



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

“SEGURIDAD Y EFICACIA EN EL BINOMIO MATERNO-FETAL  
CON EL USO DE REMIFENTANIL EN INFUSIÓN  
ENDOVENOSA PARA ANALGESIA OBSTÉTRICA EN  
MUJERES CON EMBARAZO DE TÉRMINO EN TRABAJO  
DE PARTO”

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

**DRA. CECILIA RODRÍGUEZ ZÁRATE**

**ASESOR: DRA. PAULINA GONZÁLEZ NAVARRO**



**MÉXICO D.F.**

**JULIO DEL 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## **AUTORIZACION DE TESIS**

---

Dr. Francisco Javier Erasmo Yañez Cortés  
Jefe de Servicio de Anestesiología  
Titular Curso Universitario de Postgrado  
Hospital general de México

---

Dra. Paulina González Navarro  
Médico Anestesiólogo del Servicio de Infectología  
Profesor Adjunto Curso Universitario de Postgrado  
Hospital general de México

Esta tesis fue aprobada por el Comité Ética e Investigación con No. DIC/10/203/03/068

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta es la mejor ocasión en que podré expresar mi más sincero agradecimiento en especial a mis mejores amigos (mis padres) ya que en ellos eh encontrado el apoyo incondicional y me han enseñado el sentido de la vida. Los amo papis.

Gracias por inculcarme principios como el ser leal, honesto y luchar por lo justo sin importar las adversidades o consecuencias al realizarlo.

Güera: gracias amiga, por ser mi hombro en los momentos más difíciles y mostrarme que a pesar de las adversidades todo es posible. ¡Si se pudo!

En especial a la Dra. Paulina González Navarro por permitirme trabajar con ella, y por su distinguida colaboración al inicio, desarrollo y culminación de este trabajo.

Y a todos aquellos que me han brindado una parte de sí mismos; sus enseñanzas, consejos, vivencias, de la cual, deben de estar seguros son bien correspondidos.

# CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	
Resumen	1
<b>Capítulo I</b>	
1.1 Antecedentes	2
1.2 Transferencia Placentaria	2
<b>1.3</b> Farmacología del Remifentanil	4
1.4 Opioides en Labor	6
<b>1.5</b> Ventajas del Remifentanil con otros opioides en labor	7
<b>Capítulo II</b>	
2.1 Planteamiento del Problema	9
2.2 Justificación	10
2.3 Hipótesis	10
2.4 Objetivos	10
<b>Capítulo III</b>	
3.1 Tipo de estudio	11
3.2 Población y tamaño de la muestra	11
3.3 Criterios de inclusión	11
3.4 Criterios de exclusión	11
3.5 Criterios de eliminación	11
3.6 Definición de las variables	
3.6.1 Variables dependientes	12
3.6.2 Variables independientes	13
3.7 Procedimiento	14
3.8 Recursos disponibles	15
3.9 Relevancia y expectativas	15
<b>Capítulo IV</b>	
4.1 Resultados	16
4.2 Discusión	21
4.3 Conclusiones	23
<b>ANEXOS</b>	24
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	28

## RESUMEN

En una mujer embarazada en trabajo de parto la presencia de dolor intenso puede resultar en sufrimiento fetal. Hay mujeres embarazadas que no se les puede administrar anestesia regional espinal (BPD y BSA) para aliviar el dolor y surge la necesidad de contar con una alternativa terapéutica por vía sistémica como es la analgesia obstétrica con remifentanil en infusión continua intravenosa. Por lo tanto este estudio tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia y efectos secundarios en el binomio materno-fetal en las parturientas que sufrieron dolor moderado a intenso en la segunda fase del trabajo de parto hasta el alumbramiento de la placenta y cierre de la episiotomía.

**Metodología:** Monitoreo materno fue Saturación periférica de oxígeno, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, y presión arterial no invasiva; en el feto fue frecuencia cardiaca continua. Se inicio la analgesia cuando las pacientes en labor presentaron dilatación cervical >7 cm. Se proporciono oxígeno suplementario a través de puntas nasales así como metoclopramida 10mg a la madre; se inicio la infusión continua de Remifentanilo a concentración plasmática de 2 ng/ml (0.08 mcg/kg/min) modificándose la dosis (Cp de 2 a 11 ng/ml) de acuerdo a la percepción de dolor de cada paciente hasta encontrar la dosis en la cual la paciente refirió confort (EVA 0 a 3), con vigilancia estrecha de las variables en estudio.

**Pruebas estadísticas:** las variables fueron evaluadas media, desviación estándar y con la prueba de ANOVA para muestras repetidas con prueba multivariada SPSS, considerando un valor significativo de  $p > 0.05$ .

**Resultados:** Se estudiaron 9 nulíparas y 13 multíparas con edad promedio, peso y dilatación cervical similares, 20 inducidas con oxitocina, su estancia en labor fue corta con promedio general de  $116 \pm 66.2$  minutos pero mayor en nulíparas; 20 mujeres tuvieron parto espontáneo, 1 mujer recibió maniobras y 1 termino en parto por cesárea. Después de recibir remifentanil en infusión continua en todas las mujeres se observó disminución significativa con respecto al valor basal en la escala de EVA y durante el periodo expulsivo con dosis media de  $0.25 \text{ mcg/Kg/min}$  (Cp  $6.25 \text{ ng/ml}$ ) el promedio de EVA fue de  $3.1 \pm 2.11$  con  $p = 0.0001$  y en el alumbramiento el valor de EVA  $2.3 \pm 0.79$  con  $p = 0.014$  también siendo significativa. No hubo náusea ni vómito y ninguna paciente requirió de analgesia regional. No hubo evidencia de inestabilidad hemodinámica o depresión respiratoria en la madre, no se observaron diferencias significativas durante el tiempo que duró la infusión; la mayor parte de las pacientes tuvo una escala de sedación de 1 (alerta) con  $p = 0.329$  no significativa. En cuanto a las variables evaluadas en el feto/neonato la frecuencia cardiaca no mostro modificaciones significativas en los primeros 5 minutos ( $p = 0.08$ ) después de iniciar la infusión; sin embargo, si hubo significancia con respecto a los 10, 15, 20 minutos con  $p = 0.019$ ,  $p = 0.005$  y  $p = 0.03$  respectivamente. En los 21 neonatos evaluados el ritmo cardiaco fetal si disminuyo pero no por debajo del rango mínimo normal. Hubo una buena recuperación en los neonatos, el valor de APGAR promedio fue de  $7.7 \pm 1.17$  al minuto y a los 5 minutos de  $8.9 \pm 2.1$ ; de los neonatos estudiados 3 ingresaron a la terapia inter-media 2 por bajo peso y 1 recién nacido por presentar APGAR al minuto de 5 y de 8 a los 5 minutos ya que tuvo periodo expulsivo prolongado con presencia de Caput.

**Conclusiones:** El remifentanil en infusión endovenosa continua demostró ser eficaz para controlar el dolor en la segunda fase de trabajo de parto con efectos poco significativos en el binomio materno fetal; no altera la escala de sedación manteniendo a las pacientes en estado de alerta con respuesta a la voz y tiene cambios hemodinámicos y respiratorios poco significativos en la madre; así como menor riesgo de inestabilidad hemodinámica en el feto/neonato. Se obtuvieron valores de APGAR altos al 1 y 5 minutos con buena recuperación del neonato sin efectos adversos atribuibles a remifentanil.

**Palabras clave:** analgesia obstétrica, remifentanil; Apgar, dolor.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

### **ANTECEDENTES**

El dolor acompaña a los seres vivos desde el principio de los tiempos; es una experiencia desagradable física y emocional causada por daño tisular o potencial en términos del daño. La experiencia del dolor involucra al ser humano en una amplia gama de trastornos físicos, emocionales, familiares, sociales, económicos, laborales y en especial a la mujer gestante.

La paciente embarazada puede requerir manejo anestésico en cualquier momento de la gestación, situación muy especial si tomamos en cuenta que es de las pocas veces que el anestesiólogo maneja a más de un paciente a la vez ( binomio madre- feto ), por lo regular con anestesia regional ( peridural o intratecal ) la técnica más empleada para proveer analgesia en las situaciones que enfrenta el binomio, en especial el trabajo de parto. Sin embargo, cuando la anestesia regional está contraindicada el médico enfrenta uno de los retos más importantes de la especialidad.

Aunque cabe señalar que este tipo de técnica no está exenta de riesgos, el mecanismo por el cual la anestesia regional puede afectar al feto incluyen hipotensión arterial y/o hiperactividad uterina (1) por lo que se debe de contar con un buen interrogatorio y exploración física; sin embargo, cuando esta contraindicada dicha técnica de anestesia regional se opta por no administrar analgesia y dejar evolucionar el trabajo de parto con dolor, en algunos casos el dolor desencadena cambios fisiopatológicos que pueden llegar a ser perjudiciales al binomio materno fetal como: hiperventilación materna, acidosis fetal, etc. Las causas más frecuentes que contraindican la administración de analgesia-anestesia obstétrica son: prolongación de los tiempos de coagulación, plaquetopenia severa del embarazo o de otra etiología, patología de la columna vertebral, obesidad mórbida, o el simple hecho de que la paciente no admita el procedimiento con anestesia regional.

Por tal motivo se ha recurrido a emplear otras drogas anestésicas para proporcionar analgesia obstétrica como es el uso de opiodes por vía intravenosa, tal es el caso del Remifentanilo que por sus características farmacocinéticas es el opioide ideal en la analgesia en labor (2)

#### **Transferencia placentaria**

Es importante recordar el paso trans-placentario de los agentes anestésicos durante el periodo de trabajo de parto. La placenta es un órgano vascularizado; cuya red capilar dactiliforme no permite la mezcla entre la sangre fetal y materna, dicho órgano atiende las necesidades de respiración y excreción de productos del metabolismo fetal además de permitir el intercambio de gases y sustancias. La placenta es una membrana de intercambio ya que está compuesta de tejido trofoblástico, estroma de vellosidades coriónicas y el endotelio de los capilares sanguíneos; durante el tiempo que la sangre materna baña las vellosidades, se produce el intercambio con la circulación fetal de los gases, nutrientes, productos metabólicos y otros productos (fármacos, bacterias, virus). La placenta pesa alrededor de 500 gr y recibe un flujo sanguíneo de 600 ml, teniendo una superficie de contacto de 10m<sup>2</sup>. La transferencia de sustancias a través de la placenta esta regida por la ley de Fick, donde  $Q =$  cantidad de sustancia difundida,  $K =$  constante de difusión o permeabilidad de la sustancia,  $S =$  área de intercambio,  $C_m$  y  $C_f =$  concentración materna y fetal,  $E =$  espesor de la sustancia en sangre materna.

Existen múltiples variables que determinan la transferencia placentaria; y de acuerdo a la ley de Fick, en este protocolo la variable que está involucrada principalmente es la

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

concentración plasmática de Remifentanilo la cual depende de sus propiedades físico-químicas y farmacocinéticas, porque de estas depende la cantidad de fármaco que atraviesa la membrana placentaria hacia el producto. También pueden influir otros mecanismos en el intercambio placentario que dependen de la madre como inestabilidad hemodinámica, fenómenos oclusivos, hipoproteinemia, desequilibrio del estado ácido-base y estimulación simpática por dolor. Los efectos del fármaco en el producto dependen de su concentración en sangre así como del metabolismo y excreción fetal.

***Valoración Clínica de la Transferencia Placentaria:***

El Cociente feto/materno (F/M), compara la concentración del fármaco en la vena umbilical y la arteria materna.

**Índice de captación tisular del fármaco:**

Índice < 1 señala captación tisular activa.

Índice >1 señala captación tisular finalizada y eliminación retrograda del fármaco hacia el compartimiento materno.

Índice =1 señala que se ha alcanzado el equilibrio entre los diferentes compartimientos.

Los opioides son agentes relativamente seguros para ser usados en forma aislada durante el embarazo siendo clasificados por la FDA (Food and Drug Association) como fármacos de categoría C; es decir, drogas que por su acción farmacológica han causado o pueden causar alteraciones en los procesos reproductivos y son riesgosos para el feto, sin ser directamente teratogénicos. Solo deben prescribirse si los beneficios que se obtienen justifican el riesgo que se corre.

Por muchos años se evitó el empleo de opioides en la paciente obstétrica, hasta los estudios de Craft (3) en los que se midieron las concentraciones maternas y fetales tras la administración de diferentes dosis de fentanil, mostrando que es una droga segura para brindar la analgesia necesaria en la anestesia general con mínima repercusión fetal, siempre con la posibilidad del antagonismo con naloxona.

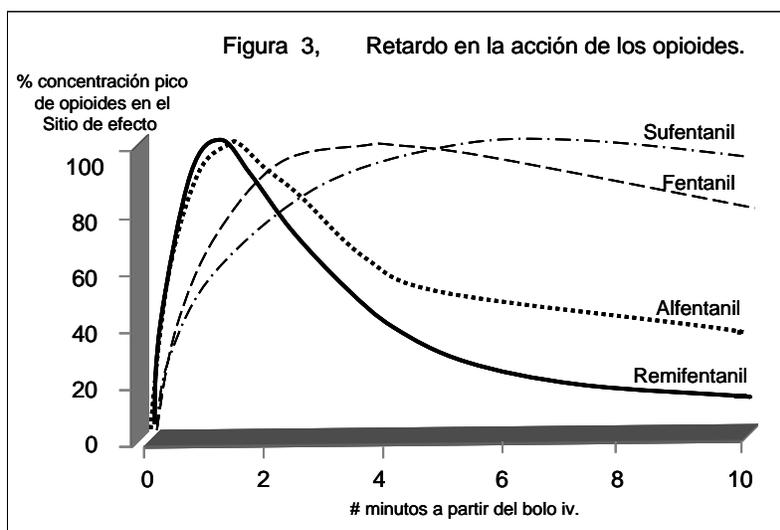
La administración de opioides en el período periparto tiene riesgos por posible depresión respiratoria neonatal; sin embargo, frente al antecedente y con personal entrenado para la atención neonatal, esto es un problema menor (4).

En la actualidad contamos con un conocimiento más adecuado de las propiedades físico-químicas y del perfil farmacocinético de los opioides existentes como: concentración plasmática, volumen de distribución de efecto pico, concentración en sitio efector, tiempo de efecto pico, vida media  $k_{e0}$ , histéresis, aclaramiento, vida media sensible al contexto, vida media de distribución alfa y beta, vida media de eliminación gamma, entre otros parámetros que el clínico debe considerar al momento de elegir el opioide adecuado a cada paciente.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

Propiedades fisicoquímicas de los Opioides administrados vía intravenosa.

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



**Remifentanil**

El remifentanil es un analgésico potente nuevo de acción ultracorta, agonista de los receptores  $\mu$  el cual posee características que lo hacen ser un opioide sintético único, disponible en el país en forma de vial con polvo blanco liofilizado de 2 y 5 miligramos, que contiene glicina por lo que su uso es exclusivamente por vía intravenosa, contraindicado por vía epidural o espinal por ser la glicina neurotóxica (5). Es un derivado clase 4-anili-dopiperidínico del fentanil que contiene un enlace éster al ácido propanoico, al incorporar el grupo metil ester al anillo piperidina se obtuvo una droga susceptible a **inactivación por esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, provocando que tenga una semivida terminal ultracorta, además de que el metabolito resultante (GI90291) es 1000 veces menos potente y no tiene trascendencia clínica por su baja afinidad al receptor opioide. Entre 16 y 18% del metabolismo total puede realizarse en el tejido muscular, cerebro, pulmón, hígado, riñones e intestino. En el hígado y riñones corresponde 0-3% de manera que los trastornos a este nivel no afectan su eliminación.**

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

**El rango de concentración plasmática (Cp) del remifentanilo es de 0.001 a 0.020 mcg/ml. Después de la administración intravenosa del remifentanilo, su velocidad de inicio es muy rápida con un tiempo medio Ke0 de 90 segundos en jóvenes y 130 segundos en ancianos (parámetro usado para valorar el tiempo que tarda en alcanzar la concentración pico en sangre y el efecto farmacodinámico pico); teniendo un tiempo de permanencia en el receptor muy breve, unión proteica del 70% principalmente a la alfa 1-glicoproteína ácida, posee un volumen de distribución pequeño en el compartimiento central 200ml/Kg, y aclaramiento elevado (40-60 ml/kg/min) le otorgan una vida media sensible al contexto corta (3 minutos) o sea un descenso rápido en la Cp, que no depende de la duración de la infusión; es decir, su capacidad de acumulación es baja aún en perfusiones prolongadas y no tiene efecto residual .**

El remifentanil tiene un perfil farmacocinético lineal dosis dependiente por sus propiedades fisicoquímicas que le proveen características únicas para brindar analgesia obstétrica sistémica potente gracias a su gran predictibilidad y facilidad de titulación.<sup>51, 52</sup> Sus efectos secundarios (son iguales a los de drogas de esta clase) incluyen náusea, vómito, rigidez muscular, prurito, bradicardia y depresión respiratoria. No libera histamina y tiene menos efectos hemodinámicos que la morfina (6).

**Estudios demuestran que aún en dosis altas administradas por vía sistémica en la madre en el período periparto, no se altera la adaptación neonatal, ya que a pesar de que su traspaso placentario es cercano al 80%, la placenta y el feto metabolizan la droga en un 50%, por lo que el efecto neonatal es escaso.** Obteniendo resultados de Apgar muy satisfactorios, tanto al minuto como a los 5 minutos, utilizado en analgesia durante en trabajo de parto, independientemente de las horas de duración de la infusión, así como la analgesia quirúrgica durante cesárea. Otro autor como Volmanen(9) realizó un estudio observacional en mujeres con embarazos normoevolutivos con trabajo de parto en primera fase (< 7 cm de dilatación cervical) con productos en presentación cefálica y que no aceptaron anestesia analgesia regional; administró analgesia controlada por la paciente (ACP) con un adecuado alivio del dolor en la parturienta con una dosis promedio de bolo de 0.4mcg/kg y consumo de 0.066 mcg/kg/min con amplia variación individual de 0.2-0.8 mcg/kg y 0.027-0.207mcg/kg/min respectivamente, y los efectos secundarios más frecuentes fueron desaturación de oxígeno materna, sedación y reducción en la FC fetal. No se encontró diferencia entre primigestas y multigestas; los recién nacidos tuvieron una calificación de Apgar de 8-10, a excepción de uno donde la madre tuvo ruptura prematura de membranas y fue diagnosticado con corioamnionitis la cual fue tratada con antibióticos. Por otro lado el autor Volikas (28) refiere que el remifentanil a una dosis de 0.5mcg/Kg ACP tiene un control adecuado del dolor con aceptables efectos secundarios maternos sin evidencia de depresión respiratoria, con buena estabilidad cardiovascular, sin cambios en la náusea pero con aumento del prurito. Hubo efectos mínimos en el neonato con cambios en la FC fetal durante los primeros 20 min después de iniciar la administración del fármaco y no requirieron intervención; también reporta escalas de Apgar de 9 al minuto y a los 5 minutos, mostrando un examen neurológico normal en los neonatos. Ambos autores concluyen que el remifentanil es una buena opción para analgesia obstétrica.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

Aún no hay estudios disponibles sobre teratogenia sin embargo, debiera considerarse al remifentanil en la categoría C de la FDA, al igual que la mayoría de los opioides. **Algo que no hay que olvidar es que por su rápido metabolismo extrahepático no tiene metabolitos activos en la leche materna.**

### **Opiodes en Labor**

El dolor durante el trabajo de parto, parto y alumbramiento, provocan en la mujer una respuesta al estrés que está asociada con incremento en las catecolaminas maternas, particularmente epinefrina, la resultante acidosis y disminución de la perfusión uteroplacentaria puede ser peligrosa, especialmente en fetos de alto riesgo. La analgesia durante estos procesos, es apropiada para la madre, pero el beneficio contra el riesgo en el feto debe considerarse antes de elegir una técnica anestésica en particular.

**La administración de opioides en el período periparto no se ha dejado de usar** aunque tiene riesgos por posible depresión respiratoria neonatal; sin embargo, frente al antecedente y con personal entrenado para la atención neonatal, esto es un problema menor.

La analgesia epidural ha sido el estándar de oro en las últimas 2 décadas para controlar el dolor en labor. Hay pocas opciones para manejar el dolor en labor cuando la analgesia epidural está contraindicada (20,21,22,23), se han utilizado los tendos (estimulación eléctrica trans-cutánea) para controlar el dolor en labor basándose en la teoría de que la estimulación eléctrica de las terminaciones nerviosas periféricas aumentan la liberación de endorfinas y también se basa en la teoría de la compuerta a nivel de las astas posteriores de la médula espinal, pero con resultados pobres. Una reciente encuesta para investigar el uso de alternativas después de analgesia epidural demostró que el remifentanil fue la primera opción cuando se usa analgesia sistémica por vía intravenosa (14), por lo tanto los opioides de corta acción administrados sistémicamente representan una mejor alternativa para aliviar el dolor adecuadamente sin usar analgesia epidural. (17,18).

**Actualmente se considera a los opioides la piedra angular de todo procedimiento que requiera analgesia y anestesia quirúrgica.** El patrón de dolor en labor es comparado con dolor quirúrgico postoperatorio por lo tanto la madre se beneficiaría con la administración de una droga potente de corta acción y sin efectos secundarios adversos maternos y fetales significativos. (27)

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

**Ventajas que ofrece el Remifentanil en comparación con los efectos adversos de los otros opiodes.**

Existe la necesidad de asegurar la efectividad y facilidad para administrar analgesia sistémica que idealmente tenga un inicio y terminación de su efecto rápido, durante las contracciones uterinas y que no comprometa al feto (11,12).

Cuando la analgesia epidural está contraindicada o la mujer no la desea, la meperidina ha sido la principal alternativa empleada, pero es pobre su analgesia y su efecto principal es sedación y resulta en exposición fetal y neonatal significativa a depresión respiratoria (26); algunos autores refieren que el remifentanil alivia mejor el dolor en labor que la meperidina IM y fentanil IV, y cuando no se tiene remifentanil se prefiere fentanil porque produce menos efectos secundarios y menos requerimiento de naloxona que la meperidina. **El remifentanil puede tener menos efectos sobre el neonato comparado con agentes de acción más larga como meperidina y fentanil**, aunque también se encontró que es posible que el remifentanil pueda bajar la saturación de oxígeno <95% en la madre (13, 14, 16,19).

El remifentanil ha sido usado en infusión intravenosa en pacientes sometidas a Cesárea no urgente y como coadyuvante de la anestesia epidural; aunque cruza la placenta (VU: AM=0.88) es rápidamente metabolizado en los tejidos y redistribuido o ambos (AU: VU=0.29) sin efectos adversos clínicos en el neonato, el metabolismo es independiente de la función hepática y renal, y no se acumula por lo que estas características son convenientes para la analgesia en labor (13,16)

Hay pocos estudios del uso de remifentanil en neonatos (8); sin embargo el autor **Giannantonio** concluye que el remifentanil es un opioide manejable y efectivo en el neonato en casos especiales como por ejemplo cuando es sometido a ventilación mecánica, refiere en su estudio que la administración de remifentanil se inicio desde la 1ra hora hasta 17horas después del nacimiento, la terapia duro 5.9 días en neonatos que requirieron de apoyo ventilatorio. Evaluaron tiempo de extubación después de suspender la infusión y presencia de efectos secundarios. **No se observaron efectos sobre la respuesta cardiovascular y el tiempo de extubación fue de 36±12min. (7)**

Otros autores como Volmanen, realizo un estudio comparativo para evaluar la analgesia con remifentanil versus analgesia epidural y concluyo que la calidad de la analgesia peridural es superior que la proporcionada con remifentanil; sin embargo, el remifentanil puede dar alivio adecuado del dolor en labor; también reporta disminución de la saturación de oxígeno y sedación en la madre más frecuente con remifentanil que con analgesia epidural, pero las anomalías en ritmo cardiaco fetal fueron similares en ambos grupos. (9)

El autor Galinkin realizo un estudio multicéntrico en neonatos de término y pre-término en el cual observo la incidencia de apnea post-operatoria y demostró que aunque los opiodes influyen en el control de la respiración, en los neonatos manejados con anestesia a base de remifentanil no se aumento la incidencia de apnea, debido a su perfil farmacocinético ultracorto, por lo tanto el remifentanil puede ser un opioide conveniente y predecible en neonatos. (15)

En el reporte de un caso describieron 34 horas de infusión IV de remifentanil para analgesia en labor en una paciente con **Síndrome de anticuerpos antifosfolípido, trombocitopenia, insuficiencia renal y pre-eclampsia; el peso de la paciente fue de 120kg y la edad gestacional del producto 33 semanas.** Al nacer el infante tuvo Apgar

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

de 5 y 7 al primer y 5 minutos respectivamente; se reporto pH de Arteria y Vena umbilical de 7.16 y 7.22 (acidosis moderada). Varias horas antes del parto hubo variaciones y desaceleraciones de la FC fetal. Al nacer la resucitación del neonato fue con oxígeno suplementario con presión positiva y naloxona, mejorando la condición. Concluyeron que la sedación materna y cambios respiratorios pueden ocurrir pero sin efectos adversos neonatales y maternos severos (23). El uso de remifentanil se está incrementando porque provee de estabilidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo (24,25).

**La morfina** IV e IM alcanza su efecto 20-40 minutos después, en ambos casos atraviesa rápidamente la placenta y pasa al feto, disminuye la FCF, actualmente el uso de morfina en labor es escaso por la sedación materna excesiva y la posibilidad alta de depresión respiratoria importante neonatal. Sin embargo, el autor Yerkes hizo un estudio comparativo del uso de morfina versus remifentanil en neonatos de pre-termino y no encontró complicaciones severas en ningún grupo (10).

**La meperidina** IM inicia su efecto en 45 minutos, atraviesa rápidamente la placenta (90 segundos) y pasa al feto, provocando disminución de la variabilidad en la FC fetal, además de depresión respiratoria neonatal 2-3 horas después de la inyección. El mejor momento para que el recién nacido nazca sin depresión respiratoria, es posterior a la hora de su administración o hasta cuatro horas después, ya que si el nacimiento se produce en la segunda y tercer horas es frecuente la depresión respiratoria fetal. La meperidina en la madre tiene una Vida Media de Eliminación (VME) de 2.5 horas, frecuentemente causa náusea y vómito. Este fármaco sufre un gran metabolismo hepático a normeperidina, la cual posee una vida media muy prolongada en el recién nacido alcanzando una VME 18 hasta 60 horas. Por consiguiente, la administración de meperidina en dosis repetidas puede producir en el neonato y en pacientes con deterioro de la función renal mayor riesgo de acumulación de su metabolito activo. En nuestro país actualmente está en desuso.

**Alfentanil**, opioide de acción corta, altamente unido a proteínas, con una vida media de eliminación breve, propiedades que sugieren utilidad para la paciente obstétrica, desafortunadamente estudios en animales y humanos no han confirmado estas ventajas. Después de una dosis de 30mcg/kg IV, la relación F/M es de 0.31 y el fármaco no unido cruza rápidamente la placenta, alcanzando concentraciones más altas en el feto por sus niveles inferiores de  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida (principal sitio de unión de los fármacos básicos). Proporciona excelente analgesia en la primera etapa del trabajo de parto, pero frecuentemente en la segunda etapa requiere de dosis de rescate, sin embargo el recién nacido debe recibir naloxona al nacimiento porque sus efectos se prolongan, por su metabolismo exclusivamente hepático, que amerita observación estrecha del neonato por las siguientes 12 horas.

**Fentanil** como analgésico en labor, en dosis de 50-100 mcg IV, tiene un inicio de efecto entre 3-5 minutos, y su efecto dura menos de una hora, atraviesa rápidamente la placenta y pasa al feto (5 min), sin observar efectos colaterales mayores, solo discreta sedación, sin alterar la ventilación, mientras los niveles de fentanil en la sangre umbilical no excedan de 0.4 ng/ml. Debido a su rápido inicio (3-5 min), corta duración (20-30min), ausencia de metabolitos activos y baja actividad emética. No tiene efectos deletéreos en la función cardiovascular materna o riesgo sanguíneo uterino, pudiendo disminuir la variabilidad de la FCF por 30 minutos, sin generar tanta depresión respiratoria neonatal Sin embargo se recomienda precaución cuando se trata de fetos

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

prematuros o acidóticos; además de que se puede acumular en ellos porque su metabolismo depende de la función hepática y renal.

**Sufentanil** a pesar de ser el más potente de los opioides, no tiene mucha aceptación administrado vía intravenosa para analgesia sistémica durante el trabajo de parto, debido a su perfil farmacocinético con efectos más duraderos que el resto de los opioides, por lo que su utilización actual en este escenario es por vía epidural e intratecal.

**Posología de los opioides más comunes.**

Droga	Dosis	Inicio de acción	Duración (h)
Morfina	1-2 mg IV 5-10 mg IM	20 min IV 1-2 h IM	4-6
Meperidina	25-50 mg IV 50-100 mg IM	10 min IV 50 min IM	4
Fentanil	25-50 mcg IV 50-100 mcg IM	2-3 min IV 7-8 min IM	1
Nalbufina	10 mg IV o IM	2-3 min IV < 15 min IM	3-6

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El dolor durante el trabajo de parto, parto y alumbramiento, provocan en la mujer una respuesta al estrés que está asociada con incremento en las catecolaminas maternas, particularmente epinefrina, la resultante acidosis y disminución de la perfusión uteroplacentaria puede ser peligrosa, especialmente en fetos de alto riesgo. La analgesia durante estos procesos, es apropiada para la madre, pero el beneficio contra el riesgo en el feto debe considerarse antes de elegir una técnica anestésica en particular.

La analgesia epidural ha sido el estándar de oro en las últimas 2 décadas para controlar el dolor en labor ya que es considerada la técnica menos nociva al producto, pero en realidad no está exenta de riesgos porque se ha comprobado que la analgesia epidural y espinal puede afectar al feto por mecanismos que incluyen hipotensión y/o hiperactividad uterina favoreciendo que se prolongue la segunda fase de labor y más partos vaginales instrumentados, induciendo distres fetal intraparto severo. Sin embargo hay pocas opciones para manejar el dolor en labor cuando la analgesia epidural está contraindicada (20, 21, 22, 23). **La administración de opioides en el período periparto con meperidina y fentanil no se ha dejado de usar** aunque tiene riesgos por posible depresión respiratoria neonatal severa. Una reciente encuesta para investigar el uso de alternativas después de analgesia epidural demostró que el remifentanil es la primera opción cuando se usa analgesia sistémica por vía intravenosa (14), por lo tanto los opioides de corta acción administrados sistémicamente representan una mejor alternativa para aliviar el dolor adecuadamente sin usar analgesia epidural. (17,18).

Es por esto que existe la necesidad de asegurar la efectividad y facilidad para administrar analgesia sistémica que idealmente tenga un inicio y terminación de su efecto rápido, durante las contracciones uterinas y que no comprometa al feto, neonato, madre (11,12).

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

### **JUSTIFICACION**

Hasta la fecha en el Servicio Anestesia de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México y en muchos otros hospitales de nuestro país no contamos con una casuística referente al número de casos de pacientes obstétricas que experimentan trabajo de parto vaginal con dolor intenso cuando está contraindicada la anestesia epidural. En este hospital la razón principal por la que desconocemos ese dato es porque el médico ginecólogo no solicita la interconsulta al servicio de anestesia para el manejo del dolor en estas pacientes y no tenemos ningún contacto con ellas a menos que el parto vaginal se convierta en Cesárea. Por tal motivo este estudio nos ayudara a conocer aproximadamente cuantas pacientes embarazadas requieren de esta alternativa terapéutica de analgesia sistémica durante su estancia en labor, durante el periodo de un año; con este recurso se les estará protegiendo de las secuelas del dolor y nos permitirá evaluar el riesgo beneficio de este método de analgesia y sí es realmente útil en situaciones como las que ya se han descrito y poderla utilizar de manera rutinaria en nuestro hospital.

### **HIPÓTESIS**

El patrón de dolor en labor principalmente en la segunda fase del trabajo de parto es comparado con dolor quirúrgico postoperatorio por lo tanto la madre se beneficiaría con la administración de un fármaco potente de corta acción y sin efectos secundarios adversos maternos y fetales significativos.

Entonces nuestra hipótesis es demostrar que cuando la anestesia epidural está contraindicada el uso de la analgesia sistémica a base de remifentanil en infusión intravenosa es una técnica anestésica alternativa eficaz que provee alivio adecuado del dolor en la mayoría de las mujeres con embarazo de término durante la segunda fase del trabajo de parto y sin efectos secundarios adversos maternos, fetales o neonatales significativos.

### **OBJETIVO**

1.-Demostrar que el Remifentanil en infusión es una técnica anestésica útil para proporcionar analgesia adecuada a mujeres con embarazo en pleno trabajo de parto principalmente en pacientes en quienes no este indicada la aplicación de una técnica regional.

2.-Demostrar que la técnica de Analgesia obstétrica con Remifentanilo en infusión endovenosa es segura para el binomio materno-fetal y que los efectos secundarios son poco significativos y no modifican la escala de Apgar en los productos al minuto y 5 minutos de nacido.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

## **METODOLOGIA**

Previo consentimiento informado de la paciente y autorización de los comités de ética e investigación se realizará un estudio experimental, no aleatorio, prospectivo y longitudinal (de seguimiento), a plazo de un año, en la Unidad de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México

### **Criterios de inclusión :**

- + Mujeres con embarazo de termino (36 a 40 SDG)
- + Mujeres que no acepten anestesia regional
- + Mujeres en trabajo de parto con dilatación cervical >7cm , que presenten dolor severo
- + Mujeres que padezcan de lumbalgia o problemas de columna lumbar
- + Mujeres con tiempos de coagulación prolongados, trombocitopenia severa u otra enfermedad hematológica que contraindique la anestesia regional.
- + Mujeres con Obesidad mórbida que no se puedan bloquear

### **Criterios de exclusión**

- + Mujeres embarazadas con sufrimiento fetal
- + Mujeres embarazadas con complicación obstétrica como presentación pélvica o embarazo múltiple.
- + Pacientes donde este contraindicado el uso de remifentanil

### **Criterios de eliminación**

- + Trabajo de parto prolongado que termine en parto por cesárea.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

**DEFINICION DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS**

<b>Variable Dependiente</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Definición Teórica</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Medición</b>
<b>Apgar</b>	Cualitativa Ordinal	Método de exploración del recién nacido en donde se estable efectos secundarios del manejo obstétrico, anestésico o reanimación al minuto y 5 minutos después de nacido. Se evalúa tono muscular, frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, irritabilidad refleja y color.	El Apgar será evaluado por medico pediatría de la unidad tocoquirúrgica	<b>FC</b> Ausente=0 <100x`=1 >100x =2 <b>Esfuerzo respiratorio</b> Ausente=0 Regular=1 Bueno=2 <b>Tono muscular</b> Flácido =0 Alguna flexión de extremidad=1 Movimientos activos =2 <b>Irritabilidad refleja</b> Sin respuesta=0 Llanto=1 Llanto vigoroso=2 <b>Color</b> Azul , pálido=0 Cuerpo sonrosado pies y manos azules =1 Completamente sonrosado =2
<b>Dolor</b>	Cualitativa a ordinal	Es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño.	Se entrevistara al paciente y se evaluará el dolor durante trabajo de parto ya instalada la infusión de remifentanil , por medio de la escala visual análoga (EVA), la cual consiste en una línea recta, de 10 cm de longitud, con las leyendas "SIN DOLOR" y "DOLOR MAXIMO" en cada extremo. El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero (SIN DOLOR)	Será proporcionado por la paciente se obtendrá el número para posteriormente clasificar en : 0= Sin dolor 1-3 = Dolor Leve 4-7 = Dolor Moderado 8-10 =Dolor Severo

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

**DEFINICION DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS**

<b>Variable Dependiente</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Definición Teórica</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Medición</b>
<b>Frecuencia cardiaca de la madre</b>	Cuantitativa continua	latido del corazón por minuto	Se palpara pulso radial cada 5 minutos	latidos por minuto
<b>Frecuencia respiratoria de la madre</b>	Cuantitativa continua	Numero de respiración por minuto en un sujeto	Se observara la paciente durante un minuto y se cuantificara numero de respiraciones cada 5 minutos	Respiraciones por minuto
<b>Tensión arterial de la madre</b>	Cuantitativa Continua	Es la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared de vascular	Se medirá con baumanómetro manual	mm de Hg
<b>Saturación de Oxígeno de la madre</b>	Cuantitativa continua	Cantidad de hemoglobina saturada de oxígeno	Se medirá con un oxímetro de pulso en cualquiera de los dedos de la mano	%
<b>Frecuencia cardiaca fetal</b>	Cuantitativa Continua	latido del corazón por minuto del feto	Se auscultara FCF por medio de Pinard o Doopler en abdomen de la madre	latidos por minuto

**DEFINICION DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS**

<b>Variable Independiente</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Definición Teórica</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Medición</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Tiempo transcurrido de un ser vivo desde su nacimiento	Interrogatorio directo	años
<b>Dosis de Remifentanil</b>	Cuantitativa Continua	Cantidad de una droga o sustancia necesaria para obtener el efecto deseado	Rango de 0.04-0.8	mcg / Kg / min

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

## **PROCEDIMIENTO**

A todas las pacientes con dilatación cervical a partir de 7cm. y/o con dolor severo y que hayan dado su consentimiento; se les canalizará vena periférica en extremidad superior con catéter IV marca AdvantiVe ya sea 18G o 16 G con solución de base NaCl 0.9 % 500cc para mantener vena permeable. Posteriormente se procederá al monitoreo de signos vitales basales en la madre como Saturación Arterial Periférica de Oxígeno (SpO<sub>2</sub>), Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR) y Tensión Arterial No Invasiva (TANI). El oxímetro de pulso se colocará en el dedo índice y la tensión arterial se registrará de cualquier extremidad superior con baumanómetro manual. Se monitorizará la Frecuencia Cardíaca en el feto (FCF) desde el inicio por medio de Doppler con la finalidad de que este registro sea continuo. La solución para infundir de remifentanil se preparará a una concentración de 40 mcg por ml, es decir, se tomará 1 mg de remifentanil aforados en 25 ml de solución NaCl al 0.9 %. A las pacientes se les administrará, además, Metoclopramida 10 mg y oxígeno suplementario por puntas nasales a 3 L/min. El investigador (anestesiólogo) permanecerá junto a la paciente durante el tiempo que dure la infusión para monitorizar continuamente a la madre durante su estancia en labor hasta el alumbramiento de la placenta y cierre de la episiotomía. Se usará la Escala Visual Análoga (EVA) para medir el dolor. Se registrarán los efectos secundarios como náusea, vómito, sedación, prurito. En la madre se registrará cada hora la TANI, SpO<sub>2</sub>, FC y FR. La frecuencia cardíaca fetal será registrada cada 30 min o antes en caso de que se requiera.

Después de esto se iniciará la infusión endovenosa de remifentanil a ritmo de 0.160 mcg / kg / min., posteriormente se evaluará EVA cada 5 minutos con modificaciones de la dosis hasta lograr el confort de la paciente (EVA 0-2) vigilando que los signos vitales se encuentren siempre en los rangos normales tanto en la madre como en el feto.

Una vez que la paciente se encuentre con EVA de 0-2 se hará el registro del EVA cada 60 minutos hasta finalizar el trabajo de parto. Si es necesario en el periodo expulsivo se incrementará el ritmo de infusión del Remifentanil siempre manteniendo las constantes vitales dentro de rangos normales. Así mismo se registrará la escala de Apgar en los productos al primer minuto y a los 5 minutos después del nacimiento, evaluado por el médico de pediatría.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se estudiaron a todas las mujeres embarazadas de término que cumplan con los criterios establecidos a partir del 1º. al 30 de junio del 2010, en la Unidad de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

**ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, así como frecuencias para las cualitativas. Se utilizarán pruebas no para-métricas para las variables cualitativas antes y después del evento y pruebas para-métricas para las variables cuantitativas continuas.

Edad.

EVA.

APGAR.

Saturación Arterial Periférica.

Frecuencia Cardiaca fetal y materna.

Frecuencia Respiratoria materna

Tensión Arterial No Invasiva Materna

**RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Mediante la ejecución del presente trabajo de investigación se pretende aportar información valiosa a los anestesiólogos adscritos al servicio de anestesiología principalmente al servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México, así como a cualquier interesado en los datos estadísticos resultantes. Y si los resultados fueran favorables poder usar con mayor seguridad esta técnica de analgesia para aliviar el sufrimiento de estas mujeres durante el trabajo parto. Además de publicar los resultados en una revista de Anestesia.

**RECURSOS DISPONIBLES**

Humanos: Médico Residente de Anestesia

Médico de Anestesia adscritos a la Unidad de Gineco-Obstetricia y de la Unidad de Infectología del Hospital General de México

Materiales: Remifentanilo será otorgado por el servicio de Anestesia de este Hospital  
Bomba de infusión de Jeringa (eléctrica) Marca Smiths Medex, Modelo 3500.

Set minivolumétrico residual de 1ml con longitud de 150cm con clip interruptor y conector hembra macho tipo Luer Lock, Marca Medex  
Jeringa tipo Luer Lock, Marca Terumo de 25ml

Monitor de EKG y Oximetría de pulso Marca Date, Modelo Satlite Plus

Baumanómetro Manual Marca Welch Allyn

Monitor de Doppler

Cánulas Nasaes de Oxígeno para adulto

Instalaciones de la Unidad de Labor del Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

## RESULTADOS

Es un reporte preliminar de los avances del proyecto de investigación titulado “Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto aprobado por el comité de investigación y ética, con registro No.DIC/10/203/03/068.

Se estudiaron 22 mujeres; 9 nulíparas y 13 multípara; del total de mujeres 19 fueron pacientes sanas y que simplemente no desearon anestesia regional; 2 pacientes tuvieron contraindicación de anestesia regional por trombocitopenia severa y hemofilia autoinmune y una ellas fue eliminada del estudio ya que durante su trabajo de parto presento distocia de contracciones por lo que culmino en parto por cesárea. Se registro el peso real de las pacientes pero tomó en cuenta el peso ideal de acuerdo a la talla para dosificar el remifentanil, y se inició la infusión cuando el ginecólogo determinó la dilatación cervical de 7cm. Ver tabla 1

<b>TABLA 1 .Características de las pacientes y datos obstétricos</b>		
	Nulípara	Multíparas
<b>Edad (años )</b>	19.6 ± 2.3	25 ± 5.4
<b>Peso ( Kg)</b>	70±	70±3.1
<b>Inducción ( oxitocina )</b>	8	12
<b>Dilatación Cervical Inicial ( cm)</b>	7.5± 0.8	7.6± 0.9
<b>Duración en labor (minutos )</b>	143.1± 59.7	98.8± 66.5
<b>Parto Espontáneo</b>	8	12
<b>Forceps / maniobras</b>	0	1
<b>Parto por cesárea</b>	1	0
Datos promedio y desviación estándar		

En cuanto a las constantes vitales evaluadas en la madre a los 5, 10, 15,20 minutos y a la 1, 2 y 3 horas como FC, FR, TANI, SatpO2 y la escala de sedación utilizada, no se observan diferencias significativas durante el tiempo que duró la infusión de remifentanil, como se observa en la tabla 2; la mayor parte de las pacientes tuvo una escala de sedación de 1 (alerta) con p=0.329 no significativa.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

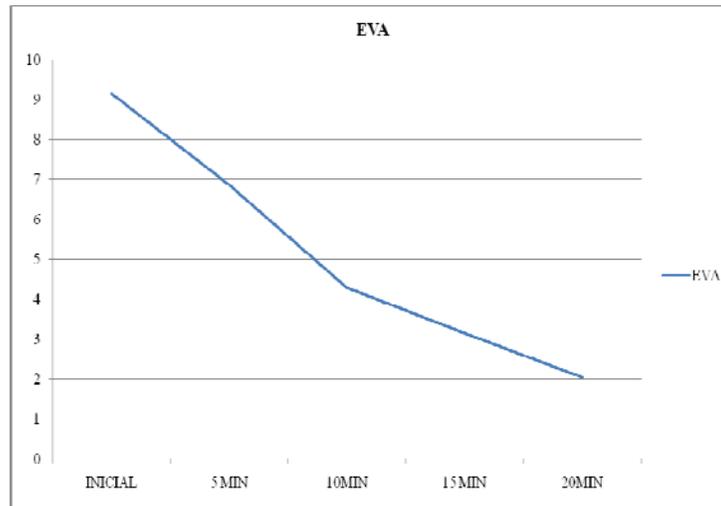
<b>TABLA 2. Datos Cardiovasculares y Respiratorios</b>							
	<b>Basal</b>	<b>5min</b>	<b>10 min</b>	<b>20min</b>	<b>60min</b>	<b>120min</b>	<b>180min</b>
<b>TAS(mmHg)</b>	118.5±11.5	115±11.6	114.±10.7	114±10.7	113±17.3	116±10.7	115±10.4
<b>TAD(mmHg)</b>	73±9.1	70±7	70±8.3	71.4±8.5	69±10.7	68±9.1	66±10.3
<b>FC ( pm)</b>	86±15.9	83±15.1	81.5±13.2	79.4±14.6	81.2±15.7	83±15.7	76.1±10.1
<b>FR (vpm)</b>	21±2.0	19±2.2	18.2±3.1	17.8±3.6	16.5±3.6.	15±4.2	17±2
<b>SapO2 (%)</b>	98.1±1.8	98±1.3	98±1.3	97.8 ±1.4	97.8± 1.5	97.5±1.5	98± 0.8
<b>Sedación</b>	1	1	1	1.04 ±0.2	1.07± 0.2	1.2±0.4	1.16± 0.4
Datos promedio y desviación estándar							

La infusión de Remifentanil administrada durante todo el evento obstétrico fue con rango de Concentración Plasmática (Cp) 1.75ng/ml a 11ng/ml (0.08 a 0.44mcg/kg/min). Se inició a una Cp de 1.75 ng/ml (0.07mcg/Kg/minuto) el cual se fue titulando de acuerdo al alivio del dolor de la paciente y se administro una Cp promedio durante el periodo expulsivo de 6.3ng/ml (0.25mcg/Kg/min). La dosis total promedio administrada fue de 360mcg ± 516 mcg al terminar el procedimiento obstétrico (rango 270 a 1554mcg).

En cuanto a la Escala Visual Análoga (EVA) se evaluó los resultados con la prueba de ANOVA para muestras repetidas con prueba multivariada SPSS, fue significativo con valores de  $p < 0.05$ . Se describe el EVA en los siguientes tiempos del trabajo de parto iniciando cuando la paciente presento dilatación cervical mayor o igual a 7cm. Tabla 3.

<b>Tabla 3 EVA en Relación a Progresión de Trabajo de Parto</b>		
<b>EVA</b>	<b>Nulípara</b>	<b>Múltipara</b>
<b>Inicial</b>	9.1± 0.9	9.1± 1.0
<b>5 min</b>	7.8±1.6	6.2±2.1
<b>10 min</b>	5.5 ± 1.4	3.5 ± 1.7
<b>15 min</b>	3.7±1.2	2.7±1.4
<b>20 min</b>	2.2 ± 0.7	1.9 ± 0.2
<b>1ra hora</b>	2.4± 0.5	1.8± 0.3
<b>2da hora</b>	2.8 ± 1.3	2.8 ± 1.3
<b>3ra hora</b>	2.5±0.5	2.0±1.4
<b>Expulsión</b>	3.6 ± 1.9	2.9 ± 2.2
<b>Alumbramiento</b>	2.5±0.7	2.2±0.8
<b>UCPA</b>	2.1 ± 0.3	1.6 ± 0.4
Promedio y desviación estándar		

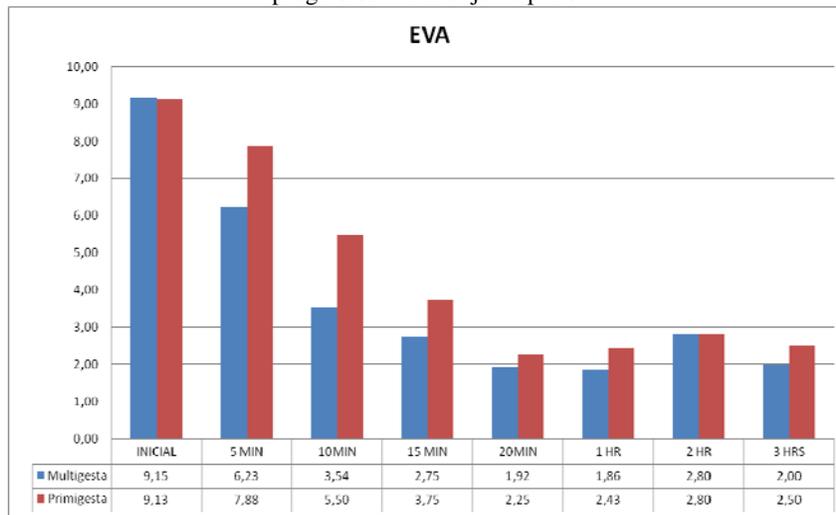
**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**



Gráfica 1. Comportamiento de la Escala de EVA en los primeros 20 minutos posterior al inicio de infusión de Remifentanil a una concentración plasmática (cp) 2ng/ml (0.08mcg/kg/min). P=0.0001. Datos promedio y desviación estándar..

Al continuar con la infusión el EVA promedio se mantuvo a la hora  $2.14 \pm 0.53$ , a la segunda hora  $2.8 \pm 1.2$ .

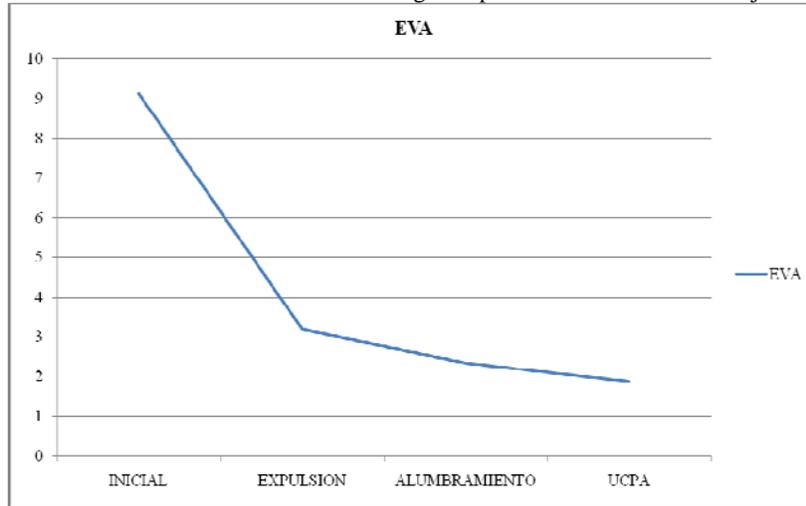
Gráfica 2. Comparación de la Escala del EVA promedio entre multigestas y primigestas de acuerdo a la progresión del trabajo de parto.



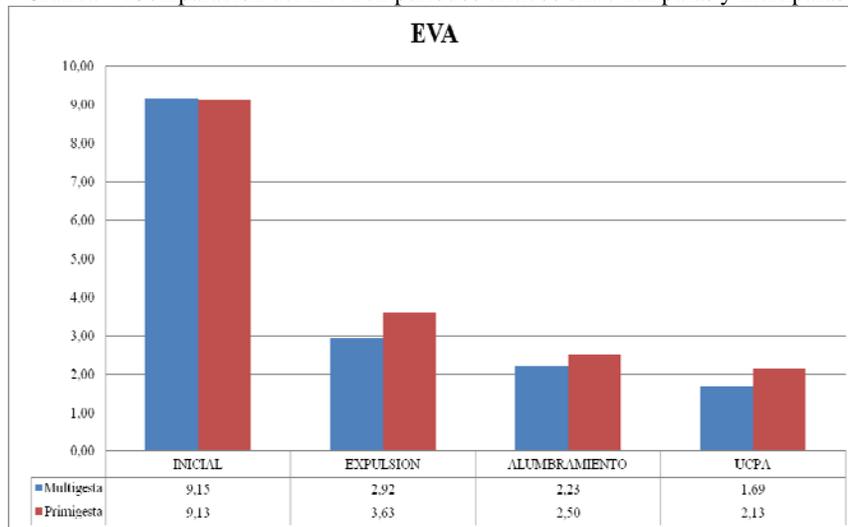
Durante el periodo expulsivo el promedio de EVA fue de  $3.1 \pm 2.11$  con  $p=0.0001$  significativa con respecto al valor basal y finalmente en el alumbramiento el valor de EVA  $2.3 \pm 0.79$  con  $p=0.014$  siendo significativa. Como se muestra en las siguientes graficas(3 y 4).

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

Grafica 3. Valores de la Escala Visual Analoga en periodos Criticos del Trabajo de Parto



Grafica 4 .Comparacion del EVA en periodos criticos entre nuliparas y multiparas



En cuanto a las variables evaluadas en el feto/neonato la frecuencia cardiaca no se observaron modificaciones significativas en los primeros 5 minutos ( $p=0.08$ ) después de iniciar la infusión del Remifentanil; sin embargo, si hubo significancia con respecto a los 10, 15, 20 minutos con  $p=0.019$ ,  $p=0.005$  y  $p=0.03$  respectivamente. El ritmo

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

cardiaco fetal disminuyo pero no por debajo del rango mínimo normal en todos los neonatos.

Grafica 5. Ritmo Cardiaco fetal durante los primeros minutos del inicio del Remifentanil

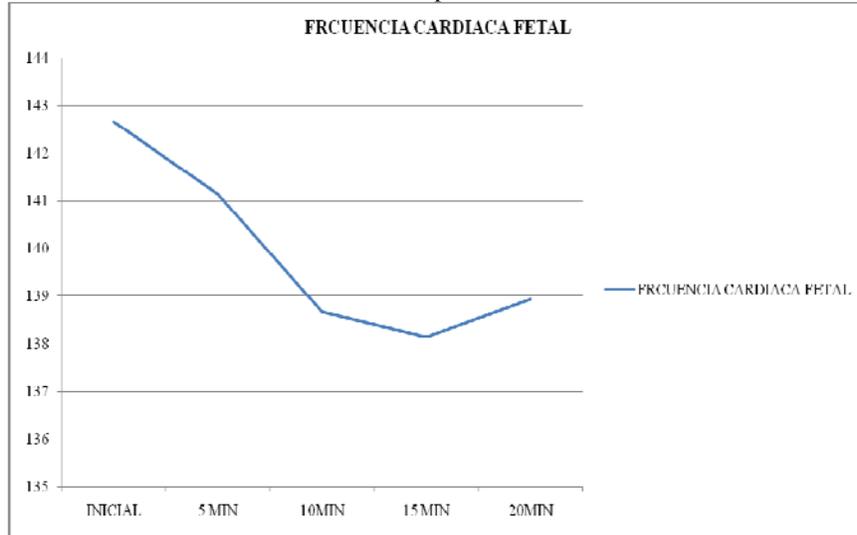


Tabla 4 .FRECUENCIA CARDIACA FETAL (latidos por minuto)								
	Inicial	5 min	10min	15 min	20min	60minr	120min	180min
Media	142.666	141.142	138.66	138.15	138.937	139.636	143.9	146.4
Mediana	141	140	140	140	140	140	143.5	150
Moda	140	140	140	130	140	140	140	150
DS	5.121	6.287	6.628	5.142	6.423	11.056	10.170	5.366

Los 21 recién nacidos evaluados obtuvieron un APGAR promedio de  $7.7 \pm 1.17$  al minuto con una recuperación adecuada a los 5 minutos con una media de  $8.9 \pm 2.1$ . De los neonatos estudiados 3 ingresaron a la terapia inter-media : 2 por bajo peso y 1 recién nacido por APGAR al minuto de 5 y de 8 a los 5 minutos con presencia de Caput.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

## **DISCUSION:**

Se estudiaron 13 multíparas y 9 nulíparas, en todas las mujeres se observó disminución significativa en la escala de EVA en relación al valor basal (Tabla 3), después de que recibieron remifentanil en infusión continua intravenosa a un rango de concentración plasmática  $C_p$  de 0.002 a 0.004 mcg/ml (0.08-0.16 mcg/Kg/min) con  $p=0.0001$  como se muestra en la gráfica 1 y 2; así como también fue significativo en el periodo expulsivo y alumbramiento donde se administró  $C_p$  hasta de 0.011 mcg/ml (0.44mcg/kg/min) con  $p=0.0001$  como se observa en grafica 3 y 4.

El control del dolor en labor resultó complejo de acuerdo a la progresión del trabajo de parto y se consideró una disminución en la escala EVA de 3-5 cm clínicamente significativo; ninguna de las pacientes presentó signos de hiperactividad simpática por dolor como diaforesis, taquicardia o taquipnea de acuerdo a sus valores basales.

En nuestro estudio tanto en nulíparas como en multíparas no hubo problemas durante su estancia en labor; ambos grupos recibieron inducción con oxitocina (5U/500ml) y el tiempo que permanecieron en labor fue corto ya que la infusión de remifentanil se inició en el segundo periodo del trabajo de parto donde las pacientes presentaron dilatación cervical de 7-10cm.; en comparación con otros estudios donde se inicia la infusión en etapas tempranas de trabajo de parto (< de 4cm de dilatación) bajo analgesia controlada por el paciente (PCA) la estancia en labor reportada hasta de 33 horas. No se observó durante la infusión de Remifentanil modificación de la actividad uterina; no obstante el tiempo promedio de duración de la infusión hasta la reparación de la episiotomía fue mayor en las nulíparas en comparación con las multíparas. De las 22 pacientes sólo una de ellas terminó en cesárea por parto prolongado; el resto de las pacientes 21 toleraron adecuadamente el dolor y terminaron el evento obstétrico sin requerir de analgesia regional. Ver tabla 1.

No hubo evidencia de inestabilidad hemodinámica o depresión respiratoria materna; aunque en otros estudios la depresión respiratoria moderada que reportan quizá está más relacionada al uso de bolos de remifentanil de 0.5mcg/kg (o sea 25-50mcg) presentando las pacientes desaturación de oxígeno que se autolimita aproximadamente a los 2 minutos; en nuestro estudio se evitó el bolo y la saturación arterial se mantuvo dentro de rangos normales con la administración de oxígeno suplementario con puntas nasales en todas las pacientes. En cuanto a la sedación que no fue común, se obtuvo una escala de sedación 1 o alertas a la voz durante todo el procedimiento obstétrico con  $p=0.329$  no significativa. Ver tabla 2.

En otros estudios reportan que la náusea y el vómito son frecuentes, pero en nuestro estudio no se presentaron.

La estabilidad hemodinámica en el feto/neonato evaluada a través de la frecuencia cardíaca fue vigilada más estrechamente, en la primera hora durante los primeros 5

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

minutos no hubo cambios significativos en relación con el valor basal (valor esperado ya que la vida media Keo del remifentanil es de 90 a 130 segundos), aunque hubo desaceleración cardiaca en los siguientes minutos se mantuvo la FCF en rangos normales aún con infusión de remifentanil a  $C_p$  mayor (0.011 mcg/ml o sea 0.44mcg/Kg/min). Las variaciones en el ritmo cardiaco feto/neonato entonces no fueron significativos aún con dosis mayores del fármaco administrado. Ver gráfica 5 y tabla 4.

El valor de la escala de Apgar al 1 y 5 minutos y el examen neurológico realizado por el pediatra fueron reportados dentro de límites normales. En 20 de los 21 neonatos estudiados solo 1 fue evaluado con Apgar al 1 y 5 minutos de 5 y 8 respectivamente mismo neonato que tuvo presentación occipito-posterior con “Caput” secundario a periodo expulsivo prolongado de 45 minutos el cual fue enviado a la terapia intermedia neonatal y egresado a los 2 días sin secuelas neurológicas aparentes. La buena tolerancia y recuperación del feto/neonato fue similar a la reportada por otros autores con la infusión de remifentanil. Morley reporta que con la administración de fentanil con PCA (analgesia controlada por el paciente) en mujeres con contraindicación para la anestesia regional hay una incidencia de depresión respiratoria moderada en los neonatos de 44%. (29).

Otros autores como Volmanen en un estudio comparativo evaluó la analgesia con remifentanil versus analgesia epidural y concluyo que la calidad de la analgesia peridural es superior que la proporcionada con remifentanil; sin embargo, el remifentanil puede dar alivio adecuado del dolor en labor; también reporta disminución de la saturación de oxígeno y sedación en la madre más frecuente con remifentanil que con analgesia epidural, pero las anormalidades en ritmo cardiaco fetal fueron similares en ambos grupos. (9)

El autor Galinkin realizo un estudio multicéntrico en neonatos de término y pre-término en el cual observo la incidencia de apnea post-operatoria y demostró que aunque los opiodes influyen en el control de la respiración, en los neonatos manejados con anestesia a base de remifentanil no se aumento la incidencia de apnea, debido a su perfil farmacocinético ultracorto, por lo tanto el remifentanil puede ser un opioide conveniente y predecible en neonatos. (15)

Otros estudios concluyeron que la sedación materna y cambios respiratorios pueden ocurrir pero sin efectos adversos neonatales y maternos severos (23). El uso de remifentanil se está incrementando porque provee de estabilidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo (24,25)

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

**CONCLUSIONES:**

En conclusión el remifentanil en infusión continua intravenosa provee analgesia aceptable en labor con mínimos efectos secundarios tanto en nulíparas como en multíparas durante la segunda fase de trabajo de parto (etapa tardía donde hay 7 a 10 cm de dilatación hasta la expulsión y alumbramiento de la placenta).

El rango de dosis fue de 0.08 a 0.44mcg/Kg/min (Cp 0.002 a 0.011 mcg/ml) con una dosis promedio en el periodo expulsivo de 0.25mcg/Kg/min (Cp 0.00625mcg/ml).

El remifentanil en perfusión continua sin bolo inicial de fármaco no altera la escala de sedación manteniendo a las pacientes en estado de alerta con respuesta a la voz y tiene cambios hemodinámicos y respiratorios poco significativos en la madre; así como menor riesgo de inestabilidad hemodinámica en el feto/neonato.

Se obtuvieron valores de APGAR promedio al minuto y 5 minutos de 7.7 y 8.9 por tanto hubo buena recuperación del neonato sin efectos adversos atribuibles a remifentanil.

Sugerimos que el remifentanil también podría ser utilizado en etapa más temprana del trabajo de parto (dilatación cervical < 4cm).

**ANEXOS**

Anexo 1 Hoja de Recolección de Datos y Anexo 2 Hoja de Consentimiento Informado

## ANEXO 1

Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_ NO. EXPEDIENTE \_\_\_\_\_  
DIAGNOSTICO INTEGRAL \_\_\_\_\_  
Primipara \_\_\_\_\_ Multipara \_\_\_\_\_ Recibio inducción: \_\_\_\_\_  
DILATACION: \_\_\_\_\_ BORRAMIENTO: \_\_\_\_\_  
Hora de Inicio: \_\_\_\_\_ Hora de Termino: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_  
Dosis inicial: \_\_\_\_\_ Dosis al termino: \_\_\_\_\_  
Dosis total de remifentanil: \_\_\_\_\_ Concentración Plasmática: \_\_\_\_\_  
EVA a los 5 min \_\_\_\_\_ a los 10 min \_\_\_\_\_ a los 15 min \_\_\_\_\_ a los 20 min \_\_\_\_\_  
FC Fetal a los 5 min \_\_\_\_\_ a los 10min \_\_\_\_\_ a los 15 min \_\_\_\_\_ a los 20 min \_\_\_\_\_  
APGAR: \_\_\_\_\_ AL MINUTO \_\_\_\_\_ 5 MINUTOS  
Fue parto espontáneo \_\_\_\_\_ Parto Instrumentado \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_

INCIDENTES O ACCIDENTES: \_\_\_\_\_

Presencia de otros efectos secundarios: Nausea \_\_\_\_\_ Vómito \_\_\_\_\_ Prurito \_\_\_\_\_

### REGISTRO DE SIGNOS VITALES CADA HORA

Hora	basal	1ra	2da	3ra	4 <sup>a</sup>	5a	6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>
FC								
FR								
SpO2								
TANI								
EVA								
Sedación								
FCF								

Hora a sala de expulsión.

Hora de nacimiento:

### Escala de sedación:

- 1 Alerta
- 2 Ligeramente somnoliento, pero alerta a estímulos verbales
- 3 Somnoliento pero responde a estímulos gentiles
- 4 Muy somnoliento

## **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

1. El presente proyecto corresponde a una investigación con riesgo mínimo.
2. I.- El objetivo del presente estudio es evaluar un tipo de anestesia con el fin de aliviar el dolor durante la segunda parte del trabajo de parto que es la más dolorosa en mujeres en las que **no** se debe o **no** se pueda administrar un medicamento anestésico a través de una inyección y la colocación de un catéter en su espalda (Bloqueo Peridural o Bloqueo Subaracnoideo), como es el caso de embarazadas que en este momento padezcan de alteraciones en el proceso de formación de coágulos de la sangre, padecimientos en la columna vertebral, obesidad exagerada o bien que simplemente se rehúsen a ser tratadas con inyección en su espalda.  
II.- Este estudio consiste en administrar un medicamento llamado Remifentanil a través de su vena; este medicamento es potente para controlar el dolor, el inicio y la duración de su efecto es muy rápido, este tipo de anestesia es útil ya que no se manipulara su espalda con la inyección.  
III.- El remifentanil tiene las ventajas de aliviar rápidamente el dolor o de hacerlo más tolerable y aunque usted paciente embarazada requiera de dosis altas para aliviar el dolor el efecto del medicamento desaparecerá muy rápido porque es destruido y eliminado por el organismo tanto de la madre como del feto o recién nacido; lo que significa que en caso de presentarse algún efecto secundario del medicamento este desaparecerá en 3-4 minutos después de suspender la administración del medicamento por su vena. Otras ventajas son que usted podrá mover y sentir sus piernas durante el trabajo de parto hasta el nacimiento de su bebe, este medicamento no inhibe las contracciones de la matriz y así tendrá la seguridad que aunque se administre el medicamento por su vena este no alterara la evolución de su trabajo de parto.  
IV.- Aunque es mínimo existe el riesgo de que este medicamento pueda en un momento dado causar efectos secundarios tales como que disminuya levemente la cantidad de oxígeno que transporta su sangre, o también puede causar disminución leve de la frecuencia cardiaca fetal (cantidad de latidos del corazón del bebé en un minuto), motivo por el cual durante todo el estudio se le administrara a usted oxígeno a través de puntas nasales y se mantendrá constante vigilancia de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial y cantidad de oxígeno que transporta su sangre (Saturación de oxígeno). A su bebe se le mantendrá con vigilancia constante de la frecuencia cardiaca fetal con la ayuda de un aparato llamado Doppler. Otro de los efectos secundarios que podría presentar usted son náusea, vómito (se le administrara un medicamento para prevenirlos) y la producción de prurito (comezón principalmente en la cara) que también desaparecerán después de 10 a 20 minutos de haber suspendido el medicamento.

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

V.-El Remifentanil se administrará a través de su vena de manera constante (en infusión) durante su estancia en labor, desde que presente dolor severo y/o tenga 7cm de dilatación del cuello de la matriz hasta la expulsión de la placenta y cierre de la episiotomía (corte que se hará sobre sus labios mayores para permitir la salida del producto).

VI.-Le realizaremos una serie de preguntas que nos ayudaran a evaluar el control del dolor durante la administración del fármaco. Se le mostrara un línea marcada del 0 al 10, donde 0 significa “sin dolor” y 10 el dolor más intenso que haya experimentado en su vida, usted nos indicara en esta escala el nivel de dolor que considere tenga en ese momento (antes y durante la administración del medicamento por su vena).

VII.- Usted tiene la garantía de que recibirá respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos (interrogatorio y exploración física), riesgos, beneficios y otros relacionados con la investigación.

VIII.- Tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que esto afecte su tratamiento o estancia en el hospital.

IX.- Se le garantiza que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

X.- Si usted lo desea se le proporcionara información actualizada de los resultados del estudio, aunque este pueda afectar su voluntad para continuar participando.

XI.- El estudio no le causara gastos extras ya que el hospital cuenta con todos los recursos.

XII.- En caso de que se presente algún efecto secundario relacionado a la administración de remifentanil en el hospital se le dará el tratamiento correspondiente las 24 horas del día, los 365 días del año.

XIII.-No requiere de indemnización por parte de esta institución ya que los efectos residuales del remifentanil son muy breves (3 a 4 minutos), independientemente de la dosis y duración de la administración del medicamento por su vena.

XIV

**Declaro haber leído y comprendido la información presentada en este consentimiento informado y acepto participar en este estudio de manera voluntario**

---

**Nombre, firma o huella de la paciente o representante legal**

---

**Nombre, firma o huella del cónyuge**

**Seguridad y Eficacia en el binomio materno-fetal con el uso de Remifentanil en infusión endovenosa para analgesia obstétrica en mujeres con embarazo de término en trabajo de parto**

---

**Nombre, firma, dirección, teléfono y parentesco con la paciente del Testigo 1**

---

**Nombre, firma, dirección, teléfono y parentesco con la paciente del Testigo 2**

---

**Nombre y firma del investigador responsable**

XV.- Para cualquier aclaración en relación a sus derechos como sujeto de investigación puede dirigirse con la Dra. Hilda Hidalgo Loperena, presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México O. D. al tel. 27892000 Ext. 1164 y 1638, o bien con el investigador responsable de este proyecto Dra. Paulina González Navarro, Médico de Anestesia del Hospital General de México al tel. 27892000, ext. 1440.

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS

1. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Aug29(2):80-94. Review
2. Saunders AT, Glass SAP. A trial of labor for remifentanil. *Anesth Analg* 2002; 94:771-3.
3. Craff JB, Coaldrake LA., Bolan JC, et al. Placental passage and uterine effects of fentanyl. *Anesth-Analg.* 1983; 62:894
4. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil. *Drugs.* Adis international. New Zealand 2005; 65(13):1793-1823.
5. Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 615-27
6. Arnaut L, Ghiglione S, Figueiredo S, Mignon A. "Effects of maternal analgesia and anesthesia on the foetus and the newborn". *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 375; S46-S55 Paris France
7. Giannantonio C., Sammartino M. et al Remifentanil analgesation in preterm newborns during mechanical ventilation *Acta Paediatrica.* July 2009; 98(7):1111-1115.
8. Fabrice M. MD; Lando A.; et al. Experience with remifentanil-sevoflurane balanced anesthesia for abdominal surgery in neonates and children less than 2 years. *Pediatric Anesthesia.* Jun 2008;18(6):532-538.
9. Volmanen P.; Sarvela J. et al. Intravenous remifentanil vs. Epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomized, controlled double-blinded study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* February 2008; 52(2):249-255
10. Yerques S., Gomez R. et al. Morphine vs. Remifentanil for intubating preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood fetal. Neonatal Edition* July 2007. 92(4):F293-F294.
11. Hinova A., Roshan F. Systemic remifentanil for Labor Analgesia. *Anesth-Analg.* December 2009;109(6):1925-1929
12. D'Ofrio P. MD, Novelli A. MD, et al. The Efficacy and Safety of Continuous Intravenous Administration of Remifentanil for Birth Pain relief: An Open Study of 205 Parturients. *Anesth-Analg.* December 2009; 109(6):1922-1924.
13. Douma M.R.; Verwey R.A.; Kam-Endtz C.E. and Stienstra R. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour. *Br. J. of Anaesth* 2010; 104(2):209-215
14. Lavand'homme P., Roelants F. Patient-controlled intravenous analgesia as an alternative epidural analgesia during labor: questioning the use of the short-acting opioid remifentanil. *Survey in the French part of Belgium (Wallonia and Brussels).* *Acta Anesthesiol. Belg.* 2009; 60:75-82
15. Galinkin J.L. MD, et al. A randomized Multicenter Study of remifentanil compared with Halothane in Neonates and Infants Undergoing pylomyotomy. II Perioperative Breathing Patterns in neonates and infants with Pyloric Stenosis. *Anesth-Analg* 2001; 93:1387-92
16. Thurlow J.A., Laxton C.H., Dick A., Waterhouse P. Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88(3):374-378

17. Hill D., Van De Velde M. Remifentanil Patient-controlled Analgesia Should Be Routinely Available for use in Labour: Proposer and Opposer. *Obstetric Anesthesia Digest*. Sep 2009; 29(3):112-113.
18. Tvert T., Harvorsen A., Rosland J. Analgesia for labour: a survey of Norwegian practice-with a focus on parenteral opioids. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. July 2009; 53(6):794-799
19. Hill D. Remifentanil in Obstetrics. *Anaesthesiology*. June 2008; 21 (3):270-274
20. Waring J. MD., Mahboobi S. MD; et al. Use of remifentanil for labour Analgesia: The Good and Bad. *Anesth-Analg*. June 2007; 104(6):1616-1617
21. Evron S., Tiberio E. Options for systemic labour analgesia. *Current opinion in Anaesthesiology*. June 2007; 20(3):181-185.
22. Volmanen P., Akural E., et al. Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. April 2005; 49(4):453-458.
23. Owen M.D., Poss M.J. MD, et al. Prolonged Intranenous remifentanil Infusion for Labour Analgesia. *Anesth-Analg* 2002; 94:918-919.
24. Richa F., Yazigi A., et al. General Anesthesia with remifentanil for cesarean section in a patient with HELLP Syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. March 2005; 49 (3): 418-419
25. Beers R., Camporesi E., Remifentanil Update: Clinical Science an Utility. *Drugs* 2004; 18(15):1085-1104.
26. Mattongly J., Dálessio J., Ramanathan J. Effects of Obstetric Analgesics and Anesthetics on the Neonate: A Review *Pediatrics Drugs* 2003; 5(9):615-627.
27. Olufolabi A.J., Booth J.V.; et al. A preliminary Investigation of Remifentanil as a Labor Analgesic. *Anesth-Analg*. Sep 2009; 91(3):606-608.
28. Volikas MD, Butwick A., Wikinson C. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient controlled-analgesia in labour. *Br. J. of Anaesth*. 2005; 95 (4):504-509.
29. Morley Foster PK, Weberpals J. Neonatal effects of patient controlled-analgesia using fentanyl in labour. *Int. J. Obstet-Anesth* 1998; 7:103-107.