



Revisión Bibliográfica

Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba

Influencia de la anestesia regional en el embarazo.

Influence of regional anesthesia in pregnancy.

Dra. Letty María Lorenzo Barrios¹, Dr. Sixto F. González Pérez¹

Especialista de 1^{er} grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor ¹

RESUMEN

Se consultó una amplia y actualizada bibliografía nacional e internacional, mediante la red de información médica y sus importantes enlaces, con el objetivo de: divulgar la influencia de los anestésicos durante el embarazo y describir la influencia genética de las principales drogas, de uso común, en la paciente gestante. Se llegó a la conclusión que estos estudios brindan a los anestesiólogos obstetras y neonatólogos, un cierto margen de seguridad, a pesar de quedar caminos indeterminados en la clasificación de riesgo de algunas drogas anestésicas.

DeCS: ANESTESIA DE CONDUCCIÓN, COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

SUMMARY

A wide and up-to-date national and international bibliography was reviewed, by means of the medical information network and its important links, with the aim of: disclosing the influence of anesthetics during pregnancy and describing the genetic influence of the main drugs, of common use, in pregnant patients. The conclusion was reached that these studies provide anesthesiologists, obstetricians and neonatologists, a certain margin of security, in spite of the fact that there are uncertain roads in the classification of risk of some anesthetic drugs.

MeSH: ANESTHESIA, CONDUCTION, PREGNANCY COMPLICATIONS

INTRODUCCIÓN

MECANISMOS GENERALES DE LOS AGENTES TERATOGENICOS:

La imposibilidad de extrapolar los resultados de los estudios experimentales en animales, los diferentes métodos epidemiológicos establecidos en estudios realizados en humanos y la variabilidad en la expresión han dificultado el conocimiento de los mecanismos de acción de los teratógenos. No obstante estudios experimentales en animales y observacionales en humanos han identificado mecanismos generales mediante los cuales actúan los agentes exógenos sobre el desarrollo del embrión o feto: 1-2

- Interfiriendo con la mitosis y subsiguiente alteración del ritmo y capacidad proliferativa de las células.
- Inhibiendo la migración celular.
- Causando falta de precursores, sustratos y coenzimas para la biosíntesis.
- Dificultando el aporte energético.
- Inhibiendo enzimas específicas imprescindibles para la iniciación del desarrollo.
- Provocando compresión física e insuficiencia vascular.
- Inhibición de la migración celular.

EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS TERATOGENICOS:

Factores que inciden en la aparición de efectos adversos son: 1-3

1. Edad gestacional en el momento de la exposición:
 - Antes del día 18 (fenómeno del todo o nada).
 - De 18 a 60 días (etapa de mayor susceptibilidad).
 - Después de 60 días (alteraciones en el crecimiento celular).
2. Naturaleza del medicamento.
3. Accesibilidad del medicamento al feto.
4. Duración de la exposición y dosis utilizada.
5. Variabilidad genética.

Principios básicos para el uso de drogas en el embarazo:

1. Ninguna droga es 100% segura.
2. Evitar la prescripción innecesaria de drogas.
3. Utilizar la dosificación correcta, por el tiempo establecido y la vía adecuada.
4. El efecto de una droga en el feto puede no ser necesariamente el mismo producido en la madre.
5. Algunas drogas tienen efectos retardados en el feto y los signos y síntomas aparecen al nacimiento o después de éste.
6. No se deben utilizar drogas de efecto dismorfogenético en las mujeres en edad reproductiva a menos que estén usando un anticonceptivo seguro.
7. En el primer trimestre del embarazo sólo se usan las primeras drogas sobre las que se tenga información y plena seguridad de su inocuidad.
8. Debe hacerse llegar a la madre información sobre los peligros que puede derivarse de la automedicación y la prescripción no profesional de un medicamento.

Por lo que la necesidad de realizar una revisión bibliográfica de la influencia del uso de las técnicas de anestesia regional en pacientes embarazadas fue el problema planteado con la realización de este trabajo, el que se realizó con el objetivo de evaluar los aspectos más importantes planteados en la bibliografía sobre la influencia de la anestesia regional durante el embarazo.

DESARROLLO

Anestésicos locales (AL):

Difusión de los AL a través de la placenta: 4-5-16 Luego de la inyección del AL en su sitio de acción, éste pasa rápidamente a la circulación materna y de allí a la fetal, principalmente por difusión pasiva, que lleva a una tendencia de equilibrio rápido entre la madre y el feto. Por ejemplo, para la lidocaína la relación de concentración sanguínea feto/materna es de 0,56.

Debemos recordar que la difusión de las drogas a través de la placenta está condicionada por múltiples factores, que en general se pueden sintetizar con la fórmula:

$$Q = \frac{K \cdot A \cdot (C_m - C_f) \cdot t}{D}$$

Donde, Q/t es la cantidad de droga transferida en la unidad de tiempo; K es la constante de difusión de la droga estudiada; A es la superficie total de la membrana coriónica disponible para la transferencia; $(C_m - C_f)$ es la diferencia de concentraciones de determinada droga entre la madre y el feto y D es el espesor de la membrana coriónica.

La constante K depende de múltiples variables para cada droga, las que incluyen: peso molecular, liposolubilidad, grado de ionización y unión a las proteínas.

El peso molecular límite para el paso transplacentario de drogas por simple difusión es 1000, por lo que los AL cruzan fácilmente esta membrana, ya que sus pesos moleculares son los siguientes:

Lidocaína	234	Bupivacaína	288
-----------	-----	-------------	-----

Los AL son drogas liposolubles, y la mayor liposolubilidad es también condicionante de fácil traspaso placentario. Las formas no ionizadas son más liposolubles, por lo que pasan más fácilmente la barrera placentaria. Una mayor unión proteica significa menor transferencia de drogas.

Esquemáticamente podemos decir que:

$$K \text{ (constante de difusión)} = \frac{\text{liposolubilidad} \cdot \text{tiempo}}{\% \text{ de ionización} \times \text{unión a las proteínas}}$$

Metabolismo y eliminación de los AL: 6 Mientras que los AL aminoéster son hidrolizados por la pseudocolinesterasa plasmática, los AL del tipo aminoamida son primariamente degradados enzimáticamente en el hígado. Su metabolismo es más complejo que el de los aminoésteres y no ha sido aún completamente comprendido. El metabolismo hepático de la lidocaína se cumple en un tiempo considerado intermedio, siendo el de la bupivacaína más lento. Existiría cierta metabolización extrahepática. El metabolismo de la lidocaína es el más estudiado. Esta sufre una d-etilación oxidativa hacia monoetilglycinexylidida, que luego es hidrolizada a hidroxyxylidida. Menos del 5% de los AL del tipo amida son excretados sin modificaciones por la orina. La mayor parte de la dosis inyectada aparece en orina bajo la forma de metabolitos. Por ejemplo, el 73% de la lidocaína se encuentra bajo la forma de hidroxyxylidina. El clearance renal de los agentes de tipo amida está relacionado inversamente con su capacidad de unirse a las proteínas y es también

inversamente proporcional al pH urinario, lo que sugiere que la excreción urinaria es por difusión no-iónica.

Metabolismo y eliminación de los AL: 7 Mientras que los AL aminoéster son hidrolizados por la pseudocolinesterasa plasmática, los AL del tipo aminoamida son primariamente degradados enzimáticamente en el hígado. Su metabolismo es más complejo que el de los aminoésteres y no ha sido aún completamente comprendido. El metabolismo hepático de la lidocaína se cumple en un tiempo considerado intermedio, siendo el de la bupivacaína más lento. Existiría cierta metabolización extrahepática. El metabolismo de la lidocaína es el más estudiado. Esta sufre una d-etilación oxidativa hacia monoetilglycinexylidida, que luego es hidrolizada a hidroxyxylidida. Menos del 5% de los AL del tipo amida son excretados sin modificaciones por la orina. La mayor parte de la dosis inyectada aparece en orina bajo la forma de metabolitos. Por ejemplo, el 73% de la lidocaína se encuentra bajo la forma de hidroxyxylidina. El clearance renal de los agentes de tipo amida está relacionado inversamente con su capacidad de unirse a las proteínas y es también inversamente proporcional al pH urinario, lo que sugiere que la excreción urinaria es por difusión no-iónica.

Anestésicos locales en el feto: 8 La distribución tisular de los AL en el feto difiere ligeramente de la madre. Como ya vimos, son los riñones maternos los que contienen la mayor cantidad del AL inyectado y sus metabolitos. En el feto, el AL se concentra en el hígado.

Esto refleja quizás la localización estratégica del hígado en la circulación fetal. El hígado fetal puede metabolizar los AL y sus metabolitos son excretados por los riñones con la orina en el líquido amniótico. La unión de los AL a las proteínas fetales es de menor cuantía debido a la escasa concentración de alfa-glicoproteínas ácidas en el feto.

La asfixia fetal modifica la distribución de los AL. La asfixia induce modificaciones circulatorias con el fin de maximizar el aporte de sangre al cerebro y corazón, a expensas de una menor irrigación de los músculos y el hígado. Así tenemos que en estas condiciones, los AL son derivados hacia órganos vitales y sensibles.

Aquí debemos recordar la trampa iónica, cuando existe un gradiente de pH a través de una membrana, la concentración total de la droga puede ser muy diferente en cada lado. La fracción no-ionizada del AL atraviesa fácilmente la placenta y llega a un equilibrio. Si el feto se encuentra acidótico, o aún ligeramente acidótico, su pH favorece la ionización del AL, y la forma ionizada, que no puede recuzar la placenta es atrapada del lado fetal. Mientras que la fracción ionizada no puede recuzar la placenta hacia el lado materno, el AL no-ionizado continúa entrando a la circulación fetal donde debido al pH se ioniza y así se mantiene el pasaje al feto y la acumulación del lado fetal, mecanismo que se conoce como trampa iónica, modificándose así la relación normal de concentraciones.

Toxicidad materna y fetal: 9-10-15 En general, se confunden las complicaciones de las técnicas anestésicas que emplean AL con los efectos adversos propios de estas drogas. Los efectos de los AL son efectos focales, en el lugar en que se los inyecta y efectos sistémicos, luego de absorberse desde estos sitios o luego de su inyección intravenosa. Si las técnicas anestésicas son aplicadas siguiendo las normas indicadas para cada una de ellas, son técnicas seguras, con complicaciones muy poco frecuentes. Si por el contrario, ya sea por no seguir las medidas recomendadas o por un accidente, se inyecta el AL en alta concentración, y éste es absorbido rápidamente por la circulación sistémica, o es inyectado directamente dentro de un vaso, nos enfrentaremos a una situación muy peligrosa, tanto para la madre como para el feto, debido a los efectos tóxicos de los AL.

Las manifestaciones tóxicas de los AL se pueden presentar debido a su inyección intravascular inadvertida o por acumulación durante procedimientos de anestesia regional. La mayoría de las muertes por esta causa se producen como resultado de la inyección intravascular inadvertida en

pacientes obstétricas, con un lugar importante para la anestesia peridural, en la que se utilizan potentes AL, como la bupivacaína. Aunque se sigan las recomendaciones de una técnica segura, el juicio clínico del anesthesiólogo es muy importante, ya que son muchos los factores que modifican la toxicidad de los AL. Recordando que la toxicidad depende de la fracción de AL no-unida a las proteínas, ésta va a variar con el sitio de inyección, la edad de la paciente, su estado ácido-base, temperatura corporal, estado clínico, medicaciones concomitantes, etc. Que tienden a modificar la absorción y disponibilidad de los AL, influyendo así en su potencial toxicidad.

La paciente embarazada: 11-17 La mayor frecuencia de complicaciones tóxicas por los AL que se ve en las pacientes embarazadas se atribuye a los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo. Estos cambios incluyen al aumento del débito cardíaco, aumento del volumen sanguíneo, compresión aortocava, disminución de la capacidad residual funcional pulmonar, aumento del consumo de oxígeno y disminución de las proteínas plasmáticas. Estas alteraciones son causa de un aumento en el volumen de distribución de las drogas, modifican el estado metabólico y reducen la reserva cardiopulmonar de la parturienta. Sin embargo, numerosos estudios realizados en animales sugieren que el mayor riesgo de las embarazadas se debe a que tienen aumentada la sensibilidad tisular a la toxicidad de los AL. La dosis media de bupivacaína

Que induce convulsiones y colapso cardiovascular es significativamente menor en las ovejas embarazadas que en las controles no-embarazadas. En los preparados de hembras preñadas, el bloqueo de conducción del nervio aislado y del tejido cardíaco se logra con menores concentraciones de AL. Hay evidencias experimentales que sugieren que esto se debe a los niveles elevados de progesterona que se encuentran durante el embarazo. De mayor importancia clínica es el hallazgo referido a que el incremento de la sensibilidad cardíaca en animales embarazadas es específico para la bupivacaína. Se ha encontrado, en experimentación con ovejas, y en el caso de la bupivacaína, una disminución significativa en su unión a las proteínas durante el embarazo, lo que favorecería sus efectos tóxicos.

Hay varios factores que incrementan el potencial tóxico de los AL. El embarazo predispone a la hipoglucemia y esto puede agravar la toxicidad cardíaca provocada por la bupivacaína. Las pacientes embarazadas pueden presentarse más frecuentemente con hipomagnesemia, lo que agravará aún más la toxicidad de los AL por alteración de la bomba de intercambio de sodio-potasio. Por último, y como un elemento muy importante a tener en cuenta desde el punto de vista técnico, la dilatación venosa, que se produce durante el embarazo, incrementa el riesgo de inyección intravascular inadvertida, especialmente durante el bloqueo peridural. 18

También es importante tener en cuenta la medicación que está recibiendo la paciente ya que ésta puede afectar la toxicidad de los AL. Por ejemplo: los bloqueantes cálcicos incrementan la toxicidad cardíaca de los AL en animales de experimentación. Las pacientes que toman betabloqueantes pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad a los AL debido a que estos disminuyen la contractilidad miocárdica más severamente en presencia de frecuencias cardíacas bajas. A su vez, los betabloqueantes pueden modificar el metabolismo de los AL tipo amida por disminución del flujo sanguíneo hepático y esplácnico. Más aún, hay un significativo monto que es removido de la circulación a su paso por los pulmones, y según algunos informes, el propanolol disminuiría el clearance de la bupivacaína en el circuito pulmonar.

Otro factor importante a tener en cuenta al utilizar AL es la temperatura de la paciente, ya que se ha determinado que una hipotermia de 35° C aumenta el ensanchamiento del QRS inducido por la bupivacaína.

Basándose en los informes sobre toxicidad cardíaca asociada al uso de bupivacaína en pacientes embarazadas, la FDA, y autoridades en la materia como el Dr. Covino B, recomiendan no utilizarla en las pacientes embarazadas en su concentración de 0,75%.

El feto: 12-13 El hecho de que aparezcan frecuentemente bradicardias fetales durante los bloqueos maternos con bupivacaína llevó a pensar que el feto es más sensible a los AL.

Los AL pueden afectar el feto por tres vías:

1. Por reducción de la perfusión placentaria debida a la hipotensión materna inducida por el bloqueo simpático que acompaña al bloqueo epidural o subaracnoideo.
2. Por acción directa sobre los vasos placentarios, produciendo vasoconstricción.
3. Una vez que cruzan la barrera placentaria, actúan directamente sobre el tejido nervioso y cardíaco fetal.

Hay estudios en animales que sugieren que el feto de la oveja es menos capaz de responder al estrés hipóxico con las apropiadas respuestas simpáticas cuando se encuentra expuesto a niveles no-tóxicos de bupivacaína. 14

Estudios en humanos con etidocaína y bupivacaína determinaron que si la presión arterial materna se mantiene en valores normales, la circulación fetal se mantiene estable.

La presencia de una bradicardia fetal persistente debe ser considerada como acidosis fetal hasta que se pruebe lo contrario. En estos casos, el anestesiólogo debe tener mucho cuidado al utilizar los AL tipo amida ya que éstos son capaces de aumentar la depresión de la función cardíaca, más aún si consideramos el tema de la trampa iónica. Estos casos son una de las pocas indicaciones que le queda a la cloroprocaina, ya que como es un AL tipo éster, su rápido metabolismo por la colinesterasa plasmática hace que el pasaje placentario sea nulo, evitándose así este tipo de problemas. 19-25

CONCLUSIONES

Los estudios en la evaluación de la aplicación de los anestésicos durante el embarazo brindan a los anestesiólogos, obstetras y neonatólogos un cierto margen de seguridad según los planteamientos de nuestro estudio. Los estudios en la evaluación de la aplicación de los anestésicos durante el embarazo brindan a los anestesiólogos, obstetras y neonatólogos un cierto margen de seguridad según los planteamientos fundamentados en nuestra revisión, a pesar de quedar caminos indeterminados en la clasificación de riesgo de algunas drogas anestésicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shepard, T.H.: Catalog of teratogenic agents, Sixth Edition, 1989.
2. Lourwood David. Principles of teratogenesis. American Pharmacy 1995;334(6):17-24.
3. Kim Kitson, et al. Surgery and pregnancy. Frontiers in Fetal Health. 2000;2(3).
4. Di Fazio CA. Metabolism of local anesthetics in the fetus, newborn and adult. Br J Anaesth 1979;51: 29S.
5. Florez J, Armijo J A, Mediavilla A. Mecanismos de transporte a través de membranas. Procesos de absorción de fármacos. En: Florez J, Reig E editores, Farmacología humana. Pamplona: Universidad de Navarra S.A; 1989. Vol. I, p. 43-52.
6. Keenegan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, Guinea pigs, dogs and man. J Pharmacol Exp Ther 1972;180: 454
7. Gin T. Propofol during pregnancy. Acta Anaesthesiol Sin 1994; 32:127-32.
8. Covino BG, Vassallo HG. Local Anesthetics: Mechanisms of action and Clinical Use. New York, Grune & Stratton, 1976.
9. Heavner JE. Refresher Course Lecture. Local Anesthetic Toxicity. Annual Meeting, American Society of Regional Anesthesiology, 1989.
10. Lewis PJ. Efectos adversos de las drogas sobre el feto. En: Lewis editor, Farmacología clínica en obstetricia. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1985. P. 27-35.
11. Baker BW. Maternal and fetal effects of anesthesia. En: Diaz JH editor, Perinatal Anesthesia And Critical Care. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. P. 68-81.
12. Reynolds F, Knott C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. Oxf Rev Reprod Biol 1989;11:389-449.
13. Higashi T, Kamo N, Naitou H, Tada K. Anesthesia for cesarean section: drug transfer to fetus During anesthesia. Masui 1996; 45: 96-8.
14. Canto Sánchez L, Wong Rosales M. Farmacología de los anestésicos locales. Nuevas Perspectivas. Revista Venezolana de anestesiología 2002. 7 (1): S20 - S27.
15. Cattaneo A. Anestesia regional para la cesárea ¿qué opciones tenemos? Revista Venezolana de anestesiología 2002. 7 (1): S73 - S76.
16. Milá Zúñiga S, Milá Zúñiga y, Álvarez Figueredo A, Zerquera Álvarez C. Anestesia y analgesio
Obstétrica. En: anestesiología clínica, Ediciones Damují: Rodas, 2001.
17. Chadwick H. S. Obstetric anesthesia-then and now. Minerva anestesiol 2005; 71:517-20.
18. Ben-David B, Rawa R. Complications of neuraxial Blockade. Anesthesiology clin N An 2002; (20): 431-455.
19. Moir DD, Thornburn J. Obstetric anesthesia and analgesia. 3rd edition. London: Bailliere Tindal 1986.
20. Golsmith JP. The neonatal effects of anesthetics agents an techniques. Perinatal Anesthesia And Critical Care. 2001;2 (3):242-62.
21. Higahi T, Kamo N. Anesthesia for cesarean section: drug transfer to fetus during anesthesia.Masui 2000; 45:96-8.
22. Hervner JE. Local Anesthesia Toxicity. Regional Anesthesia. 2002;31(1):144-48.
23. Baller BW. Matrnl and effects fetal of anesthesia. Perinatal Anesthesia and Critical Care.2003;9(4):567-76.
24. Cattaneo A. Anestesia regional para la cesárea ¿qué opciones tenemos?. Revista Venezolana de Anestesiología 2002; 7 Supl. 1:S73-S76.
25. Canto Sánchez L, Wong Rosales M. Anestesia regional y emergencias obstétricas. ¿Cuál para Cual? Revista Venezolana de Anestesiología 2002;7 Supl. 1:S77-S79.