

ANESTESICOS Y EMBARAZO

Revisión del tema

Autores: Dres. Sixto F. González Pérez * e Islay Pairol

Acosta.**

Hospital General Docente “Ricardo Santana Martínez”

Centro de Genética Médica de Sancti Spíritus

*** Especialista de 1er Grado de Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor.**

**** Especialista de 2do Grado de Genética Clínica. Profesor Instructor.**

Dirección: Calle: Maceo # 15-A entre Céspedes y Lino Pérez. Fomento. Sancti Spíritus. CP 62500. Cuba. Correo electrónico: ffss@escambray.ssp.sld.cu

RESUMEN:

Introducción: Desde tiempos inmemoriales los anestésicos se han utilizado con relativa seguridad en la paciente gestante. A pesar de ello, siempre existe una constante preocupación, desde el genetista hasta el anesthesiólogo, de su repercusión sobre el binomio madre-feto. Tanto la madre como el feto presentan condiciones especiales que le permiten tener una diferente predisposición a los efectos tóxicos de estas drogas. Aproximadamente 1 a 2,2 % de las embarazadas requiere alguna intervención quirúrgica durante su gravidez. **Objetivos:** Realizar una puesta al día de la influencia de los anestésicos durante el embarazo. **Desarrollo:** Se realizó una amplia y actualizada revisión bibliografía, mediante la red nacional de información médica y sus importantes enlaces. Describimos la influencia genética que presentan las principales drogas anestésicas de uso más común en la paciente embarazada, en especial los anestésicos locales por la alta frecuencia de aplicación de la anestesia loco-regional en este tipo de paciente. **Conclusión:** A pesar de las dudas que se presentan a diario en relación con el uso de los anestésicos durante en el embarazo debemos actualizar nuestros conocimientos con respecto a esta temática pues de acuerdo al momento del embarazo pueden ser utilizados con precaución y no ser agresivos para la madre y principalmente para el feto, aunque queden algunas drogas anestésicas con carácter indeterminado en la clasificación de riesgo.

Palabras claves: Anestésicos, anestesia, embarazo.

INTRODUCCION

Sin lugar a dudas, una de las situaciones preocupantes para el anesthesiólogo, obstetra, neonatólogo y genetista, es la repercusión del uso de anestésicos en la paciente embarazada por el posible riesgo que puede presentar para el feto, la madre, o ambos.

La palabra teratogénico viene del griego teratos, que significa monstruo, y –geno, producir.

Es una droga, un agente físico, químico, un virus, otro agente infeccioso o un estado deficitario que si se presenta en el período embrionario o fetal, altera la morfología o la posterior función en el período postnatal.¹

Fueron nuestros objetivos realizar una puesta al día de la influencia de los anestésicos durante el embarazo.

DESARROLLO

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 de tipo observacional en humanos han identificado mecanismos generales mediante los cuales actúan los agentes exógenos sobre el desarrollo del embrión o feto:¹⁻²

- Interfieren con la mitosis y subsiguiente alteración del ritmo y capacidad proliferativa de las células.
- Inhiben la migración celular.
- Causan falta de precursores, sustratos y coenzimas para la biosíntesis.
- Dificultan el aporte energético.
- Inhiben enzimas específicas imprescindibles para la iniciación del desarrollo.
- Provocan compresión física e insuficiencia vascular.
- Inhiben la migración celular.

EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS TERATOGENICOS: Los elementos a considerar en la evaluación de posibles riesgos teratogénicos son:¹⁻³

1- Susceptibilidad teratogénica la cual varía con el estado del desarrollo y la duración de la exposición al factor ambiental: Existe un grado variable de vulnerabilidad acorde al momento gestacional, hay un período inicial en el que

la acción de un factor ambiental no induce malformaciones, bien porque las células dañadas son pocas y se sustituyen por otras aún pluripotenciales o porque el embrión muere si son muchas las células afectadas (fenómeno del todo o nada). En el período de embriogénesis (21-64 días) existe una apreciable embrioletalidad (fundamentalmente entre los días 20 y 42) pudiéndose producir graves alteraciones estructurales. En estadios posteriores a la etapa embrionaria las agresiones se traducirán en retraso del crecimiento y alteraciones funcionales. Las alteraciones producidas por un agente en particular aumentan en frecuencia y gravedad con el incremento de las dosis. La teratología experimental ha demostrado que todos los agentes embriotóxicos poseen un umbral por debajo del cual no producen alteraciones, umbral que también varía con el período gestacional.

2- Susceptibilidad teratogénica que por otro lado depende del genotipo del embrión y su interacción con el ambiente: Se ha observado que la respuesta a un mismo agente varía entre individuos diferentes. Se trata de la respuesta individual. Los individuos difieren en su composición genética y por tanto existirán diferencias en el transporte placentario, absorción, metabolismo y distribución de un agente, que causarán una respuesta final distinta en cada caso.

3- Acceso de los agentes ambientales al tejido en desarrollo dependiendo de la naturaleza del agente: El embrión está protegido por la placenta y el cuerpo materno, la efectividad de esta protección estará en dependencia de la relación que establezca el agente con estas estructuras y por tanto de la posibilidad del agente de llegar hasta el embrión o feto.

En resumen, los factores que inciden en la aparición de efectos adversos son:

- 1- Edad gestacional en el momento de la exposición:
 - a- Antes del día 18 (fenómeno del todo o nada).
 - b- Del 18 al 60 días (etapa de mayor susceptibilidad).
 - c- 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.

Cuando se requiere administrar un medicamento a una embarazada, debe considerarse la clasificación de las drogas relacionadas con el embarazo (Food and Drugs Administration), que las clasifica en cuatro grupos:³⁻⁴

TABLA #1

Clasificación de las drogas relacionadas con el embarazo

CATEGORÍA	SIGNIFICACIÓN
A	Drogas usadas en gran número de mujeres embarazadas y que carecen de riesgo y el daño fetal es remoto.
B	Drogas usadas en un número limitado de gestantes y que no han producido alteraciones.
C	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.
D	Son drogas que provocan un aumento en la incidencia de malformaciones fetales u otro daño permanente en el humano, ya que son primeramente teratógenos.
X	Contraindicados de forma absoluta.

Independientemente de todas las clasificaciones, estudios y referencias bibliográficas es importante tener en cuenta los 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 dismorfogénico 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.

ANESTÉSICOS Y EMBARAZO:

Anestésicos parenterales:⁵⁻⁶

Thiopental: Es un barbitúrico de acción rápida que ha sido usado desde 1930. En estudios en ratas y ratones tratados con 1.5 a 3 veces la dosis en humanos, no se demostró que fuera teratogénico. Tanimura y col.⁵ (1967) no encontraron defectos en la descendencia de ratones que habían recibido una dosis de thiopental de 100 mg/kg. En un estudio retrospectivo de 152 mujeres tratadas con thiopental durante los primeros cuatro meses, no se encontró incremento de las malformaciones congénitas. Categoría de riesgo: C

Methohexital: Es un barbitúrico de acción corta. En un estudio de sus productores usando conejas y ratas preñadas no se encontró incremento en las anomalías fetales. Cuarenta y una mujeres tratadas con methohexital durante los primeros 4

meses de embarazo no presentaron incremento en el número de anomalías congénitas.

Etomidato: Es un imidazol hipnótico usado para la inducción de anestesia general. En ratas expuestas a más de 4 veces la dosis recomendada en humanos, la frecuencia de malformaciones no fue mayor que la esperada. No se han reportado estudios epidemiológicos de que las mujeres tratadas con etomidate durante el embarazo hayan tenido hijos con anomalías congénitas y por tanto el riesgo asociado con el etomidate en el embarazo permanece desconocido.

Ketamina: Las ratas expuestas a ketamina a dosis más de 10 veces mayores que aquellas usadas en humanos no tuvieron un incremento en la incidencia de malformaciones. El Karim y Benny⁵ (1976) administraron a ratas 120 mg/kg desde el noveno hasta el decimotercer día de gestación y no encontraron un incremento en la aparición de efectos fetales adversos. No se han reportado estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres tratadas con ketamina durante el embarazo. Categoría de riesgo: B.

Propofol (Diprivan): Agente anestésico de corta duración administrado por vía intravenosa para inducción y mantenimiento de la anestesia general. No debe utilizarse durante el embarazo. Atraviesa la placenta y puede estar relacionado con depresión neonatal. No debe utilizarse para anestesia obstétrica. No existe ninguna evidencia positiva con el uso de este medicamento que puedan presentar efectos teratogénicos.

Anestésicos inhalados:⁷⁻⁸

Oxido nitroso: Se ha observado retardo en el crecimiento y malformaciones en la descendencia de ratas expuestas a dosis altas o crónicas de óxido nitroso. En

contraste, otros estudios encontraron un incremento en la tasa de resorción (análogo al aborto espontáneo) pero no un incremento en las malformaciones en las ratas expuestas. La incidencia de anomalías congénitas entre los hijos de 76 mujeres anestesiadas con óxido nitroso durante los primeros cuatro meses de embarazo no fue mayor de lo esperado. Un estudio reportó asociación entre el uso de este agente durante el primer trimestre y un incremento en la incidencia de abortos espontáneos. Un gran estudio realizado posteriormente no confirmó este aumento en la incidencia de los abortos espontáneos entre mujeres tratadas con óxido nitroso. Categoría de riesgo: C.

Halothane: Es un hidrocarburo halogenado. Los estudios iniciales realizados en roedores encontraron que la exposición a concentraciones de halothane altas o prolongadas estaba asociada con un incremento en los defectos al nacimiento, especialmente esqueléticos. Basford y Fink⁷ (1968) reportaron que las ratas expuestas al halothane por 24 horas durante el noveno día de gestación sufrían un incremento significativo de los defectos costales y vertebrales. Estudios posteriores no han encontrado asociación entre dosis moderadas de halothane en roedores preñados y defectos congénitos y es posible que las malformaciones notadas por Basford⁷ fueran debidas a la toxicidad materna. El Proyecto Perinatal Colaborativo⁸ encontró que la frecuencia de anomalías congénitas no estaba significativamente incrementada entre los hijos de 25 mujeres que recibieron halothane durante los primeros cuatro meses de embarazo. Categoría de riesgo: C.

Enflurane: Entre la descendencia de conejos tratados con enflurane durante el embarazo, los defectos de miembros y de pared abdominal fueron observados con

mayor frecuencia que la esperada. Los ratones preñados expuestos a concentraciones de enflurane tuvieron un incremento en la frecuencia de paladar hendido, ventriculomegalia e hidronefrosis. Otros estudios como los de Wharton y col. y Mazze y col.⁸ no demostraron que el uso del enflurane durante el embarazo esté asociado con un riesgo incrementado para la aparición de defectos congénitos. No existen estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en hijos de mujeres tratadas con enflurane durante el embarazo.

Isoflurane: En ratones preñados expuestos a dosis ligeras de isoflurane se encontró un incremento en la frecuencia de paladar hendido, trastornos esqueléticos y retardo en el crecimiento fetal. A dosis similares a las usadas en humanos, otros investigadores (Mazze, 1986)⁸ no han observado efectos teratogénicos entre la descendencia de ratas o conejos preñados tratados repetidamente con isoflurane. No existen estudios epidemiológicos que reporten anomalías congénitas en hijos nacidos de mujeres expuestas a isoflurane durante el embarazo. Por tanto este riesgo en humanos permanece indeterminado.

Methoxyflurane: Warthon y col⁸ (1980) expusieron ratones preñados a altas dosis del gas y no se observó un incremento en la aparición de malformaciones congénitas, aunque sí se observó retardo en el crecimiento fetal y retardo en el desarrollo esquelético, así como en la maduración renal. No se han reportado estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres expuestas al methoxyflurane y este riesgo permanece indeterminado.

Relajantes musculares:⁹⁻¹⁰ La succinilcolina en gestantes normales, tan solo produce un cierto efecto miorelajante significativo sobre el feto con dosis de 1000 veces superiores a las clínicas. Sin embargo, en gestantes con déficit de

pseudocolinesterasas se ha descrito la necesidad de aplicar ventilación mecánica en el neonato, tras la administración de dosis clínicas de succinilcolina, tanto en neonatos heterocigóticos, como sobre todo en aquellos que son homocigóticos. Categoría de riesgo: C. Por su parte, los relajantes musculares no despolarizantes atraviesan la placenta en proporción variable, determinando por tanto una gran diferencia en cuanto a los posibles efectos secundarios sobre el feto. Categoría de riesgo: C. Aunque inicialmente se había considerado que no ejercían efectos clínicos significativos, en la actualidad se piensa lo contrario, puesto que se conoce la existencia de varios casos de curarización neonatal tras cesáreas realizadas con estos relajantes, así pues, el atracurio parece producir un efecto miorelajante neonatal moderado, objetivable por alteración en los test de comportamiento más sensibles, tales como el “Neurologic Adaptative Capacity Score” (NACS)¹⁰, ya que a los 15 minutos del nacimiento el 55% tenía un resultado normal, mientras que las determinaciones a las 2 o 24 horas estos eran casi todos normales; por otra parte, el porcentaje de neonatos con parámetros normales de los test neuroadaptativos (NACS) a los 15 minutos del nacimiento oscilaban entre el 29% (pancuronio), 50-73% (vecuronio), 83% (tubocurarina o rocuronio) y 70-100% (pipecuronio).

Anestésicos locales (AL): Debido a que los anestésicos locales son usados por aplicación o inyección, su absorción sistémica es a menudo limitada. En situaciones donde la absorción sistémica por la madre está virtualmente ausente, no se debe esperar un efecto teratogénico significativo a pesar de la actividad teratogénica potencial del agente. ¹⁰⁻¹¹

Difusión de los AL a través de la placenta:¹²⁻¹⁴ 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.

TABLA #2. Difusión de los anestésicos locales				
	Liposolubilidad	Unión a las proteínas (%)	pKa	% base a pH 7,4
Lidocaína	4	65	7,7	35
Bupivacaína	30	95	8,1	20

Metabolismo y eliminación de los AL:¹⁵ 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.

Anestésicos locales en el feto:¹⁶⁻²⁰ 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.

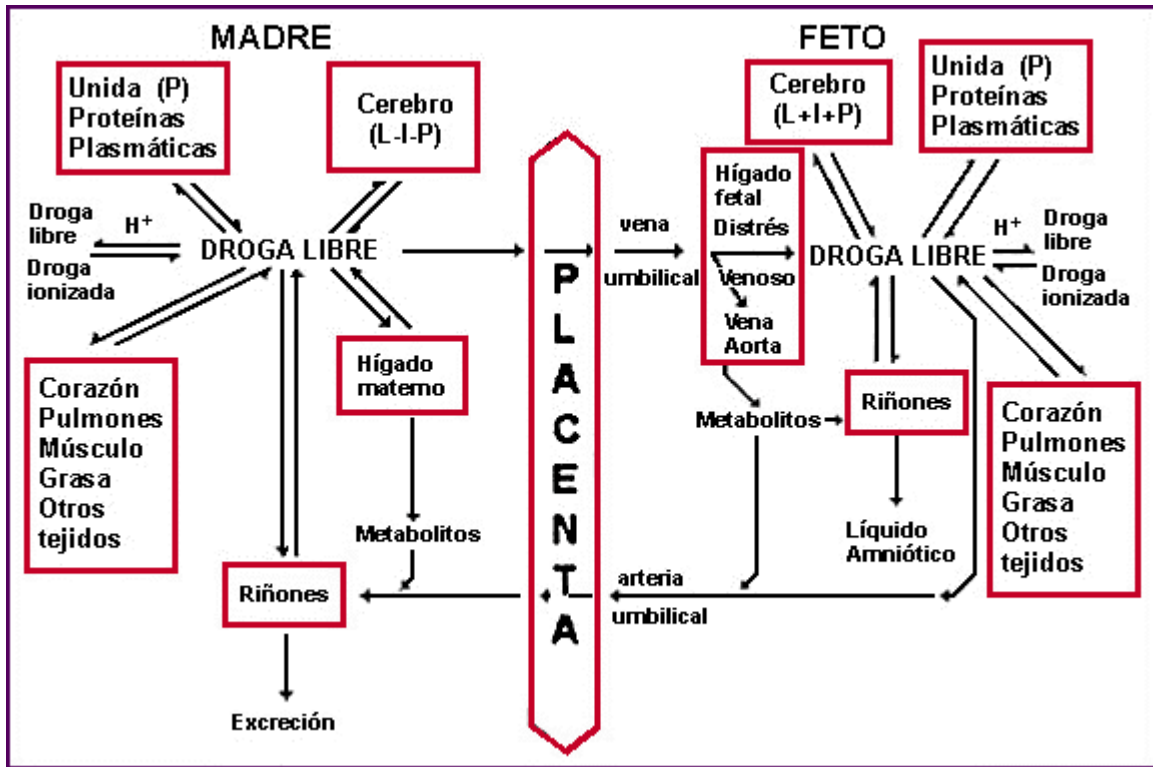
Los AL pueden afectar al feto por tres vías: 1) Por reducción de la perfusión placentaria debida a la hipotensión materna inducida por el bloqueo simpático que acompaña al bloqueo epidural o subaracnoideo. 2) Por acción directa sobre los vasos placentarios, produciendo vasoconstricción. 3) Una vez que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

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.

Toxicidad materna y fetal:²¹⁻²² 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.

FIGURA #1

Distribución y metabolismo de los anestésicos locales en la madre y el feto



(L = droga libre; I = droga ionizada; P = droga unida a las proteínas plasmáticas)

Se concluye que los estudios genéticos involucrados 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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. Diaz HD. Are Anesthetics Teratogens? En: Diaz JH editor, Perinatal Anesthesia and Critical Care. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991 p.1-23.
5. González Arguello R. El uso de medicamentos durante en el embarazo. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 1998; LV(542)9-16.
6. Gin T. Propofol during pregnancy. Acta Anaesthesiol Sin 1994; 32:127-32.
7. Byhahn C, Wilke HJ, Westpphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. CNS Drugs 2001;15 (3):197-215.
8. Cohen SE. Inhalation analgesia and anesthesia for vaginal delivery. En: Schneider M, Levinson G editores, Anesthesia for obstetrics. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987 p.142-56.
9. Guay J, Grenier Y, Varin F. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1998;34:483-96.
10. Torres A, Miranda A, Company R, Granell M. Anestesia en Ginecología y Obstetricia, En: Torres LM (ed) Tratado de Anestesia y Reanimación. Madrid, Arán Ediciones, 2001:2369-2453.

11. Cattaneo A. Anestésicos locales en la paciente embarazada. Rev Arg Anest 1995;53:50-70.
12. Di Fazio CA. Metabolism of local anesthetics in the fetus, newborn and adult. Br J Anaesth 1979;51: 29S.
13. Knuppel RA, Goodlin RC (1989). Unidad materno-placentar; fisiología fetal y neonatal temprana. En: Pernoll M.L., Benson R.C. editores, Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos, 5^a ed. México: El Manual Moderno; 1989 p. 136-62.
14. 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.
15. 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
16. Covino BG, Vassallo HG. Local Anesthetics: Mechanisms of action and Clinical Use. New York, Grune & Stratton, 1976.
17. 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.
18. Reynolds F, Knott C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. Oxf Rev Reprod Biol 1989;11:389-449.

19. Goldsmith JP, Starret AL. The neonatal effects of anesthetic agents and techniques. En: Diaz JH editor, Perinatal Anesthesia and Critical Care. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p. 242-62.
20. Higashi T, Kamo N, Naitou H, Tada K. Anesthesia for cesarean section: drug transfer to fetus during anesthesia. Masui 1996; 45: 96-8.
21. Heavner JE. Refresher Course Lecture. Local Anesthetic Toxicity. Annual Meeting, American Society of Regional Anesthesiology, 1989.
22. 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.