Revista Colombiana de Anestesiología
Colombian Journal of Anesthesiology
www.revcolanest.com.co

Reflexión

Opiáceos intratecales y depresión respiratoria: ¿un mito en obstetricia?

Pedro José Herrera Gómez[a,*] y *Juan Federico Garzón*[b]

[a] *Profesor Asistente, Anestesiología y Reanimación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia*
[b] *Estudiante de 2.° año, Posgrado Anestesiología y Reanimación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de mayo de 2014
Aceptado el 29 de septiembre de 2014
On-line el 12 de diciembre de 2014

Palabras clave:
Insuficiencia Respiratoria
Analgésicos Opioides
Analgesia Obstétrica
Morfina
Anestesia Obstétrica

RESUMEN

La adición de opiáceos a la bupivacaína para la anestesia raquídea ha demostrado mejorar la calidad de esta por la acción del fentanilo y prolongar la analgesia postoperatoria por el efecto de la morfina. Los efectos secundarios, en particular la depresión respiratoria, han impedido la generalización de su uso. Los estudios no son consistentes en cuanto a la incidencia de depresión respiratoria por la variedad de definiciones sobre esta complicación y las dosis de opiáceos empleadas. Las bajas dosis utilizadas actualmente no producen mayor depresión respiratoria que los opiáceos parenterales. Los altos niveles de progesterona, un potente estimulante respiratorio, hacen seguro el empleo de opiáceos neuroaxiales en escenarios como la anestesia o la analgesia obstétricas, por lo que no deberían omitirse.

© 2014 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intrathecal opioids and respiratory depression: Is it myth in obstetrics?

Keywords:
Respiratory Insufficiency
Analgesics, Opioid
Analgesia, Obstetrical
Morphine
Anesthesia, Obstetrical

ABSTRACT

The addition of opioids to bupivacaine for spinal anesthesia has been shown to improve quality of anesthesia by the action of fentanyl, and extend postoperative analgesia by the effect of morphine. Side effects, particularly respiratory depression, have prevented their widespread use. Studies are not consistent regarding the incidence of respiratory depression due to the variety of definitions of this complication and the doses of opioids used. Low dose regimens currently used do not produce further respiratory depression than parenteral opioids. The high levels of progesterone, a potent respiratory stimulant, makes safe the use of neuroaxial opioids in scenarios such as obstetrical anesthesia or analgesia, hence their use should not be overlooked.

© 2014 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* *Autor para correspondencia:* Calle 142 # 6 - 80, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: pjherrerag@unal.edu.co (P.J. Herrera Gómez).
http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.09.009
0120-3347/© 2014 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

En la analgesia y la anestesia obstétricas son comunes las técnicas neuroaxiales, las cuales se han modificado en la medida en que nuevos anestésicos y coadyuvantes han demostrado superioridad sobre sus antecesores. El descubrimiento de los receptores de opiáceos en la láminas del asta dorsal, en la década de los setenta[1], estimuló el estudio y la administración de estos fármacos en el neuroeje, práctica creciente que constituye una de las medidas de mayor impacto en el tratamiento de dolor agudo, obstétrico, posquirúrgico e incluso en dolor crónico[2]. La posibilidad de depresión respiratoria, cuya incidencia con las dosis actuales es extraordinariamente baja, con frecuencia desestimulan su uso. El presente artículo reflexiona sobre el uso de los opiáceos neuroaxiales en las pacientes obstétricas, enfatizando que son mucho más seguros que en la población general, dado que los altos niveles de progesterona, un potente estimulante de centro respiratorio, confiere un efecto protector[3-5].

La adición de opiáceos a las soluciones anestésicas espinales persigue mejorar la calidad de la anestesia intraoperatoria y prolongar la analgesia postoperatoria; el fentanilo y la morfina, respectivamente, son los opiáceos más utilizados para estos propósitos. El fentanilo, a las dosis actualmente recomendadas, menores de 20 μg, mejora la calidad de la anestesia y disminuye la dosis de anestésico local, pero tiene muy breve efecto analgésico, del orden de los 60 min, mientras la morfina, por su carácter hidrosoluble, inicia su acción tardíamente, hacia los 60 min, pero se prolonga por 11 a 29 h[2].

Fisiología de los opiáceos neuroaxiales y de la depresión respiratoria

Los receptores de opiáceos en las astas posteriores de la médula espinal cumplen un papel esencial en la modulación del dolor, y la aplicación directa de pequeñas cantidades de opiáceos en la superficie anterolateral quimiosensible de la médula, en el cuarto ventrículo, en los ventrículos laterales o en la región pontina, produce depresión respiratoria. Recientemente ha sido identificado el denominado complejo pre-Bötzinger, ubicado en la médula, como el responsable de la disminución de la frecuencia respiratoria consecutiva a la administración sistémica de opiáceos[6].

Experimentos en animales y humanos indican que los opiáceos hidrofílicos, como hidromorfona o morfina, se unen más fuertemente a los receptores específicos que los lipofílicos, como alfentanilo, fentanilo y sufentanilo, lo que se explica por la selectividad de la médula espinal y la biodisponibilidad de los mismos. Estas diferencias son atribuibles a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los 2 grupos de opiáceos; es más difícil para los lipofílicos alcanzar y permanecer en concentraciones suficientes en el sitio de acción debido a su secuestro por la grasa epidural y a la rápida depuración plasmática de los espacios epidural e intratecal. Así mismo, sus efectos supraespinales son tempranos[7]. En contraste, las propiedades opuestas de la morfina la hacen el medicamento de elección para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

La progesterona y otras hormonas esteroides actúan como mensajeros químicos en una amplia gama de tejidos diana, para producir una respuesta genómica lenta a través de la activación de receptores nucleares, o una respuesta rápida por su acción sobre receptores de la membrana celular[4]. El embarazo cursa con altos niveles de progesterona, que, al estimular el centro respiratorio, aumenta la ventilación minuto, disminuye la $PaCO_2$ y produce una ligera alcalosis respiratoria[8]. Los niveles de progesterona caen abruptamente con el retiro de la placenta y alcanzan los niveles previos a la concepción promediando el quinto día posparto[9].

Pruebas experimentales sugieren que la progesterona y otras hormonas esteroides pueden estar implicadas en el control neural central de la respiración al ejercer su labor sobre el centro generador de ritmo respiratorio, a través de un efecto directo sobre el GABA, e indirectamente en la modulación de las neuronas motoras respiratorias, al actuar sobre algunos sistemas neuromoduladores, en particular sobre el serotoninérgico[4,10].

Morfina neuroaxial en la población general

Para la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), la depresión respiratoria consecutiva a la administración de opiáceos puede definirse como frecuencia menor a 10 respiraciones/min, saturación arterial de oxígeno inferior al 90%, hipercapnia mayor de 50 mmHg o signos clínicos como somnolencia, sedación, apnea periódica o cianosis[11]. La carencia de una definición universalmente aceptada y la variabilidad de las dosis empleadas han impedido determinar su verdadera incidencia[12]. Una dosis única de morfina de 100 a 250 μg podría causar depresión entre el 0,01 y el 7%, y entre el 0,08 y el 3% con la administración epidural de 3 mg[11,13-15].

Shapiro et al.[16] estudiaron los registros de 1.524 pacientes tratados con morfina entre 1999 y 2002, para establecer la incidencia de depresión respiratoria, definida como 10 respiraciones/min o menos, en 3 escenarios: 700 pacientes; el 46% recibieron morfina por PCA-IV; 680 pacientes; el 45% recibieron morfina epidural; y 144 pacientes, el 9% recibieron morfina por vía intratecal en dosis única. Dentro del subgrupo de 700 pacientes tratados con PCA-IV se registraron 3 casos (1,86%) de depresión respiratoria. Entre los 680 pacientes tratados con morfina epidural diaria se registraron 4 casos (0,59%) de depresión respiratoria. Por último, solo uno (0,69%) de los 144 pacientes que recibieron una dosis única de morfina intratecal presentó una frecuencia respiratoria menor de 10/min.

Obstetricia

El tiempo para la administración del primer analgésico cuando se administró anestesia raquídea con anestésico local solo fue de 2 h (rango 1 a 4 h), mientras que con morfina 100 y 200 μg fue de 27 h (rango de 11 a 29 h)[2,17]. Con el fentanilo, el tiempo de analgesia es proporcional a la dosis (6 a 8 h con 60 μg), pero con estas cantidades los efectos secundarios, particularmente el prurito, las náuseas y el vómito, se tornan intolerables.

Las técnicas de anestesia raquídea que utilizan anestésicos locales solos no proveen analgesia para el trabajo de parto o la poscesárea de la calidad de la provista por la adición de opiáceos neuroaxiales. El 43% de los partos en nuestro medio

ocurren por cesárea[18], y la mayoría se realizan con anestesia espinal y muchas menos con epidural. Menos del 30% de las maternas en Colombia[19] reciben analgesia neuroaxial durante el trabajo de parto y el parto.

Caldwell et al.[20] compararon en 1994 la eficacia analgésica y los efectos adversos de opiáceos raquídeos o epidurales en un grupo de pacientes obstétricas. El grupo epidural mostró mayor duración de la analgesia, mientras que el grupo de espinal requirió mayor tratamiento para las náuseas, el vómito y el prurito. No hubo casos de depresión respiratoria.

Palmer et al. compararon la eficacia analgésica de dosis crecientes de morfina intratecal (25, 50, 75, 100, 200, 300, 400 y 500 μg) para el manejo del dolor agudo ulterior al parto por cesárea, no encontrando mejoría significativa con dosis superiores a 75 μg. Otro estudio, en el mismo tipo de pacientes, empleó morfina intratecal a dosis de 50, 100 y 200 μg, y concluyó que 100 y 200 μg proporcionan niveles efectivos y comparables de analgesia, y que la dosis de 50 μg resulta menos eficaz. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos fue mayor con la dosis de 200 μg. Milner et al. informaron que 0,1 mg de morfina intratecal produjo analgesia poscesárea similar a 200 μg. No se informaron casos de depresión respiratoria, pero la dosis más baja resultó en menor incidencia de náuseas y vómito[6].

Los factores de riesgo para depresión respiratoria en población obstétrica incluyen: índice de masa corporal alto, administración previa de opiáceos, infusión de sulfato de magnesio y presencia de comorbilidades respiratorias. En este grupo de pacientes cabría una dispensa para la administración de opiáceos neuroaxiales.

Conclusiones

Wang en 1979 fue el primero en estudiar la morfina intratecal empleando dosis de 2 mg, que resultaron en altas proporciones de efectos secundarios. Durante los 35 años transcurridos desde entonces se han realizado gran cantidad de estudios, con diferentes dosis, cada vez más pequeñas, y en variados escenarios, que permiten afirmar que con las cantidades bajas (50 a 150 μg) utilizadas en la actualidad no hay diferencia en la incidencia de depresión respiratoria cuando se comparan los opiáceos neuroaxiales con los parenterales; así también lo menciona la guía de la ASA sobre el tema. Pero existe una población de pacientes que podrían estar «protegidas» para la depresión respiratoria por efecto de los altos niveles de progesterona, un potente estimulante del centro respiratorio. Son las pacientes obstétricas, y en ellas la anestesia o la analgesia, raquídea o epidural, debería acompañarse de la administración de las dosis bien establecidas de morfina como una manera de contribuir a la solución del problema del dolor posparto que afecta a más de la tercera parte de las maternas.

El momento de la administración del anestésico local en el espacio subaracnoideo o epidural constituye una oportunidad invaluable para adicionar morfina y fentanilo a la solución anestésica, cuyos beneficios en el posparto, el transoperatorio y el postoperatorio inmediatos son incuestionables.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology. 1979;50:149–51.
2. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: A qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesthesiology. 1999;91:1919–27.
3. Bardsley PA. Chronic respiratory failure in COPD: Is there a place for a respiratory stimulant? Thorax. 1993;48:781–4.
4. Pena F, Garcia O. Breathing generation and potential pharmacotherapeutic approaches to central respiratory disorders. Curr Med Chem. 2006;13:2681–93.
5. Smyth A, Riley M. Chronic respiratory failure: An unusual cause and treatment. Thorax. 2002;57:835–6.
6. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: Finding the right balance. Drugs. 2011;71:1807–19.
7. Bujedo BM. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. Pain Pract. 2014;14:350–64.
8. Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med. 1992;13:555–65.
9. Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. Psychosomatics. 1998;39:93–101.
10. Saaresranta T, Polo O. Long-term progestin therapy for female chronic respiratory insufficiency? Respir Med. 2004;98: 194–5.
11. Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, Palmer CM, et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. Anesthesiology. 2009;110:218–30.
12. Dalchow S, Lubeigt O, Peters G, Harvey A, Duggan T, Binning A. Transcutaneous carbon dioxide levels and oxygen saturation following caesarean section performed under spinal anaesthesia with intrathecal opioids. Int J Obstet Anesth. 2013;22:217–22.
13. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: Meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth. 2009;102:156–67.
14. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: A meta-analysis of randomized trials. Pain. 2012;153:784–93.
15. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. Anaesthesia. 2009;64:643–51.
16. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. J Clin Anesth. 2005;17:537–42.
17. Carvalho B. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. Anesth Analg. 2008;107:956–61.
18. DANE. Nacimientos por tipo de parto año 2012; 2012. Disponible en: http://www.dane.gov.co/daneweb_V09/index.php?option=com content&view=article&id=1806&Itemid=119
19. Duarte G, Navarro R, Eslava J. Inequity in healthcare –The outlook for obstetric analgesia. Rev Colomb Anestesiol. 2013;41:215–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.rcae.2013.01.003.
20. Caldwell LE, Rosen MA, Shnider SM. Subarachnoid morphine and fentanyl for labor analgesia. Efficacy and adverse effects. Regional Anesthesia. 1994;19:2–8.