

Implicaciones del remifentanilo en la analgesia y anestesia obstétrica.

Implications of remifentanil in obstetric analgesia and anaesthesia.

Fernando Gilsanz Rodríguez y Emilia Guasch Arévalo.

Catedrático Emérito Anestesia-Reanimación. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Jefe de Sección. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Paz/ Carlos III/ Cantoblanco. Madrid.

Resumen:

El remifentanilo es un opioide sintético con una estructura anilidopiperidina con un fragmento metil éster. Esta estructura éster es susceptible a la hidrólisis por esterasas no específicas. Es un potente agonista del receptor MOP. Su potencia analgésica es similar a la del fentanilo. No provoca ni induce liberación de histamina. Tiene un inicio de acción de 1 minuto y un tiempo de recuperación rápido (3-10 min). La eliminación es independiente de la función hepática y renal. Se metaboliza por vía extrahepática mediante esterasas plasmáticas y hepáticas no específicas a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, el GI90291, que se elimina por el riñón en un 90%. Este metabolito también es un agonista del receptor μ , pero con una potencia 1/4600 comparada con la del remifentanilo, sin efectos clínicos incluso en pacientes con insuficiencia renal. Hoy día, se considera la analgesia neuroaxial como el "gold-standard" en analgesia del trabajo de parto. Sin embargo, no se puede ofrecer esta modalidad analgésica al 100% de las mujeres; bien sea por contraindicación médica o por otras causas. Existen otras modalidades analgésicas, menos eficaces, pero capaces de paliar el dolor. Entre estas opciones, figura la perfusión de remifentanilo intravenoso auto administrado por la paciente (rPCA).

Palabras clave. Remifentanilo. Analgesia para el dolor trabajo de parto. Analgesia controlada por la parturienta.

Summary:

Remifentanil is a synthetic opioid with a chemical structure anilidopiperidine with a methyl ester moiety. This structure has a high clearance that results from rapid esterase metabolism. Remifentanil is a potent receptor MOP agonist, with similar fentanyl potency (100 times more potent than morphine). It does not induce histamine liberation. It has a rapid onset of action (1 minute) and a rapid offset of action following discontinuation (3-10 minutes) irrespective of the duration of the intravenous infusion. Its elimination is independent of hepatic or renal function. Remifentanil metabolism is due to ester hydrolysis. GI90291 is an inactive metabolite carboxylic, which has a 90% renal clearance. The metabolite is also a μ receptor agonist, with a potency 1/4600 of remifentanil, without clinical effects in renal failure. The short acting clinical profile of remifentanil can be applicable to relief pain in obstetric patients. The administration of remifentanil as a patient controlled infusion for the control of labour pain is an option in those patients with medical or other contraindications to the gold standard of epidural obstetric analgesia.

Key words: Remifentanil. Labour analgesia. Patient controlled analgesia.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto.

Dirección de correspondencia:

Fernando Gilsanz

Rodríguez

jefemater@gmail.com

El desarrollo de las “soft drugs” en anestesia y del remifentanilo en particular han constituido un avance acorde con las demandas sociales de rapidez, eficacia y eficiencia. Las propiedades y características del remifentanilo intravenoso hacen que este fármaco esté entre los más utilizados en muchos tipos de anestesia, especialmente cuando se requiere rapidez de acción y recuperación. Algunas de estas características, son útiles también para su utilización como analgésico para el dolor del trabajo de parto en mujeres que así lo solicitan, o en las que esté contraindicada la analgesia neuroaxial. Se analizan a continuación las principales ventajas y desventajas en esta indicación, así como sus características farmacocinéticas.

1. Introducción.

El editorial de Egan TD en 2009 introduce el reciente concepto de desarrollo de fármacos “soft drug” en la moderna anestesiología clínica. El concepto “soft drug”, consiste en el diseño de un fármaco específicamente para que tenga una biotransformación en metabólicos inactivos (generalmente por la vía de las carboxilo-esterasas) y una rápida eliminación. Aunque los fármacos anestésicos suelen tener índices terapéuticos pequeños, es importante que estos fármacos sean seguros (buena tolerancia), efectivos y eficientes. La eficiencia farmacológica se caracteriza por el análisis: de los tiempos de inducción y educación, tiempos de recuperación de los reflejos de protección de la vía aérea y de la respiración espontánea, necesidad de monitorización postoperatoria, tiempo de estancia en la unidad de recuperación postanestésica, etc. En este concepto, “soft drug”, es básico que exista en la relación estructura química-función una subunidad éster. El metabolismo por hidrólisis enzimática de estos fármacos es fundamental. El hígado es el órgano con mayor actividad de las esterasas. Las carboxilo-esterasas son las enzimas proteicas más importantes en este proceso. Se localizan en el retículo endoplásmico y en el citosol de los tejidos. El metabolito de esta hidrólisis enzimática es un ácido carboxílico con mínima actividad farmacológica. Asimismo es fundamental que el éster no tenga impedimento estérico (ralentización de la velocidad de una reacción química debido a interacciones de volumen estérico), es

El concepto “soft drug”, consiste en el diseño de un fármaco específicamente para que tenga una biotransformación en metabólicos inactivos (generalmente por la vía de las carboxilo-esterasas) y una rápida eliminación.

decir que el fragmento o subunidad éster esté disponible para que actúe la enzima. (Egan TD 2009) (Kilpatrick GT et al 2006).

El remifentanilo, comercializado en 1996, es un ejemplo de este paradigmático desarrollo farmacológico “soft drug”. Otros ejemplos de esta innovación en el arsenal anestésico son: el beta bloqueante esmolol, el calcio antagonista clevidipino, y la benzodiacepina remimazolam. (Birgenheier MN et al 2020). Desarrollos de fármacos infructuosos en esta área de investigación han sido el AZD3043 (propranidida con una subunidad éster) y el CPMN (etomidato ABP-700). Estos fármacos no se han comercializado por observarse movimientos involuntarios con su administración en los ensayos clínicos. El relajante neuromuscular no despolarizante, el rapacuronio, introducido en la década de los noventa del siglo pasado, otro fármaco “soft drug”, se retiró al asociarse su dosificación con episodios de broncoespasmo. (Birgenheier MN et al 2020).

2. Farmacología del remifentanilo.

El remifentanilo es un opioide sintético con una estructura anilidopiperidina con un enlace metil éster. Es muy liposoluble (coeficiente de partición octanol-agua 19,9 a un pH de 7,4). Esta estructura éster es susceptible a la hidrólisis por esterasas no específicas. Sus características farmacocinéticas más destacables son: una fracción no ionizada a un pH 7,4 del 68%, una unión a proteínas del 70% (glicoproteína ácida alfa 1), un pKa de 7.1 (base débil), un volumen de distribución

(estado estacionario) de 0,2 - 0,3 L/kg, un aclaramiento de 30 - 40 ml/kg/min, una vida media $T_{1/2}$ alfa de 0,5 - 1,5 minutos, una vida media de eliminación ($T_{1/2}$ beta) 5 - 8 minutos. El remifentanilo es un potente agonista del receptor μ_1 (MOP). Su potencia analgésica es similar a la del fentanilo (100 veces más potente que la morfina) y 40-70 veces más potente que el alfentanilo. No provoca o induce liberación de histamina. Tiene un inicio de acción (similar al del alfentanilo) de 1 minuto y un tiempo de recuperación rápido (3-10 min), incluso en administraciones intravenosas de larga duración. La eliminación es independiente de la función hepática y renal. Se metaboliza por vía extrahepática mediante esterasas plasmáticas y hepáticas no específicas a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, el GI90291, que se elimina por el riñón en un 90%. Este metabolito también es un agonista del receptor μ_1 , pero con una potencia 1/4600 comparada con la del remifentanilo, sin efectos clínicos incluso en pacientes con insuficiencia renal. Este mecanismo no se satura, el aclaramiento del remifentanilo es mucho más elevado que el flujo sanguíneo hepático. El remifentanilo no es un sustrato de la pseudocolinesterasa plasmática (butirilcolinesterasa). Su aclaramiento no se altera por la deficiencia de colinesterasa o con la administración de anticolinesterásicos. La genómica no afecta al remifentanilo. El volumen de distribución pequeño y su elevado aclaramiento nos indican que la recuperación de sus acciones es por el metabolismo y no debida a la redistribución entre compartimentos. La vida media sensible al contexto es muy breve, de cuatro minutos, y es independiente de la duración de la infusión continua del fármaco. La hipotermia reduce el aclaramiento del remifentanilo en un 20%. Sus efectos farmacodinámicos son similares a los de los otros opioides, producen analgesia, depresión respiratoria, miosis, euforia, disminución de la motilidad gastrointestinal, tolerancia, dependencia. No origina alteraciones hemodinámicas graves, en raras ocasiones se observa bradicardia e hipotensión arterial. En el sistema respiratorio disminuye la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y la

respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia. Se puede observar rigidez torácica con la administración de dosis elevadas. Produce náuseas y vómitos al igual que los demás opioides. No se recomienda su administración por vía subaracnoidea ni epidural, al tener en su formulación glicina, un neurotransmisor inhibitorio que origina debilidad muscular reversible en roedores cuando es administrado por vía espinal. (Egan TD et al 1993) (Egan TD et al 2000) (Fukuda K 2015).

La revisión sistemática de 2007, que analizaba 85 ensayos clínicos aleatorizados en 13057 pacientes anestesiados con remifentanilo y los comparaba con el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo, concluía que el remifentanilo no ofrecía ventajas en cirugía de larga duración. (Komatsu R et al 2007). El remifentanilo se administra en la actualidad en las siguientes técnicas anestésicas: anestesia balanceada, anestesia total intravenosa (TIVA) y en la anestesia analgésica. Asimismo, es un opioide útil en la sedo-analgésia en las unidades de cuidados críticos.

La dosis de remifentanilo intravenoso, como coadyuvante en la inducción anestésica, es de 0,5 - 1 mcg/kg administrado durante treinta segundos. La dosis de mantenimiento en la anestesia balanceada es 0,1 - 1 mcg/kg/min. El remifentanilo disminuye la respuesta autonómica, hemodinámica y somática del estímulo nociceptivo. En intervenciones de cirugía ambulatoria con anestesia local, la administración de 0,05 - 0,1 mcg/kg/min de remifentanilo junto con 2 mg de midazolam consiguen una sedación y una analgesia satisfactorias. En neuroanestesia para craneotomías, unas dosis de remifentanilo en bolo de 1 mcg/kg e infusión de 0,5 mcg/kg/min con propofol y óxido nítrico al 66%, permiten una cirugía con estabilidad hemodinámica y una extubación traqueal precoz del enfermo. En las técnicas anestésicas con remifentanilo en cirugía abdominal es importante prevenir el dolor postoperatorio con antelación administrando fentanilo o morfina precozmente. Se puede

*Sus características farmacocinéticas más destacables son: una fracción no ionizada a un pH 7,4 del 68%, una unión a proteínas del 70%(glicoproteína ácida **alfa** 1), un pKa de 7.1 (base débil), un volumen de distribución (estado estacionario) de 0,2 - 0,3 L/kg, un aclaramiento de 30 - 40 ml/kg/min, una vida media $T_{1/2}$ **alfa** de 0,5 - 1,5 minutos, una vida media de eliminación ($T_{1/2}$ **beta**) 5 - 8 minutos.*

observar hiperalgesia postoperatoria con el remifentanilo. La ketamina 0,15 mg/kg seguida de una infusión de 2 mcg/Kg/min disminuye la dosis de necesaria de remifentanilo intraoperatorio, así como la dosis de morfina postoperatoria en la cirugía abdominal. (Santonocito C et al 2018). En la cirugía del estrabismo en la población pediátrica, la combinación de sevoflurano al 2,5% junto con remifentanilo 1 mcg/kg en bolo, seguido de una infusión de 0,1 – 0,2 mcg/kg/min se consigue una menor incidencia de vómitos postoperatorios pero la puntuación en las escalas de dolor postcirugía son mayores en comparación con una técnica con fentanilo 2 mcg/kg inicialmente seguida de 1 mcg/kg cada 45 minutos. (Fukuda K 2015).

Las dosis de remifentanilo en la anestesia total intravenosa (TIVA) son: inicio 1 – 2 mcg/kg seguidas de 0,1 – 1 mcg/kg/min de mantenimiento con bolos adicionales de 0,1 -1 mcg/kg.

En cirugía coronaria la administración de dosis elevadas de remifentanilo 2 mcg/kg/min con infusiones de propofol (target-control infusions-TCI con una concentración plasmática de 2 mcg/ml) disminuyeron el volumen / latido, la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, el flujo del miocardio y el aporte de oxígeno miocárdico. (Fukuda K2015).

La revisión sistemática y meta-análisis de Yang S et al, que incluye quince ensayos clínicos en 1233 enfermos médicos y quirúrgicos sometidos a ventilación mecánica en unidades de vigilancia intensiva evidenció que con la infusión de remifentanilo, en comparación con otros opioides, disminuye la duración de la ventilación mecánica, el tiempo que se tarda en desconectar al paciente (destete), así como la duración de la estancia en la unidad. No se observaron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, en la aparición de efectos colaterales ni en la mortalidad. No se detectaron situaciones clínicas de hiperalgesia, siendo ésta una complicación bien descrita en el postoperatorio con el

remifentanilo. (Yang S et al 2021).

El objetivo de esta revisión es contextualizar el uso clínico del remifentanilo en la anestesia y anestesia obstétrica.

3. Remifentanilo en el contexto de la analgesia en obstetricia.

En los últimos años, la demanda de analgesia para el dolor de trabajo de parto, ha crecido exponencialmente, dado que la calidad de vida y el poder afrontar un parto sin dolor son exigencias sociales de hoy en día (Guasch E et al. 2021). En España, la analgésica más utilizada, es la neuroaxial, bien sea según la técnica inicial elegida epidural, intradural o combinada. Esto se debe a que estas técnicas son las que mejor balance de eficacia/seguridad ofrecen. Actualmente, se considera la analgesia neuroaxial como el “gold-standard” en analgesia del trabajo de parto. (Karol D et al 2021) Sin embargo, no se puede ofrecer esta modalidad analgésica al 100% de las mujeres; bien sea por contraindicación médica (trastornos de la coagulación, instrumentación quirúrgica de la columna vertebral, enfermedades neurológicas etc.), o por otras causas. Existen otras modalidades analgésicas, menos eficaces, pero capaces de paliar el dolor. Así, las primeras publicaciones de la utilización del remifentanilo en la anestesia general para cesáreas fueron casos clínicos, en las que estaba contraindicada la anestesia regional, parturientas con: patología de la válvula mitral (Scott S et al.1998), coartación aórtica (Manullang TR et al.2000); pre-eclampsia grave (Johannsen EK et al.1999); neurinoma acústico en el ángulo ponto-cerebeloso (Bedard JM et al.1999). Estos autores señalaron la estabilidad hemodinámica de la gestante y que no era preciso la administración de naloxona en el neonato.

Entre estas opciones analgésicas, figura la perfusión de remifentanilo intravenoso autoadministrado por la paciente (rPCA Patient controlled analgesia). El uso de remifentanilo en PCA (rPCA) para paliar este dolor, se ha descrito desde el año

2000 (Ohashi Y, et al. 2016). Como ya se ha mencionado anteriormente, el remifentanilo es un agonista de los receptores μ_1 , con una latencia de 30-60 segundos y un pico de efecto a los 2,5 minutos (Frauenfelder S, et al. 2015). Se metaboliza rápidamente a través de esterasas plasmáticas inespecíficas y su vida media sensible al contexto es muy breve (Lee M, et al. 2017), (Blajic I, et al. 2021) (Krishnan K, et al. 2005). Carece de efecto acumulativo cuando se usa en infusión y la duración de la perfusión puede prolongarse durante horas (Chen W, et al. 2021).

Estas características colocan al remifentanilo como una alternativa atractiva para la parturienta, quien sufre dolor intermitente agudo y repetitivo durante el periodo de dilatación, debido a las contracciones uterinas. Sin embargo, precisamente porque el dolor de las contracciones uterinas es intermitente y se controla con cierto retraso con la rPCA, unos 10-20 segundos, su eficacia se puede ver cuestionada (Jia Z et al. 2020).

En términos de repercusión fetal (puntuación Apgar <7 a los 5 minutos de vida), existe un meta-análisis, (Lei X et al. 2022) donde se incluyen 10 ensayos clínicos aleatorizados, de cuyos resultados se deduce que no hay diferencias entre técnicas analgésicas cuando se compara la rPCA con la analgesia epidural. Tampoco se vieron diferencias en la satisfacción de las pacientes con la técnica. La rPCA da la impresión que se relaciona con una menor incidencia de fiebre intraparto, comparada con la analgesia epidural, mientras que la incidencia de depresión respiratoria materna resulta significativamente más elevada con la rPCA. La analgesia con rPCA es de rápida instauración, y no parece que afecte ni a la duración de las distintas fases del parto, ni a la incidencia de cesárea (Lu G et al. 2020) (Zangh P et al 2021) (Weibel S et al. 2017) (Yu EH et al. 2016) (Aoki Y et al. 2021). No se dispone de datos sobre una mayor o menor incidencia de complicaciones como la atonía uterina o la hemorragia postparto.

El remifentanilo atraviesa de forma rápida y fácil la barrera placentaria, si bien su efecto sobre la respiración neonatal, es poco significativo, debido a su rápido metabolismo. Kan RE et al han investigado la transferencia placentaria del remifentanilo y sus efectos maternos y fetales. La relación entre la concentración de remifentanilo en la vena uterina con la arteria materna es de 0,88 y nos indica un paso placentario del fármaco rápido y extenso. Una relación de remifentanilo entre la arteria uterina y la vena uterina de 0,29 nos señala el precoz metabolismo y redistribución fetal del mismo. Esta investigación se realizó en cesáreas con una administración de remifentanilo de 0,1 mcg/kg/min y anestesia epidural. No se observaron efectos indeseables en los neonatos. (Kan RE et al 1998).

4. Ventajas, retos e inconvenientes del remifentanilo en analgesia para el dolor del trabajo de parto. Recomendaciones.

Analizamos seguidamente los aspectos más relevantes del uso de remifentanilo en analgesia de trabajo de parto: eficacia, seguridad y medios.

Eficacia: En primer lugar, comparando la rPCA, la meperidina y la analgesia epidural. El estudio RESPITE (Wilson MJA et al. 2018) compara rPCA frente a la meperidina intramuscular. Muchas mujeres (>60%), rechazaron participar en el estudio, lo cual refleja la dificultad en reclutar pacientes. Esto probablemente significara una clara preferencia por la analgesia neuroaxial, a pesar de no expresar claramente las diferencias en eficacia.

Existe una base de datos en continua actualización, donde se registran los casos de analgesia con rPCA, y sus efectos secundarios (<https://www.remipca.org/php/en/index.php>). (Melber A et al. 2019). Están incluidos en dicha base, datos de parturientas de 31 países europeos documentando eficacia y efectos secundarios graves con rPCA. Durante 5 años, 2010-2015, se registraron 5740 casos, y de ellos, 25% de mujeres tuvieron

Estas características colocan al remifentanilo como una alternativa atractiva para la parturienta, quien sufre dolor intermitente agudo y repetitivo durante el periodo de dilatación, debido a las contracciones uterinas. Sin embargo, precisamente porque el dolor de las contracciones uterinas es intermitente y se controla con cierto retraso con la rPCA, unos 10-20 segundos, su eficacia se puede ver cuestionada.

episodios de hipoxemia (definida como saturación de oxígeno con oximetría de pulso < 94%), precisando reanimación neonatal un 0,3%. No se registraron complicaciones graves, cuando los centros referían un número de casos con rPCA mayor de 10 /año.

En Irlanda del Norte, la rPCA fue el método analgésico más utilizado entre 2005 y 2014, (8170/25617 mujeres analizadas). La incidencia de parto instrumental o de cesárea en esta serie, fue similar a la observada en pacientes con analgesia epidural, sin diferencias en resultados neonatales. La presencia constante de una matrona permitió diagnosticar precozmente la aparición de depresión respiratoria materna. (Murray H et al. 2019).

Seguridad: Los efectos secundarios que se han descrito son: hipoxemia (Stocki D et al. 2014.) (Tveit TO et al. 2013), parada cardiaca y respiratoria (Logtenberg SL et al 2018) (Aaronson J et al. 2017), prurito, nausea y vómitos (Stocki D et al. 2014.). Los datos más fidedignos provienen de los registros más extensos (<https://www.remipca.org/php/en/index.php>.) (Melber A et al. 2019). Nos gustaría incidir en el hecho de que, en términos de seguridad, la monitorización continua, no sustituye en absoluto a la vigilancia, y que el uso de la capnografía no excluye totalmente la posibilidad de depresión respiratoria materna. Según Logtenberg et al., a la luz de los resultados publicados en Países Bajos, la monitorización y vigilancia maternas son importantes ambas a la hora de evitar complicaciones, algo corroborado por Tveit et al en un estudio prospectivo. (Tveit TO et al. 2013) (Logtenberg et al., 2018).

Medios materiales y humanos: El acceso a analgesia, cuando así lo requiere la propia parturienta, debe considerarse un derecho humano. Por otra parte, antes poder realizar una técnica analgésica, cualquiera que sea ésta, deben valorarse cuidadosamente ventajas, inconvenientes y posibles complicaciones de dicha técnica. Es recomendable, además, valorar el hospital en términos de infraestructura,

dotación de personal y su adecuada formación para poder hacer frente a potenciales complicaciones.

En cuanto a las ratios de personal acompañante, la recomendación de matrona-paciente 1:1 es la más recomendada, aunque puede no resultar fácil de conseguir en nuestros centros a día de hoy (Ronel I et al. 2019). A la dificultad descrita, se le añade la de la variabilidad temporal en el número de partos y la posibilidad de actuación simultánea de casos. La monitorización respiratoria y la capnografía, son elementos de gran ayuda, aunque no sustituyen la necesidad de presencia de personal sanitario capacitado con la parturienta. Estas limitaciones prácticas, hacen difícil la adopción generalizada de rPCA en cualquier unidad.

Según las recomendaciones del Real Colegio de Anestesiólogos Británicos, (<https://www.rcoa.ac.uk/gpas/chapter-9#rec-14706>), las unidades que tengan en su cartera de servicios rPCA, deberían contar con claros y definidos protocolos locales, que garanticen la seguridad de las mujeres y que las matronas al cargo de estas mujeres estén familiarizadas con el uso de rPCA y además hayan recibido entrenamiento al respecto. La dotación de personal de la unidad debe permitir la supervisión continua y directa mientras la rPCA esté en uso.

Existen algunos protocolos que especifican incluso que la matrona no debe abandonar la sala de dilatación mientras la rPCA esté conectada ([https://www.oaa-anaes.ac.uk/assets/managed/cms/files/Clinical%20Guidelines/Remifentanil Dudley 2013.pdf](https://www.oaa-anaes.ac.uk/assets/managed/cms/files/Clinical%20Guidelines/Remifentanil%20Dudley%202013.pdf)) (<https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2018/04/Remifentanil-PCA-for-Women-in-Labour-October-2017.pdf>).

La rPCA como método analgésico, se ve dificultada por la necesidad de monitorización y vigilancia respiratoria (Buehner U et al. 2011) (Wilson MJA. 2018). La recomendación actual es: monitorización materna de pulsioximetría continua, y medidas para el diagnóstico precoz y la

Nos gustaría incidir en el hecho de que, en términos de seguridad, la monitorización continua, no sustituye en absoluto a la vigilancia, y que el uso de la capnografía no excluye totalmente la posibilidad de depresión respiratoria materna.

prevención de la depresión respiratoria. Es obligado disponer de las medidas y medios de reanimación cardiopulmonar para su aplicación inmediata, tanto materna como neonatal. Es lógico que esto mejoraría el pronóstico en caso de complicaciones graves.

La Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR), en sus más recientes recomendaciones, incluye las siguientes aseveraciones respecto a esta técnica rPCA (Pérez-Pardo O et al. 2021) (Schyns-van-den-Berg. 2021) (Hernández-González L et al. 2021) :

-“El remifentanilo es una alternativa analgésica moderadamente efectiva, aunque asociada a ciertos riesgos. Se debe utilizar bajo estrictos protocolos de seguridad”. (Tabla 1).

-“Una vigilancia continua por un profesional en modo “de uno a uno” es indispensable si se usa una PCA de remifentanilo, dado que una depresión respiratoria puede ocurrir en cualquier momento, incluso tiempo después de la iniciación de la analgesia por opioides. La frecuencia respiratoria, la sedación materna y el nivel de dolor deberían estar valorados a intervalos regulares, y la frecuencia cardíaca fetal debería estar monitorizada en continuo”.

- “Durante su empleo, se recomienda monitorizar la SaO2 (saturación arterial de oxígeno), la frecuencia respiratoria, el nivel de sedación, suplementar con oxígeno y dar cuidados continuos por parte de una matrona (one-to-one)”.

El sistema sanitario debe ser lo suficientemente flexible para ofrecer esta y otras alternativas analgésicas a las pacientes que lo demanden o precisen con seguridad y eficacia.

5. El papel del remifentanilo en la cesárea.

La cesárea bajo anestesia general se realiza habitualmente en situaciones de urgencia extrema, cuando el bloqueo neuroaxial es inadecuado o cuando existe contraindicación a la anestesia regional.

La inducción anestésica y la incisión quirúrgica inicial, puede causar un gran incremento del tono simpático, lo cual puede tener como consecuencia un aumento de riesgo de hemorragia intracraneal, especialmente si se asocian comorbilidades como la preeclampsia.

Los opioides producen simpaticolisis y por ello se ha propuesto su uso en la cesárea bajo anestesia general, si bien existe preocupación por los efectos que estos

El sistema sanitario debe ser lo suficientemente flexible para ofrecer esta y otras alternativas analgésicas a las pacientes que lo demanden o precisen con seguridad y eficacia.

TABLA 1 : RECOMENDACIONES PARA EL USO DE REMIFENTANILO	
REQUISITOS	Consentimiento informado No opioides en las 4 horas previas Vía endovenosa exclusiva para uso de remifentanilo
PROTOCOLO	Bolos: 30 - 40 mcg Intervalo de cierre: 2 min
MONITORIZACIÓN	Supervisión por la matrona (1:1) Pulsioximetría continua Escala de sedación Escala de dolor (EVA)

TABLA 1. Extraído de Protocolos asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3ª Edición, Cap. 8 .

opioides pudieran producir en el neonato, debido al gran paso transplacentario de los mismos. Sin embargo, el remifentanilo parece una opción más segura en estas circunstancias.

La simpaticolisis incluye la liberación de noradrenalina, la cual no se ve afectada por la presencia de opioides y de adrenalina, cuya liberación por parte de la médula adrenal, sí se ve modulada por la administración de opioides sistémicos (Esler M et al. 1990) (Halter JB et al. 1977), si bien existen mecanismos alternativos de estabilización cardiovascular. El remifentanilo y otros opioides, consiguen una reducción de la respuesta a la laringoscopia y a la incisión quirúrgica, siendo este efecto reductor de frecuencia cardíaca y presión arterial, más notorio en pacientes con preeclampsia (Ashton WB et al. 1991) (Yoo KY et al. 2009). Si bien no hay ensayos amplios que evalúen la seguridad de su administración desde el punto de vista neonatal, los datos disponibles actualmente sugieren que las puntuaciones Apgar no se ven afectadas. (White LD et al 2019).

El remifentanilo es un fármaco útil tanto para analgesia intravenosa en modalidad de PCA, como en la administración en el seno de una anestesia general para cesárea, especialmente en pacientes con preeclampsia. La vigilancia y monitorización estrecha y por parte de personal capacitado y entrenado, aporta la seguridad necesaria para su administración en el contexto obstétrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aaronson J, Abramovitz S, Smiley R, Tangel V, Landau R. A survey of intravenous remifentanil use for labor analgesia at academic medical centers in the United States. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(4):1208–10.
2. Aoki Y, Iwata H, Akinaga C, Shiko Y, Kawasaki Y, Kobayashi K et al: Intraoperative Remifentanil Dosage in Surgery for Adolescent Idiopathic Scoliosis Does Not Increase Postoperative Opioid Consumption When Combined With Epidural Analgesia: A Retrospective Cohort Study. *Cureus* 2021, 13(8): e17361. <https://doi.org/10.7759/cureus.17361> PMID: 34567901.
3. Ashton W.B., James M.F., Janicki P., Uys P.C.: Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. *Br J Anaesth* 1991; 67: pp. 741-747.
4. Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN. General anesthesia with remifentanil for cesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Can J Anaesth*. 1999;46:576-580.
5. Birgenheier MN, Stuart AR, Egan TD. Soft drugs in anesthesia: remifentanil as a prototype to modern anesthetic drug development. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:499-505.
6. Blajic I, Zagar T, Semrl N, Umek N, Lucovnik M, Stopar Pintaric T: Analgesic efficacy of remifentanil patient-controlled analgesia versus combined spinal-epidural technique in multiparous women during labour. *Ginekol Pol* 2021, 92(11):797–803. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0053> PMID: 33914329.
7. Buehner U, Broadbent JR, Chesterfield B: Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: a complete audit cycle. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(4):666–670. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900421> PMID: 21823387
8. Chen W, Jiang F, Chen X, Feng Y, Miao J, Chen S et al: Photoplethysmography-derived approximate entropy and sample entropy as measures of analgesia depth during propofol-remifentanil anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2021;35(2):297–305. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00470-6> PMID: 32026257
9. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil (Gl87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881-892.
10. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13:449-455.
11. Egan TD. Is anesthesiology going soft?. *Trends in fragile pharmacology. Anesthesiology* 2009; 111:229-230.
12. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990;70:963–85.
13. Frauenfelder S, van Rijn R, Radder CM, de Vries MC, Dijkman LM, Godfried MB: Patient satisfaction between remifentanil patient-controlled analgesia and epidural analgesia for labor pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(9):1014–1021. <https://doi.org/10.1111/aogs.12694> PMID: 26073456.
14. Fukuda K. Opioid analgesics. En *Miller's Anesthesia* Edited Ronald D. Miller. Eighth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2015, pp 864-914.

15. Guasch E, Brogly N, Gilsanz F: COVID in obstetrics: labor analgesia and cesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021;34(1):62–68. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000949> PMID: 33315638.
16. Halter JB, Pflug AE, Porte Jr D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:936–44.
17. Hernández-González L, Sánchez-Nuez R. Alternativas farmacológicas y no farmacológicas a la epidural. Parto fisiológico. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E, editors. *Protocolos Asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3º Edición*. Madrid 2021. Cap.10 pp. 147-58; ISBN: 978-84-09-29932-4
18. <https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2018/04/Remifentanil-PCA-for-Women-in-Labour-October-2017.pdf> (Consultado el 6/01/2022)
19. <https://www.remipca.org/php/en/index.php>. (Consultado el 6/01/2022)
20. <https://www.rcoa.ac.uk/gpas/chapter-9#rec-14706> (Consultado el 6/01/2022)
21. Jia Z, Li Y, Jia H, Ren J, Xie N: Curative effect of remifentanil on labor analgesia in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(11):1913–1918. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533946> PMID: 30849250.
22. Johannsen EK, Munro AJ. Remifentanil in emergency caesarean section in pre-eclampsia complicated by thrombocytopenia and abnormal liver function. *Anaesth Intensive Care*. 1999;27:527-529.
23. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88:1467-1474.
24. Karol D, Weiniger CF: Update on Non-neuraxial Labor Analgesia. *Curr Anesthesiol Rep* 2021; 11(3):348–354. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00463-4> PMID: 34421391.
25. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Drug development in anaesthesia: industrial perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:385-389.
26. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*.2007;62:1266-1280.
27. Krishnan K, Elliot SC, Berridge JC, Mallick A: Remifentanil patient-controlled analgesia following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(6):876–879. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00729.x> PMID: 15954975.
28. Lee M, Zhu F, Moodie J, Zhang Z, Cheng D, Martin J: Remifentanil as an alternative to epidural analgesia for vaginal delivery: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Anesth* 2017;39:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.026> PMID: 28494909.
29. Lei X, Yu Y, Li M, Fang P, Gan S, Yao Y, Zhou Y, Kang X. The efficacy and safety of remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia in labor: A meta-analysis and systematic review. *PLoS one* 2022; 17(12): e0275716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275716>.
30. Logtenberg SL, Verhoeven CJ, Rengerink KO, Sluijs AM, Freeman LM, Schellevis FG, Moll BW. Pharmacological pain relief and fear of childbirth in low risk women; secondary analysis of the RAVEL study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1): 347. doi 10.1186/s12884-018-1986-8
31. Lu G, Yao W, Chen X, Zhang S, Zhou M: Remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia on intrapartum maternal fever: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2800-y> PMID: 32164593.
32. Manullang TR, Chun K, Egan TD. The use of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section in a parturient with recurrent aortic coarctation.. *Can J Anaesth*. 2000;47:454-459.
33. Melber AA, Jelting Y, Huber M, Keller D, Dullenkopf A, Girard T, et al. Remifentanil patient-controlled analgesia in labour: six-year audit of outcome data of the RemiPCA SAFE Network (2010–2015). *Int J Obstet Anesth*. 2019;39:12–21. Murray H, Hodgkinson P, Hughes D. Remifentanil patient controlled intravenous analgesia during labour: a retrospective observational study of 10 years' experience. *Int J Obstet Anesth*. 2019;39:29–34.
34. Ohashi Y, Baghizada L, Sumikura H, Balki M: Remifentanil for labor analgesia: a comprehensive review. *J Anesth* 2016;30(6):1020–1030. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2233-y> PMID: 27619509.
35. Pérez-Pardo O, Suárez-Castaños C. Recomendaciones actuales en analgesia para el trabajo de parto. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E, editors. *Protocolos Asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3º Edición*. Madrid 2021. Cap.8 pp.101-117; ISBN: 978-84-09-29932-4
36. Ronel I, Weiniger CF. Non-regional analgesia for labour: remifentanil in obstetrics. *BJA education*. 2019;19(11):357–61
37. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanil – induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*. 2018; 11:15-23.
38. Schyns-van-den-Berg A. Recomendaciones anestésicas en los partos de bajo riesgo. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E, editors. *Protocolos Asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3º Edición*. Madrid 2021. Cap.9 pp. 119-29; ISBN: 978-84-09-29932-4
39. Scott H, Bateman C, Price M. The use of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section in a patient with mitral valve disease. *Anaesthesia*. 1998 ;53 :695-697.
40. Stocki D, Matot I, Einav S, Eventov-Friedman S, Ginosar Y, Weiniger CF. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women. *Anesth & Analg*. 2014;118(3):589–97.
41. Tveit TO, Halvorsen A, Seiler S, Rosland JH. Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(1):19–25.
42. Weibel S, Jelting Y, Afshari A, Pace NL, Eberhart LH, Jokinen J et al: Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011989.pub2> PMID: 28407220.
43. Wilson MJA, MacArthur C, Hewitt CA, Handley K, Gao F, Beeson L et al: Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10148):662–672. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31613-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31613-1) PMID: 30115484.
44. Yang S, Zhao H, Wang H, Zhang H, An Y. Comparison between remifentanil and other opioids in adult critically patients. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021;100:38(e27275).
45. Yoo K.Y., Jeong C.W., Park B.Y., et. al.: Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: pp. 812-819.
46. Yu EH, Tran DH, Lam SW, Irwin MG: Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long term pain? *Anaesthesia* 2016; 71(11):1347–1362. <https://doi.org/10.1111/anae.13602> PMID: 27734470.
47. Zhang P, Yu Z, Zhai M, Cui J, Wang J: Effect and Safety of Remifentanil Patient-Controlled Analgesia Compared with Epidural Analgesia in Labor: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Obstet Invest* 2021; 86(3):231–238. <https://doi.org/10.1159/000515531> PMID: 34192701.
48. White LD, Hodsdon A, An GH, Thang C, Melhuish TM, Vlok R. Induction opioids for caesarean section under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Obstet Anesth*. 2019;40:4-13.