacional medidas de tendencia central y dispersión como el promedio y desviación estándar. Así como la valoración de las concentraciones séricas de lidocaína de madre a los 5, 10, 15, 30, 60 y 120 minutos, pudiendo establecer un ANOVA ( análisis de varianza ) y la muestra del cordón umbilical del producto, siendo posible realizar una correlación para establecer el mecanismo de transporte placentario de la lidocaína.

### **Consideraciones éticas:**

ASPECTOS ETICOS.

- I. Investigación sin riesgo. \_\_\_\_\_
- II. Investigación con riesgo mínimo.        \_x\_\_\_\_
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.        \_\_\_\_\_

Por el hecho de puncionar a la paciente para realizar el BPD tiene un riesgo mínimo, así como el procedimiento realizado en la toma de muestras consecutivamente puede originar molestias a la paciente.

Anexar Carta de Consentimiento.

(A continuación se presenta un ejemplo)

## **TEXTO DECLARATORIO**

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

YO \_\_\_\_\_

(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se especifican en el Apartado A de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho.

En el caso que yo decida retirarlo, deberán seguir las siguientes indicaciones: Avisar previamente directamente .

---

---

---

---

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

NOMBRE

FIRMA

PARTICIPANTE

REPRESENTANTE

INVESTIGADOR

TESTIGO

**ORGANIZACION.**

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

Se realizara recolección de muestras por residente de gineco-obstétrica.

Se necesitaran 2 jeringas, 2 agujas hipodérmicas, 2 tubos de ensayo

CAPACITACION DE PERSONAL

No necesario

FINANCIAMIENTO

INTERNO \_\_\_\_\_x\_\_\_\_\_ EXTERNO \_\_\_\_\_

Llenar formato de Presupuesto (siguiente página)

En caso de Financiamiento Externo, indicar fuente y monto

FUENTE \_\_\_\_\_

MONTO \_\_\_\_\_

## **CAPITULO 3.**

### **RESULTADOS**

Tabla No. 1 datos generales

Edad:

Las pacientes estudiadas fueron en un rango de 15 a 32 años de edad en un promedio de 23.10 años con una desviación estándar de 5.26

En cuanto a las frecuencias observamos que 2 pacientes tuvieron 25 años existiendo un caso respectivamente tanto en las pacientes de 15 años hasta las que tenían 32 años como observamos en la tabla No. 2

Peso:

El peso de nuestras pacientes fue en un promedio de 68.12 mas menos 9.8 existiendo un valor máximo de 50.9 hasta aquella que presento 83.5 kg.

Tabla No. 3 donde encontramos que entre el rango de 50 a 60 1 paciente corresponde al 10%, de 61 a 70 5 pacientes que corresponde al 50% y de 70 a más 4 pacientes que corresponde al 40%

Edad gestacional:

Nuestras pacientes tuvieron entra 37 a 41 SDG con un promedio de 39.21mas menos 1.41

Tabla No. 4 a las 37 semanas encontramos 2 pacientes 20%, a las 38 semanas 1 paciente 10%; 39 1 10%; 40 semanas 5 pacientes 50% y 41 semanas 1 paciente 10%

Dosis:

A todas se les aplicó una dosis de lidocaína en un rango de 80 a 100cc de lidocaína sin embargo debemos señalar que hubo pacientes donde fue necesario la aplicación de una dosis complementaria de 300cc en caso de pasarlas a cesárea

Tabla No.5

Resolución:

En relación a la resolución del embarazo 3 fueron parto 30%, 5 cesáreas 50% 2 forceps 20%

Características del neonato

Peso:

De nuestros pacientes estudiados el rango de peso fue entre 1890gr a 3620grs en donde encontramos un promedio de 3023.67 mas menos SD de 524.98grs

Tabla No.8 observamos que un solo producto tuvo menos de 2500 así como otro de los recién nacidos fue 3620grs encontrándose el 80% dentro de un peso adecuado que fue 2718 a 3620grs

Capurro:

Evaluamos el Capurro y encontramos en promedio una valoración de 39.74 mas menos 1.98 encontrando neonatos en un rango de 37 a 41 SDG

Tabla No.9

Apgar al minuto:

Su promedio de 8.10 mas menos 0.32 observando un rango entre 8 y 9 Tabla No. 11

Apgar al 5 minutos de 9

Tabla No.12

Sexo:

La población se distribuyó en 5 masculinos y 5 femeninos mostrado en grafica No.7

Trofismo:

8 pacientes eutróficos 80% 1 hipotrófico 10% y 1 hipertrofico 10% mostrado tabla No.10

Localización del producto:

8 pasan a alojamiento conjunto 80% y 2 a cunero 20%

# PRESENTACION DE TABLAS DE RESULTADOS

STATISTICA DESCRIPTIVA DE INDICADORES DE PACIENTES CON BPD CON LIDOCAINA  
Tabla No. 1

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
EDAD	10	15	32	23.10	5.26
PESO	10	50.9	83.5	68.120	9.800
EDAD GESTACIONAL	10	37	41	39.21	1.41
DOSIS	10	80	100	98.00	6.32
SEXO	10	1	2	1.56	.53
Peso	10	1890	3620	3023.67	524.98
CAPURRO	10	37	41	39.74	1.38
Apgar 1'	10	8	9	8.10	.32
Apgar 5'	10	9	9	9.00	.00
DATOS_RN	10	1	2	1.10	.32

EDAD Tabla No. 2

	Frecuencia	%	Cumulative Percent
15	1	10.0	10.0
16	1	10.0	20.0
20	1	10.0	30.0
21	1	10.0	40.0
23	1	10.0	50.0
25	2	20.0	70.0
26	1	10.0	80.0
28	1	10.0	90.0
32	1	10.0	100.0
Total	10	100.0	

PESO Tabla No. 3

	Frecuencia	%	Cumulative Percent
50.9	1	10.0	10.0
61.0	1	10.0	20.0
62.0	1	10.0	30.0
63.0	1	10.0	40.0
67.0	1	10.0	50.0
69.0	1	10.0	60.0
70.8	1	10.0	70.0
72.0	1	10.0	80.0
82.0	1	10.0	90.0
83.5	1	10.0	100.0
Total	10	100.0	

**Edad gestacional Tabla No. 4**

	Frecuencia	%	Cumulative Percent
37	2	20.0	20.0
38	1	10.0	30.0
39	1	10.0	40.0
40	5	50.0	80.0
41	1	10.0	100.0
Total	10	100.0	

**DOSIS APLICADA Tabla No. 5**

	Frecuencia	%	Cumulative Percent
80	1	10.0	10.0
100	9	90.0	100.0
Total	10	100.0	

**RESOLUCION Tabla No. 6**

	Frecuencia	%	Cumulative Percent
PARTO	3	30.0	33.3
CESAREA	5	50.0	88.9
FORCEPS	2	20.0	100.0
Total	10	100.0	

+

**SEXO Tabla No. 7**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
MASCULINO	5	50.0	44.4	44.4
FEMENINO	5	50.0	55.6	100.0
Total	9	90.0	100.0	
System	1	10.0		
Total	10	100.0		

**Peso del Producto      Tabla No. 8**

	Frecuencia	%	Cumulative Percent
1890	1	10.0	11.1
2718	1	10.0	22.2
2800	1	10.0	33.3
2900	1	10.0	44.4
3145	1	10.0	55.6
3300	1	10.0	66.7
3420	2	20.0	88.9
3620	1	10.0	100.0
3215.00 System	1	90.0	
Total	10	100.0	

**CAPURRO      Tabla No. 9**

	Frecuencia	%	Valid Percent	Cumulative Percent
37	1	10.0	11.1	11.1
38	2	10.0	11.1	22.2
39	1	10.0	11.1	33.3
40	1	10.0	11.1	44.4
40	1	10.0	11.1	55.6
40	1	10.0	11.1	66.7
41	1	10.0	11.1	77.8
41	1	10.0	11.1	88.9
41	1	10.0	11.1	100.0
Total	10	100.0		

**TROFISMO      Tabla No. 10**

	Frecuencia	%	Valid Percent	Cumulative Percent
EUTROFICO	8	80.0	80.0	80.0
HIPOTROFICO	1	10.0	10.0	90.0
HIPERTROFICO	1	10.0	10.0	100.0
Total	10	100.0	100.0	

**Apgar 1' Tabla No. 11**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 8	9	90.0	90.0	90.0
9	1	10.0	10.0	100.0
Total	10	100.0	100.0	

**Apgar 5' Tabla No. 12**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 9	10	100.0	100.0	100.0

**LOCALIZACION DEL PRODUCTO Tabla No. 13**

	Frecuencia	%	Valid Percent	Cumulative Percent
ALOJAMIENTO CONJUNTO	9	90.0	90.0	90.0
CUNERO	1	10.0	10.0	100.0
Total	10	100.0	100.0	

## **CAPITULO 4.**

### **DISCUSIÓN**

En los primeros meses del embarazo la membrana placentaria es muy espesa y no se ha desarrollado totalmente, por lo que su permeabilidad es baja. Además, el área no es muy importante porque no ha crecido lo suficiente, por lo que la conductancia difusa total es minúscula.

Por otra parte, en las fases finales del embarazo la permeabilidad se eleva porque la membrana adelgaza, aumenta la superficie de difusión y determina un incremento enorme en la conductancia placentaria.

Las funciones principales de la placenta son: permitir el intercambio de gases y nutrientes, aunque no el paso libre de sustancias, pues constituye un filtro. La placenta también realizará muchas funciones metabólicas y catabólicas, así como la producción de diversas hormonas.

A partir de que la placenta empieza a desarrollarse, existe una interrelación funcional entre la madre y el feto, lo cual debe ser considerado en la administración de fármacos. La preocupación por los efectos de los medicamentos en el embrión en desarrollo comenzó en 1961.

Desde 1984 se han introducido en países como Estados Unidos, Suecia y Australia sistemas de clasificación de fármacos en el embarazo. Estos sistemas permiten una estimación general de la seguridad con que se pueden utilizar ciertos medicamentos durante la gravidez y la reproducción.

En la comunidad europea, un grupo de expertos propuso un sistema de clasificación de medicamentos para ser administrados en el embarazo con base en datos obtenidos de humanos.

La clasificación de fármacos que son utilizados en el embarazo propuesta por la comunidad europea agrupa a éstos en cuatro categorías, de la A a la D, dependiendo de los efectos nocivos en el curso del embarazo. En la Tabla 1 presentamos la categorización de los fármacos.

La Food and Drug Administration (FDA) ha elaborado un resumen de riesgo fetal dividiendo los fármacos en cinco categorías (Tabla 2), (en ambas clasificaciones se incluyen los anestésicos locales).

Sin embargo, no existen casos documentados de efectos adversos asociados a los anestésicos locales durante el embarazo cuando se utilizan en dosis adecuadas. Entre los anestésicos con enlace amida, la bupivacaína tiene el menor nivel plasmático en la sangre fetal por su gran unión a las proteínas plasmáticas de la sangre materna, lo que

da por resultado que el hígado fetal realice un mínimo de trabajo al metabolizar este agente. A pesar de esto, la lidocaína es probablemente el anestésico más utilizado en la mujer embarazada que requiere tratamiento dental.

**Tabla 1. Clasificación de fármacos utilizados en el embarazo propuesta por la comunidad europea**

Categoría A	Fármaco que ha sido evaluado en mujeres embarazadas y no se conocen efectos nocivos durante el curso del embarazo en la salud feto o recién nacido.
Categoría B	No existen datos humanos para evaluar la seguridad con respecto al curso del embarazo y la salud del feto y del neonato
Categoría C	Este fármaco no aumenta la incidencia espontánea de malformaciones congénitas, pero tiene potencial para producir daño por sus efectos farmacológicos.
Categoría D	Estos fármacos producen o se sospecha que producen malformaciones congénitas y/o efectos adversos irreversibles en el embarazo, feto, y recién nacido.

**Tabla 2. Resumen de riesgo fetal de la Food and Drug Administration (FDA), dividiendo los fármacos en cinco categorías**

Categoría A	Sin riesgo fetal; seguridad comprobada del uso durante el embarazo
Categoría B	Riesgo Fetal no demostrado en estudios en animales o seres humanos
Categoría C	Riesgo Fetal no desconocido; no hay estudios adecuados en seres humanos
Categoría D	Alguna Evidencia de riesgo fetal; puede ser necesario usar este fármaco
Categoría X	Riesgo Fetal comprobado, uso contraindicado durante el embarazo

## **La lidocaína como solución anestésica local**

El primer anestésico local que se utilizó fue la cocaína, en 1860, por Albert Newman. La procaína fue descubierta y usada por Einhorn, en 1905. Es el prototipo de los anestésicos locales de tipo éster y que se caracterizan por ser cuatro veces más efectivos y de acción más corta que la, cocaína, por lo que resultan ser menos tóxicos.

En Suecia (1946), Nils Lofren y Bengt Lündquist descubrieron la lidocaína, dando origen al grupo de las amidas, que son de acción media o larga y poseen la acción tóxica de la cual carecen las anteriores.

Una de las propiedades de la lidocaína es que produce una anestesia más rápida, intensa y duradera. Es el agente de elección en pacientes sensibles a los ésteres. Además de anestésico, se utiliza también en forma endovenosa como antiarrítmico. La lidocaína es absorbida después de la administración parenteral. Se consigue en forma líquida para inyecciones, jalea, crema, ungüento y aerosol. En odontología se encuentra disponible en cartuchos de 1.8 ml al 2% con epinefrina de las tres presentaciones (1:80,000; 1:100,000; 1:50,000), la dosis máxima de lidocaína es de 5 mg/kg, si se usa vasoconstrictor es de 7 mg/kg.

El mecanismo de acción de la lidocaína consiste en estabilizar la membrana neuronal por la inhibición del flujo iónico requerido para la iniciación y conducción de impulsos, por lo cual genera un efecto de anestesia local.

Es metabolizada en hígado y excretada por los riñones en forma de metabolitos. Un complemento importante de los anestésicos locales son los vasoconstrictores introducidos por Braun (1924) para superar la desventaja de la corta duración del bloqueo con los anestésicos locales, ya que éstos por sí solos producen cierto grado de vasodilatación. La vasodilatación aumenta la absorción, el efecto sistémico máximo y la toxicidad, en tanto que disminuye la eficacia y duración de la anestesia.

El vasoconstrictor más utilizado en odontología es la epinefrina, que es una sustancia fisiológica secretada en la médula suprarrenal, aunque también puede producirse en forma sintética. En general no genera efectos sistémicos observables en la forma que se usa con los anestésicos locales en odontología.

La seguridad de los medicamentos se define tradicionalmente como la ausencia de efectos adversos para el feto empíricamente demostrables después de un contacto prenatal, perinatal o neonatal. Aunque el contacto puede ser producido por la administración directa, por lo general es indirecto, ya que se genera a través de la administración de un fármaco a una mujer embarazada o una madre en etapa de lactancia. El término efectos adversos para el feto se define como la evidencia tóxica y teratogénica estructural o del comportamiento.

En lo que se refiere a los efectos tóxicos de la lidocaína, puede decirse que son el resultado de una sobredosis o excesiva administración y dependerá de la relación entre

absorción y administración, esto condiciona el nivel plasmático de la droga y depende también de factores como: características farmacológicas del anestésico, dosis usada, velocidad de inyección, sitio de inyección, rapidez de la absorción, concentración del anestésico y de su vasoconstrictor, tipo de vasoconstrictor, presencia o ausencia, factores sistémicos (edad, peso), condiciones generales del paciente (estado emotivo, susceptibilidad al fármaco, estado de salud-enfermedad, medicación que se está recibiendo).

La lidocaína cruza la barrera placentaria y la hematoencefálica, presumiblemente por difusión, y la concentración plasmática es superior en el feto; sin embargo, no se han encontrado alteraciones específicas durante el proceso de desarrollo. Tampoco aumenta la incidencia de malformaciones u otros efectos directos sobre el feto. También se encuentra en la leche materna en cantidades tan pequeñas que por lo general no representa un riesgo para el bebé; en concentraciones terapéuticas la lidocaína no es carcinogénica, teratogénica o mutogénica ni tiene efectos sobre la fertilidad.

Otras consideraciones de la lidocaína es que sus presentaciones inyectables contienen metilparabeno o propilparabeno como conservadores bacterianos y un antioxidante como el metabisulfito, que evita la descomposición del vasoconstrictor. En ocasiones éstos causan reacciones alérgicas que pueden ser erróneamente atribuidas al anestésico local

## **CONCLUSIONES**

Al concluir la investigación pretenderemos cuantificar las concentraciones séricas de lidocaina que se observan en mujeres sanas tanto en parto o cesárea con indicación obstétrica, así como determinar si existe correlación entre concentración sérica de la madre y recién nacido en cordón umbilical y finalmente de que manera influye la presencia de metabolitos intermedios del fármaco en el aumento del metabolismo de lidocaína en el producto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.-Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002
- 2.-Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med. 1998;338:161128-37
- 3.-Van der Aa E, Peereboom-Stegeman J, Nordhoek J, Gribneu F, Russel F. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. Pharm W Sci. 1998;20:139-48
- 4.-Loebstein , Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetics changes during pregnancyand their clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 1997;33:328-43
- 5.- José Antonio Hernández Pacheco; Ariel Estrada Altamirano; citado en Medicina Critica y terapia intensiva en Obstetricia; pp. 151-160 y 525-531
- 6.- Laurence L. Burton, John S. Lazo, Keith I. Parker. Goodman y Gillman's The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2006
- 7.-Stock GM, Woller DJA, Young JM. Postpartum headache after epidural anesthesia. B J Anest. 2000;84:407-10
- 8.-Bruce BD, Sonya V, Collins G. Transient paraplegia secondaryto an epidural catheter. Anestehesiology 1997;87:479-86
- 9.-Cheng AC. Intended epidural anesthesiaas a posible cause of cauda equina síndrome. Anesth Analg. 1994;78,157-9
- 10.-Kuo CD, Chen GY, Yang MJ. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy.Br J Anest. 2000;84:323-9
- 11.-Cohen SE, Yeh JY, Riley ET, Vogel TM. Walking with labor epidural analgesia: the impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose. Anesthesiology. 2000 Feb;92(2):387-92.
- 12.- Yuen EC, Layser RB, Neurologic complicationsof lumbar epidural anesthesia and analgesia. Neurology. 1995;84:323-9
- 13.- Kindler C, Seeberger M, Siegmund M, Schnider m. Extraural absces complicating lumbar extradural anesthesia and analgesia in obstetric patient. Anesthesiology 1996;40 ;858-61
- 14.- Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial thrombosis. Stroke 2000;31:1274-82.
- 15.- Vaugnan DJ,Stirrup CA. Cranial subdural haematoma associated withdural puncture in labor. Anesthesiology 2000;84:518-20
- 16.- Eltzschig HK, Lieberman ES, Camann WR. Regional Anesthesia and Analgesia for Labor and Delivery N Engl J Med 348:319, January 23, 2003
- 17.- Diane Biehl, MD, Sol M. Shnider MD, Gershon Levinson MD, Keith Callender MD. Placental transfer of lidocaine. Anesthesiology 1978;48:409-412
- 18.- Raymond F, Johnson, .s, Norman L, Herman MD, Vernetta Johnson MD, Tmothy L. Arney MD, Ray L. Paschall MD, John W. Downing MD. Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. Anesthesiology 1996;85:608-15