

**NÁUSEA Y VÓMITO SECUNDARIOS A LA LIMPIEZA PERITONEAL EN
CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA. EFICACIA DE LA
ASOCIACIÓN MIDAZOLAM – FENTANIL. ENSAYO CLÍNICO
CONTROLADO**

CARLOS MIGUEL GARCÍA CORZO

MARIO JAVIER GARCÍA MÁRQUEZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
2006**

**NÁUSEA Y VÓMITO SECUNDARIOS A LA LIMPIEZA PERITONEAL EN
CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA. EFICACIA DE LA
ASOCIACIÓN MIDAZOLAM – FENTANIL. ENSAYO CLÍNICO
CONTROLADO**

CARLOS MIGUEL GARCIA CORZO

**Trabajo de grado como requisito para optar por el título de
Especialista en Anestesiología y Reanimación.**

Director

Dr. Mario Javier García Márquez

Asesor Epidemiológico

Dr. Hector Julio Meléndez Flórez

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
2006**

A mi madre, Carmen Sofía; a mis hermanos, Jorge y Gloria; a mi esposa, Yolanda; y a mi hija Ana Sofía... seres amados con que Dios me ha bendecido y que me dan el amor y la fortaleza para alcanzar mis objetivos.

Carlos Miguel

RESUMEN

TÍTULO: NÁUSEA Y VÓMITO SECUNDARIOS A LA LIMPIEZA PERITONEAL EN CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA. EFICACIA DE LA ASOCIACIÓN MIDAZOLAM – FENTANIL. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO*

AUTOR: CARLOS MIGUEL GARCÍA CORZO**

PALABRAS CLAVES: Náuseas, Vómito, Anestesia, Subaracnoidea, Obstetricia, Cesárea, Ensayo Clínico, Fentanil, Midazolam

Con el objetivo de evaluar el riesgo de desarrollar náusea y vómito secundario a la limpieza peritoneal, en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea utilizando una mezcla de fentanil más midazolam EV previo a dicha manipulación se diseñó un ECC triplemente enmascarado y multicéntrico. Se aleatorizaron dos grupos y 385 pacientes y se utilizó en el grupo intervenido una mezcla que contenía 1 mgr de Midazolam + 50 mcgrs de fentanil (volumen final de 2cc) y el grupo control una mezcla que contenía 2cc de solución salina normal; quienes aplicaban la droga estaban enmascarados respecto a su contenido. Las náuseas y el vómito se evaluaron de acuerdo a su presentación posterior a la manipulación del peritoneo (limpieza de cavidad). La técnica anestésica se estandarizó para los dos grupos utilizando Bupivacaina 0.5% 10 mgrs + 25 microgramos de fentanil vía subaracnoidea.

En el grupo intervenido los riesgos absolutos (RA) de Náusea, vómito o ambos simultáneamente fueron menores (7.11 vs. 3.19), los riesgos relativos (RR) no fueron significativos ($p=0.093$ y 0.356). El nivel alcanzado entre T2-T4 presentó menor RA de náuseas o vómito comparado con T5-T7. Hubo mayor RR de sedación en el grupo intervenido (RR: 3.11 IC 95% 2.24-4.31 $p=0.000$) y un menor RA de utilizar coadyuvantes tipo midazolam y metoclopramida. Los efectos secundarios como hipotensión, prurito, dolor intraoperatorio (IOP), temblor, ansiedad no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

frecuente procedimiento anestésico realizado bajo anestesia regional subaracnoidea.

*Proyecto de grado.

**Especialización en Anestesiología y Reanimación. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Cirugía. Dr. Mario Javier García Márquez

SUMMARY

TITLE: NAUSEA AND SECONDARY VOMIT TO THE CLEANLINESS PERITONEAL IN CAESAREAN UNDER ANESTHESIA SUBARACNOIDEA. EFFICIENCY OF THE ASSOCIATION MIDAZOLAM - FENTANIL. CLINICAL CONTROLLED TEST(ESSAY)*

AUTHOR: CARLOS MIGUEL GARCÍA CORZO**

KEY WORDS: Nausea, Vomiting, Anesthesia, Spinal, Obstetrics, Cesarean, controlled trial, Fentanyl, Midazolam.

Visceral pain related to peritoneal traction may play a role in causing intraoperative emetic symptoms during spinal anesthesia for cesarean section.

In a randomized, triple blind, multicentric, controlled trial we have evaluated the efficacy of intravenous midazolam and fentanyl as a prophylactic treatment of nausea and vomiting associated with the traction of peritoneum in patients who deliver by cesarean section under spinal anesthesia.

385 patients gave their consent to participate in the study. They were randomly assigned into one of two treatment groups: Fentanyl-Midazolam and normal saline. At least 3 min before the peritoneal traction, patients received an intravenous mixture of fentanyl (50 mcg) and midazolam (1 mg) or an equal volume of normal saline (2 cc). Anesthesiologists were blinded to treatment group. Each patient received a spinal injection of 10 mg of hyperbaric bupivacaine 0.5% with 25 mcg fentanyl.

Although the Fentanyl-Midazolam group had a smaller absolute risk (AR) of nausea, vomiting or both comparing to the normal saline group (3.19 vs 7.11, 1.59 vs 3.04, and 1.6 vs 3.05 respectively); there were no significant differences in relative risks ($p=0.093$ y 0.356).

With a T2-T4 sensitive level, the absolute risk of nausea and vomiting was smaller in comparison to T5-T7 level. There was greater risk of sedation in the intervention group (RR: 3.11 IC 95% 2.24-4.31 $p=0.000$), but there was less absolute risk of using midazolam or metoclopramide as a co-adjuvant drug.

There were no significant differences in the presence of hypotension, pruritus, intraoperative pain, anxiety and shivering between the two groups.

Additional studies are required to help us to reduce these secondary effects, which we have not been able to remove of the majority of the patients who receive spinal anesthesia.

*Project degree.

**Especialización en Anestesiología y Reanimación. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Cirugía. Dr. Mario Javier García Márquez

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION.	1
1. DESCRIPCION DEL PROYECTO	2
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION	2
1.2 HIPOTESIS DE ESTUDIO	2
2. JUSTIFICACION	3
3. OBJETIVOS.	7
3.1 OBJETIVO GENERAL.	7
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.	7
4. MARCO TEORICO	9
4.1 RESEÑA HISTORICA.	9
4.2 DEFINICION E IMPORTANCIA DE LA NAUSEA Y VOMITO INTRAOPERATORIO.	11
4.3 FISIOLOGIA DEL VOMITO.	12
4.4 MECANISMOS DE NAUSEA Y VOMITO EN ANESTESIA REGIONAL	15
4.5 FACTORES DE RIESGO PARA NAUSEA Y VOMITO INTRAOPERATORIO	17
4.6 INTERVENCIONES PARA DISMINUIR NAUSEA Y VOMITO INTRAOPERATORIO EN CESAREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA.	20
4.7 SEDACION Y ANALGESIA EN LA GESTANTE EN TRABAJO DE PARTO O DURANTE CESAREA	24
5. METODOLOGIA	27

	Pág.
5.1 TIPO DE ESTUDIO.	27
5.2 POBLACION BLANCO.	28
5.3 PACIENTES ELEGIBLES.	29
5.3.1 Criterios de inclusión.	29
5.3.2 Criterios de exclusión.	29
5.4 CALCULO DEL TAMANO DE LA MUESTRA.	30
5.5 ALEATORIZACION Y TECNICA ANESTESICA.	30
5.6 ANÁLISIS ESTADISTICO.	33
5.6.1 Variable resultado.	33
5.6.2 Variables explicatorias.	33
5.6.3 Variables independientes.	33
5.6.4 Variables continuas.	35
5.6.5 Variables ordinales.	35
5.6.6 Variables nominales.	36
5.6.7 Variables categóricas.	36
5.6.8 Edición y resumen de variables.	36
5.6.9 Procesamiento y análisis de la información.	36
6. ETICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.	38
7. COSTOS.	39
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	40
9. RESULTADOS.	41

	Pág.
10. CONCLUSIONES	46
11. DISCUSION	48
BIBLIOGRAFIA.	54
ANEXOS.	60

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Grupos de estudio	28
Tabla 2. Cronograma de actividades	40
Tabla 3. Características de los pacientes por grupo de tratamiento	41
Tabla 4. Riesgos absolutos y relativos de náuseas por grupos	42
Tabla 5. Riesgos absolutos y relativos para vómito por grupos	43
Tabla 6. Riesgos Relativos para Náuseas y Vómito juntos ajustados por factores de riesgo y grupos de tratamiento	43
Tabla 7. Riesgos absolutos y relativos para sedación según grupos de tratamiento	44
Tabla 8. Riesgos relativos de eventos adversos según grupos de tratamiento.	45

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.	60
Anexo 2. Instrumento de seguimiento de pacientes.	61
Anexo 3. Formato de consentimiento informado.	62

INTRODUCCIÓN

Es bien conocida la alta incidencia de náusea y vómito transoperatorio en cesárea, sus repercusiones sobre la comodidad tanto de la materna como del grupo quirúrgico y los riesgos a que puede llevar.

A pesar de obtenerse un adecuado nivel sensitivo durante la anestesia subaracnoidea en cesárea, el dolor visceral desencadenado durante la manipulación peritoneal con o sin exteriorización del útero se ha visto implicado como mecanismo desencadenante de náusea y vómito durante dicho procedimiento. De ahí que durante la práctica clínica se haya observado que la administración de un opioide asociado a una benzodiacepina, por vía EV administrados antes de la limpieza del peritoneo parezca eficaz en la prevención de la náusea y vómito que dicha maniobra desencadena. A la fecha no existen estudios realizados con el fin de evaluar el beneficio propuesto mediante esta intervención y su probable repercusión en el estado hemodinámico, respiratorio y neurológico de la materna recién desembarazada.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es eficaz la aplicación de fentanil y midazolam endovenosos antes de la limpieza peritoneal, para disminuir la incidencia de náusea y vómito intraoperatorio en cesárea, realizada bajo anestesia subaracnoidea?

1.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO

La administración de una mezcla de 50 mcg de fentanil y 1 mg de midazolam EV tres minutos antes de la manipulación de peritoneo durante la cesárea bajo anestesia subaracnoidea, disminuye la incidencia de náusea y vómito posterior a la limpieza peritoneal.

2. JUSTIFICACIÓN

La alta incidencia de náusea y vómito transoperatorio en cesárea bajo anestesia regional está bien establecida, llegando según algunos reportes hasta un 81%. Aunque esta sintomatología en la mayoría de los casos no deriva en consecuencias clínicas de difícil manejo y/o que comprometan la vida de la madre o el feto, sí es de importancia relevante dado que genera un factor de tensión emocional sobre la paciente dificultando el acto quirúrgico e incrementando el riesgo de broncoaspiración¹.

Existen varios mecanismos implicados en el desarrollo de náusea y vómito intraoperatorio durante la anestesia regional². Durante la cesárea se han visto asociados con la alta incidencia de náusea y vómito transoperatorio algunos factores bien identificados. Por una parte la hipotensión arterial, que conlleva a isquemia tanto de tallo cerebral, como intestinal. Por otra parte la manipulación peritoneal, que se asocia a dolor visceral profundo a pesar de un adecuado nivel sensitivo³.

¹Lussos SA et al, The antiemetic efficacy and safety of prophylactic metoclopramide for elective cesarean delivery during spinal anesthesia. Reg Anesth 1992; 17: 126-30

²Wartier, D et Al. Postoperative Nausea and Vomiting in Regional Anesthesia. A Review, Anesthesiology 2003;98: 530-7

³Alahuhta S et al. Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anaesthesia with bupivacaine. Acta Anest Scand 1990; 34: 95-8

Se ha observado una disminución de la incidencia de náusea y vómito transoperatorio en cesárea relacionada con el uso de opioides intratecales como adyuvantes al anestésico local^{4,5,6,7,8}. Contar con una opción eficaz que disminuya de modo significativo tal incidencia implicaría una reducción adicional del riesgo descrito, mejorando la comodidad de la paciente y del grupo quirúrgico en el acto operatorio. Diversos estudios con intervenciones farmacológicas tales como metoclopramida, ondansetrón, droperidol, dexametasona, entre otros, evidencian una posible disminución de la incidencia pero sin estar exentos de efectos secundarios.^{9,10,11}

En nuestra institución ya se ha descrito la incidencia de náusea y vómito intraoperatoria en las maternas sometidas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea con opioide intratecal en dos trabajos realizados, uno de ellos tipo cohorte descriptiva analítica en la cual se observó un posible efecto benéfico con el uso de fentanil intratecal respecto a la presencia de náuseas y vomito IOP: Náuseas RR 0.42 IC 95% 0.21-0.88 p= 0.044 y Vomito RR

⁴Ben-David B et al. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. Reg Anesth Pain Med 2000 May-Jun; 25(3): 235-9

⁵Manullang TR, Viscomi CM, Pace NL. Intrathecal fentanyl is superior to intravenous ondansetron for the prevention of perioperative nausea during cesarean delivery with spinal anesthesia. Anesth Analg 2000 May;90(5):1162-6.

⁶Benhamou, D et al Intrathecal Clonidine and Fentanyl with Hyperbaric Bupivacaine Improves Analgesia During Cesarean Section. Anesth Analg 1998; 87:609-13

⁷García M, Meléndez H. Incidencia de náusea y dolor transoperatorio bajo diferentes técnicas de anestesia regional en cesárea. Rev Col Anest. 2003; 31; 9-19.

⁸Meléndez H, Gamarra G, Fernandez C, Dulcey R. Eficacia del fentanyl adicionado a bupivacaina en el dolor intraoperatorio en cesárea bajo anestesia subaracnoidea. Ensayo clínico controlado. Revista Colombiana de Anestesiología y Reanimación. 2005; 33; edición 3

⁹Lussos SA et al, Op. Cit. P. 126-30.

¹⁰Tzeng JI et al., Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Caesarean section analgesia: comparison of droperidol and saline. Br J Anaesth 2000 Dec;85(6):865-8.

¹¹Pan P H, Moor C H. Intraoperative antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron versus droperidol for cesarean section patients under epidural anesthesia. Anesth Analg 1996 Nov;83(5):982-6.

0.37 IC 95% 0.13-0.99 $p=0.041$ ¹². En un ECC realizado posteriormente para evaluar la eficacia de los opiodes intratecales en el dolor IOP, el análisis de dolor a la estimulación del peritoneo no fue significativo aunque si evidenció menos incidencia con su uso: Grupo Control =15.85% G2=7.59% G3=10.26% $p=0.244$, y el análisis de eventos adversos solo mostró diferencias significativas para náuseas RR= 0.45 IC95% 0.26 – 0.78 $p=0.002$ y no para vomito RR = 0.52 IC 95% 0.22-1.22 $p=0.121$ ¹³.

Lo anterior nos llevó a plantear el presente estudio y la observación de que en la práctica clínica la administración de un opioide (fentanil) y de una benzodiacepina (midazolam) antes de la limpieza o tracción peritoneal parece eficaz en prevenir la presencia de náusea y vómito posterior a esta manipulación, pero no existen estudios realizados con el fin de evaluar esta intervención en cuanto a su beneficio al suprimir o atenuar esta sintomatología y su posible repercusión en el estado hemodinámico, respiratorio y neurológico de la materna recién desembarazada. Se escogió el intervalo de tres minutos antes de la limpieza peritoneal considerando la vida media de distribución de los fármacos y su inicio de efecto (1-4 min para fentanil y 2-5 min para midazolam).

¹²García M, Meléndez H. Op. Cit. P. 9-19.

¹³Meléndez H, Op. Cit. P. 3.

El presente ensayo clínico controlado busca evaluar el impacto de esta medida sobre la incidencia de náusea y vómito transoperatorio posterior a la manipulación peritoneal para establecer la justificación de la administración rutinaria de tal intervención en esta población.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar si existen diferencias significativas en la incidencia de náusea y vómito secundarios a la limpieza peritoneal, en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea que reciben la mezcla de fentanil más midazolam EV previo a dicha manipulación, comparado con su no administración.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la incidencia de dolor post manipulación peritoneal en las maternas con la mezcla de midazolam – fentanil EV como coadyuvante, comparado con su no uso.
- Establecer si hay diferencia significativa en el grado de sedación, de acuerdo a la escala de Ramsay, entre la materna que recibe y la que no recibe la intervención.

- Comparar posibles efectos sobre la estabilidad hemodinámica entre ambos grupos de pacientes.
- Evaluar diferencias en la presencia de hipoxemia en ambos grupos.
- Comparar la incidencia de posible alteración del resultado fetal en los dos grupos.
- Comparar la incidencia de temblor y escalofrío en las maternas con y sin intervención.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 RESEÑA HISTÓRICA

La tasa de realización de cesárea se ha incrementado notablemente desde la década de los 70, desde un 5,5% hasta casi un 25% en los 80, a pesar de esfuerzos realizados para promover el parto vaginal incluso en maternas ya previamente sometidas a esta cirugía.¹⁴

Así mismo, es innegable en la actualidad que las técnicas de anestesia regional para cesárea implican una menor incidencia de complicaciones respecto a la anestesia general, especialmente considerando el riesgo de mortalidad materna durante este procedimiento que es 16,7 al comparar las dos técnicas, general vs regional.^{15,16, 17.}

Aunque el incremento en el uso de catéteres peridurales para analgesia de trabajo de parto ha conllevado a que se aplique cada vez con mayor frecuencia por esta vía, la anestesia para cesáreas incluso en casos de

¹⁴Wickwire J C, Gross J B. From preop to postop: Cesarean delivery from the anesthesiologist's point of view. Clin Obst and Gynecology 2004; 47 (2); 299 – 316.

¹⁵Hawkins J, Koonin L, Palmer S, et al. Anesthesia-related Deaths during Obstetric Delivery in the United States, 1979-1990. Anaesthesiology 1997;86(2); 277-84.

¹⁶Suresh M, Wali A. FAILED INTUBATIONS IN OBSTETRICS. Airway Management Strategies. Anesth Clin North Am 1998;16(2):477-97

¹⁷Levy DM. Anaesthesia for caesarean section. Br J Anesth 2001; 1 (6): 171 -176.

emergencia¹⁸, es la técnica anestésica intratecal la preferida para esta intervención a nivel mundial, por su mayor seguridad, menor incidencia de conversión a anestesia general, mínimo riesgo de toxicidad sistémica, adecuada estabilidad hemodinámica con dosis bajas y rápida recuperación motora¹⁹. Nuestro país no es excepción a esta regla, encontrándose que es la preferida en un 92,6% de las instituciones encuestadas por Restrepo y cols en el año 2003²⁰.

Bajo estas premisas se ha justificado la continua búsqueda de intervenciones que conlleven a optimizar tales técnicas regionales mejorando la calidad del acto anestésico en operación cesárea y disminuyendo la incidencia de efectos indeseables intra y postoperatorios, dentro de los cuales se encuentran la náusea y el vómito²¹. Estos fenómenos se presentan con una incidencia elevada y variable de acuerdo a los diferentes estudios realizados, llegando hasta un 81%, implicando un factor de tensión emocional para la paciente entorpeciendo el acto operatorio y aumentando el riesgo de broncoaspiración²².

¹⁸Bjornestad E, Iversen O E, Raeder J. The impact of the increasing the use of regional anesthesia for emergency caesarean section. Eur J Anesthesiology 2004; 21: 776 – 780.

¹⁹Restrepo C E. Low dose of heavy bupivacaine for caesarean section. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2003; 28: 5 suppl 1:47.

²⁰Restrepo C E, y col. Encuesta nacional de analgesia y anestesia obstétrica: ¿Cómo se trabaja entre nosotros? Rev Col Anest. 2004; 32: 163 – 169.

²¹García M, Meléndez H. Op. Cit. 9-19

²²Lussos SA et al, Op. Cit.: 126-30.

Se ha observado una disminución de la incidencia de náusea y vómito transoperatorio en cesárea relacionada con el uso de opioides intratecales como adyuvantes al anestésico local^{23, 24,25,26,27}. Así mismo diversos estudios con intervenciones farmacológicas tales como metoclopramida, ondansetrón, droperidol, dexametasona, entre otros, evidencian una posible disminución de la incidencia pero sin estar exentos de efectos secundarios.^{28,29,30}

Contar con una opción eficaz que disminuya de modo significativo tal incidencia implicaría una reducción adicional del riesgo descrito, mejorando la comodidad de la paciente y del grupo quirúrgico en el acto operatorio.

4.2 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA NÁUSEA Y VÓMITO INTRAOPERATORIO

La náusea, la arcada y el vómito son molestias frecuentes en el postoperatorio bajo anestesia general y regional pero también en el transoperatorio con ésta última, especialmente en cirugías abdominales y obstétricas. Los tres son la expresión eferente de un mismo reflejo pero

²³Ben-David B et al. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. Reg Anesth Pain Med 2000 May-Jun; 25(3): 235-9.

²⁴Manullang TR, Op. Cit. :1162-6.

²⁵Benhamou, D et al Op. Cit.:609–13

²⁶García M, Meléndez H. Op. Cit. 9-19.

²⁷Meléndez H, Op. Cit. P. 3.

²⁸Lussos SA et al, Op. Cit. 126-30.

²⁹Tzeng JI et al., Op. Cit. p. 865-8.

³⁰Pan P H, Op. Cit. P. 982-6.

pueden aparecer independientemente uno del otro, según la intensidad del estímulo.

La náusea se describe como la sensación desagradable asociada con la conciencia de la necesidad de vomitar. La arcada se define como las contracciones rítmicas y espasmódicas de los músculos respiratorios (diafragma, pared abdominal y torácica) sin la expulsión del contenido gástrico. El vómito es la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca, a raíz de la contracción fuerte y sostenida de los músculos abdominales con descenso del diafragma y relajación del cardias³¹.

A pesar de ser considerada frecuentemente una complicación menor no es despreciable la posibilidad de complicaciones graves asociadas como desequilibrio hidroelectrolítico, tensión y dehiscencia de suturas, sangrado bajo colgajos de piel, y broncoaspiración^{32,33}.

4.3 FISIOLÓGÍA DEL VÓMITO

La secuencia de eventos involucrados en el vómito se pueden agrupar en tres fases: pre-eyectiva, eyectiva y post-eyectiva. La fase pre-eyectiva

³¹Watcha M F., White P F. Postoperative Nausea and Vomiting Its Etiology, Treatment, and Prevention Anesthesiology 77:162-184, 1992.

³²Ibid. P. 1992.

³³Whizar V M, Martínez N, Torres J. Polémicas en anestesia subaracnoidea. Anestesia en México. 2004; 16 (2).

comprende los síntomas prodrómicos como la náusea asociada a síntomas autonómicos como salivación, deglución, palidez y taquicardia. La fase eyectiva comprende la arcada y el vómito. Durante la arcada la glotis y boca permanecen cerradas, hay contracción anular del píloro gástrico y relajación de la porción proximal del estómago, pero no de la porción hiatal del diafragma, por lo que el contenido gástrico oscila entre el estómago y el diafragma. En cuanto la porción hiatal del diafragma se relaja, permite la transmisión de la presión intraabdominal aumentada al tórax. Finalmente este incremento de presión intraabdominal, intragástrica e intratorácica, con la relajación del esfínter esofágico inferior genera un movimiento inverso al peristaltismo normal, y la apertura de la glotis y boca permite la expulsión del contenido gástrico. La fase post-eyección comprenden las respuestas autonómicas y viscerales que regresan el organismo a una etapa de equilibrio con o sin náusea residual.

El control e integración de la emesis está a cargo del centro del vómito a nivel del tallo cerebral. Este centro recibe aferencias de la faringe, tracto gastrointestinal, mediastino, centros corticales altos (centro visual, porción vestibular de VIII PC), y de la zona quimiorreceptora desencadenante en el área postrema. Las eferencias importantes son los nervios frénicos, raquídeos que inervan los músculos abdominales, y los viscerales eferentes para estómago y esófago. La zona quimiorreceptora es activada por

estímulos químicos a través de sangre o de líquido cefalorraquídeo, y la eferencia resultante al centro del vómito desencadena la emesis.

Existe gran variedad de receptores en el área postrema del tallo cerebral donde están el centro del vómito y la zona quimiorreceptora, incluyendo receptores de dopamina, serotonina, histamina, acetilcolina, y opiáceos. Estos posiblemente juegan un papel importante en la transmisión de estímulos al centro del vómito, y se considera que su bloqueo es el mecanismo de acción más importante de los agentes antieméticos más usados, como la metoclopramida (sobre receptores dopaminérgicos y al parecer serotoninérgicos) y ondansetrón (serotoninérgicos).

Respecto a los estímulos capaces de desencadenar el vómito, éstos van desde los emocionales (miedo, depresión, estrés), trastornos orgánicos (dolor hipotensión, cefalea, HTEC), estímulos viscerales abdominales (tracción o inflamación visceral o peritoneal, obstrucción intestinal) hasta los provenientes del laberinto (relacionados con movimiento, otitis media, neoplasias, cambios vasculares).

4.4 MECANISMOS DE NÁUSEA Y VÓMITO EN ANESTESIA REGIONAL

Existen factores precipitantes para los síntomas eméticos en la mujer embarazada sometida a cesárea, como la disminución del tono de músculo liso inducido por la progesterona, la hipomotilidad intestinal y el bajo tono del esfínter esofágico inferior propios de la gestación. En cuanto al mecanismo responsable de la presencia de náusea y vómito intra y postoperatorio específicamente en los pacientes sometidos a anestesia regional, no es posible definir uno sino varios factores que actúan simultáneamente, siendo la importancia relativa de cada uno de ellos aún desconocida³⁴.

El efecto directo emetizante del anestésico local está prácticamente descartado considerando que la náusea y el vómito no son característicos de la toxicidad de estos agentes a nivel de sistema nervioso, como lo corroboró Knudsen en su estudio³⁵. Sin embargo si es factible la acción directa sobre el área quimiorreceptora desencadenante en el tallo de sustancias coadyuvantes cada vez usadas con más frecuencia por difusión rostral a través del líquido cerebroespinal después de su aplicación intratecal, como se ha evidenciado con la morfina, fentanil y neostigmine^{36,37,38}.

³⁴Wartier, D et Al. Op. Cit. P. 530-7

³⁵Knudsen K, Suurkula MB, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N: Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine, and placebo in volunteers. Br J Anaesth 78:507-14, 1997

³⁶Angst MS, Ramaswamy B, Riley ET, Stanski DR: Lumbar epidural morphine in humans and supraspinal analgesia to experimental heat pain. ANESTHESIOLOGY 92:312-24, 2000

³⁷Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ: Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration. Pain 38:253-9, 1989

Otro mecanismo propuesto es la isquemia de tallo cerebral secundaria a la hipotensión asociada a este tipo de anestesia, que parece activar el centro del vómito a nivel medular, efecto que puede ser amortiguado por la administración de oxígeno suplementario³⁹.

De manera similar se ha planteado que debido a la hipotensión se produce isquemia a nivel intestinal con liberación de sustancias emetizantes como la serotonina^{40,41}. Esta asociación de hipotensión, náusea y vómito tanto intra como postoperatorio, parece ser reforzada por trabajos evaluando el uso de efedrina sola o en adición con fenilefrina en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia intratecal que reportan disminución en su incidencia^{42,43,44}, pero también se ha postulado para la efedrina un efecto antiemético intrínseco⁴⁵.

³⁸Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R: Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. ANESTHESIOLOGY 82:331-43, 1995

³⁹Ratra CK, Badola RP, Bhargava KP: A study of factors concerned in emesis during spinal anaesthesia. Br J Anaesth 44:1208-11, 1972

⁴⁰Racke K, Schworer H: Regulation of serotonin release from the intestinal mucosa. Pharmacol Res 23:13-25, 1991

⁴¹Gan TJ, Myxhen MG. Does peroperative gut-mucosa hypoperfusion cause postoperative nausea and vomiting. Lancet 1995; 345:1123-1124.

⁴²Kee WDN, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T: A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 90:1390-5, 2000.

⁴³Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, Mertens E, Adriaensen HA: Prevention of hypotension by a single 5-mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. Anesth Analg 90:324-7, 2000

⁴⁴Hagemann E, Halvorsen A, Holgersen O, Tveit T, Raeder JC: Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand 44:107-11, 2000.

⁴⁵Mercier F et al. Phenylephrine Added to Prophylactic Ephedrine Infusion during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section, Anesthesiology, 2001 Sept; 95 (3): 668-74.

Un efecto vagal incrementado como resultado del bloqueo simpático induce hiperactividad intestinal que puede ser otro mecanismo implicado⁴⁶.

Finalmente, también se ha asociado la presencia de dolor visceral profundo a pesar de obtenerse un adecuado nivel sensitivo, relacionado con la tracción peritoneal con o sin exteriorización uterina^{47,48}. Se ha observado un efecto positivo al adicionar fentanil al anestésico local subaracnoideo, obteniéndose una significativa potenciación analgésica somática y visceral durante el acto operatorio sin incrementar el bloqueo simpático⁴⁹.

4.5 FACTORES DE RIESGO PARA NÁUSEA Y VÓMITO INTRAOPERATORIO

Se han estudiado muchos factores que pueden afectar la aparición de náusea y vómito asociados con la anestesia, pero la información sobre su influencia en el contexto de la anestesia regional, y más aún en el intraoperatorio es escasa. Estos factores pueden ser inherentes al paciente, al tipo de cirugía, a la técnica anestésica (incluyendo premedicación y sedación intraoperatoria) y al manejo postquirúrgico^{50,51}.

⁴⁶Liu SS, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. ANESTHESIOLOGY 82:1474-506, 1995

⁴⁷Alahuhta S et al. Op. Cit. P. 95-8.

⁴⁸Manullang TR, Op. Cit. P. 1162-6.

⁴⁹Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. Reg Anesth 1999; 24:255-63.

⁵⁰Wartier, D et Al. Op. Cit. P. 530-7

⁵¹Watcha M F., Op. Cit. P. 162-184, 1992.

En lo relativo a los factores relacionados con el paciente se ha visto mas incidencia en paciente pediátrico, adulto joven y en mujeres en ambos tipos de anestesia (regional y general). Sin embargo otros factores como obesidad, antecedentes de NVPO, ausencia de tabaquismo, trastornos de la motilidad gastrointestinal, etc., no se han evaluado bien en pacientes bajo anestesia general.

En los factores relacionados con la anestesia, poca información existe respecto al tipo de premedicación, siendo más la disponible respecto al uso de sedación intraoperatoria. También se ha evaluado la hidratación del paciente, pero no se ha establecido correlación entre el aporte de líquidos endovenosos en el transoperatorio bajo anestesia intratecal y la aparición de náusea intraoperatoria mientras no ocurra hipotensión⁵².

Respecto a la influencia de la sedación intraoperatoria, los agentes más usados durante al anestesia regional son el propofol y el midazolam, sin embargo éste último goza de más popularidad dada la ausencia de dolor durante su administración endovenosa, su amnesia intraoperatoria más efectiva y efecto ansiolítico. Además estudios en poblaciones de riesgo como pacientes pediátricos sometidos a cirugía de estrabismo o tonsilectomía han

⁵²Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. ANESTHESIOLOGY 76:909-16, 1992.

reportado que el uso de midazolam disminuye la incidencia de NVPO^{53,54}. El propofol ha mostrado relativa ventaja en la aplicación como sedación para anestesia regional respecto al midazolam por su farmacocinética que favorece una más pronta recuperación de la función cognitiva, con menor sedación, amnesia y confusión postoperatoria pero sin variación significativa en el tiempo de dar de alta al paciente^{55 36}. Sin embargo no se ha evaluado específicamente el efecto de ninguno de estos dos fármacos sobre la náusea y vómito intra o postoperatorio en anestesia regional, y menos aún en gestantes. Al respecto existe la tendencia a evitar la sedación en esta población dados los cambios fisiológicos en la materna que de por si predispondrían a la presencia de regurgitación, pero su uso en la madre recién desembarazada no está contraindicado, siendo una alternativa válida en las guías de anestesia obstétrica de la ASA para condiciones como la extracción de placenta retenida, con la pertinente titulación⁵⁶. Además es una práctica frecuente el uso de opioides endovenosos en la analgesia obstétrica⁵⁷. Por otro lado ya se han realizado estudios en mujeres sometidas a cesárea electiva con anestesia intratecal administrando sedación con propofol bolo e infusión iniciado una vez clampeado el cordón umbilical, con

⁵³Splinter W, Noel LP, Roberts D, Rhine E, Bonn G, Clarke W: Antiemetic prophylaxis for strabismus surgery. Can J Ophthalmol 19:224-6, 1994.

⁵⁴Splinter WM, Max Neill HB, Menard EA, Rhine EJ, Robers DJ, Gould MH: Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. Can J Anaesth 42:201-3, 1995

⁵⁵White PF, Negus JB: Sedative infusions during local and regional anaesthesia: A comparison of midazolam and propofol. J Clin Anesth 3:32-9, 1991.

⁵⁶Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia. Anesthesiology Vol 90 • Number 2 • February 1999.

⁵⁷Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: A systematic review. American Journal of Obstetrics and Gynecology 186 (5) May 2002.

resultados que sugieren su seguridad, simplicidad, buen nivel de satisfacción, y baja incidencia de náusea y vómito intraoperatorio⁵⁸.

Entre los factores postoperatorios asociados a NVPO y que obviamente no influirán en la presencia de náusea y vómito intraoperatorio, están el dolor, la movilización y el reinicio de la ingesta oral, siendo también desconocido su impacto en el marco de la anestesia regional.

En general todos los factores antes descritos requieren estudios adecuados para definir su contribución en la presencia de náusea y vómito durante la cesárea bajo anestesia regional. Los resultados antes mencionados no pueden extrapolarse a este contexto.

4.6 INTERVENCIONES PARA DISMINUIR LA NÁUSEA Y VÓMITO INTRAOPERATORIO EN CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA

Muchas han sido las intervenciones estudiadas para la disminución de la incidencia de la náusea y vómito intraoperatorio en cesárea, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Entre las no farmacológicas se menciona la acupresión como una medida efectiva para disminuir su

⁵⁸Wang YP, Cheng YJ, Fan SZ, Liu CC, Shih RL. Conscious sedation by low dose propofol infusion during spinal anesthesia for cesarean section. Acta Anaesthesiol Sin. 1996 Sep;34(3):117-21.

incidencia en cesarea bajo anestesia espinal, comparada con metoclopramida⁵⁹.

Como opciones farmacológicas se ha evaluado la metoclopramida 10 mg EV previo a la inducción de la anestesia subaracnoidea en cesáreas, reportándose por Lussos una marcada disminución de la emesis (de 81% a 14%) tanto previa como post extracción del producto⁶⁰.

La comparación de la administración de granisetron en dosis de 3 mg, solo y asociado a 8 mg de dexametasona, mostró mayor efectividad de la asociación (98% vs 83%) para prevenir la náusea y vómito intra y postoperatorio⁶¹. En otro ensayo clinico controlado se evaluaron diferentes dosis de granisetron para uso profiláctico hallando como mínima la de 40 mcg/kg para tal fin⁶². Por otro lado se han realizado ensayos con ondansetron 4 y 8 mg EV reduciendo la frecuencia e intensidad de náusea y vómito en cesárea bajo anestesia intratecal^{63,64}.

⁵⁹Stein, Deborah J., MD; Birnbach, David J., MD; Danzer, Brett I., MD; Kuroda, Maxine M., MPH; Grunebaum, Amos, MD; Thys, Daniel M., MD , Acupressure Versus Intravenous Metoclopramide to Prevent Nausea and Vomiting During Spinal Anesthesia for Cesarean Section .Anesth Analg 1997; 84:342–5.

⁶⁰Lussos SA et al, Op. Cit. P. 126-30.

⁶¹Fujii, Yoshitaka, MD; Saitoh, Yuhji, MD; Tanaka, Hiroyoshi, MD; Toyooka, Hidenori, MD, Granisetron/Dexamethasone Combination for Reducing Nausea and Vomiting During and After Spinal Anesthesia for Cesarean Section, Anesth Analg 1999; 88:1346–50.

⁶²Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron prevents nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand. 1998 Mar;42(3):312-5.

⁶³Abouleish El, Rashid S, Haque S, Giezantanner A, Joynton P, Chuang AZ. Ondansetron versus placebo for the control of nausea and vomiting during Caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia 1999 May;54(5):479-82.

⁶⁴Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. J Clin Anesth. 2002 May;14(3):183-6.

Cuando se compararon varias de estas intervenciones, aplicando granisetron, droperidol o metoclopramida vs placebo, todos disminuyeron la emesis intraoperatoria siendo mejor la respuesta con granisetron que así mismo fue el único que también la disminuyó en el postoperatorio⁶⁵.

También se ha descrito el efecto del glicopirrolato 200 mcg EV administrado inmediatamente tras la inducción de la anestesia subaracnoidea para cesárea, disminuyendo la incidencia y severidad de náusea⁶⁶, aunque sin estar exento de efectos secundarios molestos como la sequedad oral⁶⁷.

El uso de vasopresores como la efedrina solo o combinada con fenilefrina se ha asociado a menor incidencia también de náusea y vómito en esta población, pero tales estudios no fueron diseñados para evaluar primariamente este efecto sino el hemodinámico^{68,69,70,7148}, y no en todos los

⁶⁵Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Prevention of nausea and vomiting with granisetron, droperidol and metoclopramide during and after spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Sep;42(8):921-5.

⁶⁶Ure D, James KS, McNeill M, Booth JV. Glycopyrrolate reduces nausea during spinal anaesthesia for caesarean section without affecting neonatal outcome. *Br J Anaesth*. 1999 Feb;82(2):277-9.

⁶⁷Marples, I. L.; Wrench, I.; Ure, D. S.; James, K. S.; McNeill, M. J. Glycopyrrolate reduces nausea but is dry mouth acceptable?. *Br. J. Anaesth*. 1999; 83:537.

⁶⁸Kee WDN, Op. Cit. P. 1390-5, 2000.

⁶⁹Vercauteren MP, Op. Cit. P. 324-7, 2000

⁷⁰Mercier F et al. Phenylephrine Added to Prophylactic Ephedrine Infusion during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section, *Anesthesiology*, 2001 Sept; 95 (3): 668-74.

⁷¹Turkoz A, Tugal T, Gokdeniz R, Toprak HI, Ersoy O. Effectiveness of intravenous ephedrine infusion during spinal anaesthesia for caesarean section based on maternal hypotension, neonatal acid-base status and lactate levels. *Anaesth Intensive Care*. 2002 Jun;30(3):316-20.

trabajos ha sido significativa la diferencia a este respecto a pesar del consistente hecho de disminuir la incidencia de hipotensión⁷².

En cuanto al uso de sedantes, otro ensayo clínico con dosis subhipnóticas de propofol (1 mg/kg/hr) vs placebo tras clampear el cordón umbilical reporta una disminución de la incidencia de estos síntomas eméticos en el intraoperatorio, sin aparentes efectos adversos pero ameritando el uso de lidocaína EV previa para evitar el dolor a la aplicación de este fármaco y facilitar el enmascaramiento⁷³. No parece haber estudios específicamente respecto al uso de midazolam endovenoso en parturienta sometida a cesárea bajo anestesia intratecal, a pesar de los reportes previamente mencionados acerca de su posible efecto benéfico en profilaxis de NVPO en otras poblaciones de riesgo. En cambio si se ha descrito su aplicación intratecal mostrando efecto analgésico postoperatorio clínicamente evidente, pero han sido variables los resultados respecto a beneficio en disminución de náusea y vómito^{74,75}.

⁷²Loughrey JP, Walsh F, Gardiner J. Prophylactic intravenous bolus ephedrine for elective Caesarean section under spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Jan;19(1):63-8.

⁷³Numazaki M, Fujii Y. Subhypnotic dose of propofol for the prevention of nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. 2000 Jun;28(3):262-5.

⁷⁴Valentine JM, Lyons G, Bellamy MC. The effect of intrathecal midazolam on post-operative pain. *Eur J Anaesthesiol*. 1996 Nov;13(6):589-93.

⁷⁵Sen A, Rudra A, Sarkar SK, Biswas B. Intrathecal midazolam for postoperative pain relief in caesarean section delivery. *J Indian Med Assoc*. 2001 Dec;99(12):683-4, 686.

Definitivamente de todas las intervenciones tendientes a disminuir la incidencia de síndrome emético en la gestante bajo anestesia regional para cesárea, la que mayor efectividad ha demostrado es el uso de opioides sintéticos intratecales como adyuvantes al anestésico local, siendo el más usado el fentanil^{76,77,78,79,80,81,82}. En nuestra institución se ha evaluado esta asociación, con resultados muy acordes a los de la literatura mundial, llegando a una muy importante disminución de náusea intraoperatoria de un 23% a un 7,4%⁸³. Un posterior estudio con bajas dosis de Bupivacaína más fentanil intratecal, también informó una disminución de náusea intraoperatoria con un RR de 0,48 usando 15 mcg de fentanil, y de 0,29 con 25 mcg, respecto al grupo control sin el opioide subaracnoideo, no hallando diferencias significativas en la incidencia de vómito⁸⁴.

4.7 SEDACIÓN Y ANALGESIA EN LA GESTANTE EN TRABAJO DE PARTO O DURANTE CESÁREA

Como se ha indicado antes, en la paciente embarazada existe la tendencia a no usar sedación por el temor a incrementar el riesgo de complicaciones

⁷⁶Ben-David B et al. Op. Cit. P. 235-9.

⁷⁷Manullang TR, Op. Cit. P. 1162-6.

⁷⁸Benhamou, D et al Op. Cit. P. :609–13

⁷⁹García M, Op. Cit. P. 9-19.

⁸⁰Meléndez H, Op. Cit. P. 33.

⁸¹Dahlgren G et Al, Intrathecal Sufentanil, Fentanyl, or Placebo Added to Bupivacaine for Cesarean Section. *Anesth Analg* 1997; 85:1288–93.

⁸²Obara M, Sawamura S, Satoh Y, Chinzei M, Sekiyama H, Tamai H, Yamamoto H, Hanaoka K. The effect of intrathecal fentanyl added to hyperbaric bupivacaine for caesarean section. *Masui*. 2003 Apr;52(4):378-82.

⁸³García M, Op. Cit. P. 9-19.

⁸⁴Meléndez H, Op. Cit. 33.

respiratorias al disminuir los reflejos protectores en un individuo de por sí en desventaja dados los cambios fisiológicos propios de la gestación. Sin embargo las guías de anestesia obstétrica de la A.S.A. la plantean como alternativa en madres recién desembarazadas para manejo de situaciones como la retención placentaria, con las pertinentes precauciones y titulación⁸⁵. Además se han utilizado benzodiacepinas como el midazolam en el manejo de la analgesia para trabajo de parto para promover sedación o ansiólisis e incluso durante la operación cesárea como adyuvante a dosis de 0,075 mg/kg posterior a la extracción del producto⁸⁶, siendo la mayor preocupación sus efectos a nivel neonatal, y poco se ha descrito de complicaciones serias en la materna. Incluso se ha indicado su uso a bajas dosis (1 mg EV) para manejo o prevención de episodios de reacciones vasovagales tras colocar la anestesia regional subaracnoidea en maternas para cesarea⁸⁷.

Así mismo el fentanil es muy usado para analgesia en trabajo de parto en varios esquemas posibles, con resultados adecuados y buena seguridad, constituyendo una alternativa muy útil para pacientes con contraindicaciones

⁸⁵Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia. *Anesthesiology* Vol 90 • Number 2 • February 1999.

⁸⁶Kanto J, Aaltonen L, Erkkola R et al: Pharmacokinetics and sedative effect of midazolam in connection with caesarean section performed under epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 28:116, 1984.

⁸⁷Burke, D.; Wildsmith, J. A. W.; Meek, T. Severe vasovagal attack during regional anaesthesia for Caesarean section. Correspondence. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84:824-825.

para la analgesia peridural. Se describe su uso en bolos de 25-50 mcg⁸⁸, o en infusión con PCA⁸⁹.

Así pues es claro que el uso de estos fármacos en la paciente sometida a cesárea, especialmente tras la extracción del recién nacido, no tiene contraindicación si se realiza en forma titulada o con dosis adecuadas.

⁸⁸ Anesthesia, Miller R D. 5a Ed. 2000. Capítulo 57.

⁸⁹ Saunders T, Glass P. A Trial of Labor For Remifentanil. Anesth Analg 2002; 94(4): 771-774.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Con el fin de evaluar si es eficaz la aplicación de fentanyl y midazolam endovenosos antes de la limpieza peritoneal, para disminuir la incidencia de náusea y vómito intraoperatorio en cesárea, realizada bajo anestesia subaracnoidea, se diseñó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, triplemente enmascarado y multicéntrico.

Se determinaron dos grupos: Un grupo control al cual se le administró solución salina EV a manera de placebo, y un grupo objeto de intervención, al cual se le administró 50 mcg de fentanil y 1 mg de midazolam. (Ver tabla 1).

Los medicamentos usados están aprobados por la FDA e INVIMA, y la dosis se estandariza para los dos grupos (10 mg de bupivacaina pesada al 0,5% y fentanyl 25 mcg).

El enmascaramiento se manejó de la siguiente manera: quien colocó la anestesia fué el encargado de aplicar la solución salina o la mezcla de

midazolam-fentanil EV, envasados previamente por otra persona diferente por lo cual estuvo enmascarado el anestesiólogo sobre la intervención o no en el paciente al momento de registrar los datos pertinentes en el record anestésico. Los pacientes también estuvieron enmascarados acerca de la intervención recibida o no. Igualmente quien realizó el análisis estadístico de la información estuvo enmascarado al respecto. Se diseñó un instrumento de recolección de datos, con el fin de cumplir este objetivo. (Ver anexo A).

Tabla 1. Grupos de estudio

	Grupo Intervención	Grupo Control
Mezcla EV	Midazolam 1 mg + fentanil 50 mcg (2 cc)	Solución Salina Normal (2 cc)

5.2 POBLACIÓN BLANCO

Pacientes del Hospital Universitario de Santander o de una Clínica Particular de Bogotá, cuya terminación de embarazo a criterio del médico tratante fue llevada a cabo por operación cesárea electiva o urgente.

5.3 PACIENTES ELEGIBLES

Pacientes de la población blanco que fueron intervenidas bajo anestesia regional subaracnoidea.

5.3.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes ASA I, II ó III para cesárea urgente o electiva, estables hemodinámicamente.
2. Pacientes mayores de 16 años que aceptaron ingresar al estudio.
3. Ausencia de contraindicación para anestesia Regional.
4. Sin antecedentes de alergias a anestésicos locales.

5.3.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes a quienes se les realizara simultáneamente otro acto quirúrgico.
2. Pacientes sometidas a analgesia regional o sistémica previamente.

5.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Dado que no existen en la literatura ensayos clínicos controlados sobre este tipo de intervención el cálculo del tamaño muestral se realizó en base a un estudio piloto y datos del ensayo clínico controlado sobre dolor intraoperatorio en cesárea⁹⁰ en los cuales se encontró una incidencia de náuseas, vómito y dolor visceral de un 16% cuando no se usan opioides y disminución al 7% con su uso (estudio piloto) con un Riesgo relativo de 0.4 y utilizando la formula de Fleiss⁹¹ con un $\alpha=0.05$ y un $\beta=0.80$ se requerían 188 pacientes por grupo para un total de 376 pacientes, muestra que se ajusto un 10% por posibles pérdidas.

5.5 ALEATORIZACIÓN Y TÉCNICA ANESTÉSICA

Una vez identificadas las pacientes elegibles y que cumplieron con los criterios de inclusión, se asignaron a los diferentes grupos (solución salina normal EV vs mezcla de midazolam-fentanil EV), con base en una tabla de aleatorización generada por computador; la secuencia se realizó antes del inicio de recolección de los pacientes y se hizo en bloques de cuatro, con el fin de buscar homegenidad en el tamaño de los grupos (Anexo B).

⁹⁰Meléndez H, Op. Cit. P. 33.

⁹¹Fleiss Joseph L. Statistical methods for rates y proportions 2da. Ed. Cap. 2 33-49

Todos los pacientes participantes en el estudio se manejaron en forma estandarizada así:

- Las pacientes se canalizaron con catéter N° 16.
- Se realizó prehidratación con 1500 CC de lactato de Ringer, 20 minutos antes de la punción subaracnoidea.
- El monitoreo hemodinámico usado fue el estándar recomendado por el ASA, mas sonda vesical.
- Inicialmente la punción se realizó a nivel del espacio L3 - L4, si fue fallida se procedió a realizar nuevo intento en L2-L3.
- Se utilizó para la punción subaracnoidea aguja tipo quincke No 25, 26 ó 27 G.
- El bisel de la aguja se introdujo en sentido paralelo a las fibras de la duramadre y una vez en el espacio subaracnoideo, se aplicó la masa anestésica con el bisel en dirección cefálico.
- La dosis subaracnoidea constó de 10 mg de bupivacaina pesada al 0.5% (Bupirof Ropshon T.) más 25 mcg de fentanyl.
- Una vez realizada la punción la paciente se colocó en decúbito supino más cojín de Kennedy en cadera derecha para disminuir la posibilidad de compresión aorto-cava.
- Se determinó el nivel anestésico con una torunda empapada en alcohol a 5 minutos post-punción.

- La asignación al grupo respectivo se realizó acorde a la aleatorización previamente descrita, y la mezcla respectiva fue aplicada por parte del anestesiólogo después de la extracción fetal y tres minutos antes de realizar la manipulación peritoneal.
- El anestesiólogo a cargo fue autónomo en la conducción del acto anestésico con el objeto de compensar los problemas hemodinámicos y/o respiratorios a que hubo lugar. Todos los medicamentos utilizados y su dosificación quedaron debidamente tabulados en la base de datos y hoja de record.
- La analgesia postoperatoria se manejó con dipirona 50 mg /kg C/ 6 horas mas Diclofenac 75 mg IM C/ 12 horas y se inició al final de la cirugía.
- Se tabuló la presencia de náusea o vómito al momento y posterior a la manipulación peritoneal y hasta el ingreso de la paciente a recuperación.
- Se registró la presencia de otros síntomas y signos intraoperatorios como hipotensión, bradicardia, dolor, prurito, dificultad respiratoria, temblor, discomfort, bostezo e hipoxemia.
- Una vez finalizado el acto anestésico y cerrado el record respectivo, se procedió a registrar el grupo en el cual quedó asignada la paciente y la dosis respectiva de medicamentos si los recibió.
- Se dio por terminada la participación de la paciente en el estudio una vez fue llevada a recuperación.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.6.1 Variable resultado

Náusea intraoperatoria, definida como sensación desagradable asociada con la conciencia de la necesidad de vomitar, desencadenada por la manipulación peritoneal.

Vómito intraoperatorio, definido como la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca, también desencadenado por la manipulación peritoneal.

5.6.2 Variables explicatorias. Aplicación o no de midazolam y fentanil endovenoso como coadyuvantes, definida en los dos grupos de estudio.

5.6.3 Variables independientes. Estas variables se tabularon en el instrumento de recolección de datos (ver anexo).

- Edad: se registró la edad en años cumplidos según datos obtenidos de la historia clínica o el interrogatorio.
- Peso: se registró el peso en kilogramos.

- ASA: Clasificación del estado físico de la paciente, acorde con la escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos.
- Edad gestacional: definida como el número de semanas desde la concepción.
- Diagnóstico: se registró el diagnóstico referida en la boleta quirúrgica.
- Escolaridad: Clasificación del nivel de preparación académica, primario, secundario, superior.
- Nivel de entrenamiento del anestesiólogo: Residentes de primero, segundo, tercer año, y anestesiólogo.
- Tiempo quirúrgico: tiempo transcurrido entre el inicio de la incisión y el final de la cirugía.
- Nivel anestésico: definida como el nivel de pérdida de sensibilidad (medido con torunda empapada en alcohol), obtenido 15 minutos posterior a la aplicación de la anestesia subaracnoidea.
- Hipotensión: un único registro de tensión arterial sistólico inferior a 90 mm Hg., o una disminución mayor al 30% de la tensión arterial media con respecto a la tensión en estado basal.
- Bradicardia: frecuencia cardiaca menor a 50 l.p.m.
- Cantidad de líquidos endovenosos administrados: cuantificación exacta de la cantidad de cristaloides administrados durante el procedimiento quirúrgico. Lo anterior incluye los líquidos de carga.

- Cuantificación del sangrado: se refiere a las pérdidas sanguíneas referidas por el cirujano al término de la cirugía.
- Hipoxemia: definida como presencia de $\text{SaO}_2 < 92\%$
- Apgar del RN: valorado al minuto y a los 5 minutos.
- Presencia de dolor intraoperatorio, referido por la paciente.
- Grado de sedación máximo observado, definido según la escala de Ramsey.
- Se tabularon además algunos hallazgos relevantes durante el transoperatorio como presencia de prurito, hipotensión y discomfort, definido este último como una sensación molesta difícil de precisar no asociada a hipotensión u otro signo semiológico listado. Así mismo se registró si se realizó o no luxación uterina y si hubo necesidad de usar fármacos adyuvantes (analgésicos, metoclopramida, etc.), vasopresores y/o atropina.

5.6.4 Variables Continuas. Su descripción se realizó mediante el uso de medidas de resumen, de tendencia central, específicamente el promedio y la mediana, y medidas de dispersión, específicamente su varianza y desviación estándar.

5.6.5 Variables Ordinales. Estas variables fueron descritas en términos de porcentajes generales y por cada categoría.

5.6.6 Variables Nominales. Se describieron en términos de proporciones generales o porcentajes por cada categoría.

5.6.7 Variables Categóricas. Se describieron en términos de porcentajes totales y en cada categoría.

5.6.8 Edición y resumen de variables. Se revisó la distribución de cada variable y se hizo una descripción de la misma. Las variables numéricas, continuas y discretas, se resumieron en tablas de frecuencias. Las variables ordinales y nominales se resumieron mediante la presentación de tablas de frecuencia, tablas de contingencia (cuando exploremos variables con dos o mas características) y diagramas de barras.

5.6.9 Procesamiento y análisis de la información. Se realizó una base de datos en Access 2000 con la codificación necesaria para poderse exportar a stata 8.0. Se validaron los datos.

Las características clínicas de las pacientes son descritas usando medias y proporciones y su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%). Después de verificar la distribución normal, el análisis de datos fue realizado mediante el test exacto de Fischer y el test de la F con su significancia al 0.05 se usó para evaluar las diferencias entre las variables continuas y

dicotomicas respectivamente. El RR de náusea y/o vómito y de efectos secundarios fue estimado para cada grupo de tratamiento. El RR y IC 95% fueron usados para medir la eficacia de la intervención comparada con el grupo control. Se realizó análisis univariado, bivariado y, por ultimo se realizo regresión logística, esta ultima con el fin de evaluar los efectos independientes de los posibles factores de riesgo clínicos para la presencia de Náuseas, Vómito o juntos simultáneamente, un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo^{92,93,94}, seguidamente se realizó bondad de ajuste del modelo final. Todo el análisis se hizo bajo el principio de intención de tratamiento y se realizó con el paquete estadístico stata 8.0.

⁹²Greenland S. Introduction to Regression Modeling en Modern Epidemiology. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.21, Págs.401-432

⁹³Rothman K, Greenland S. Precision and Validity of studies, en Modern Epidemiology. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.8, Págs.119-133

⁹⁴Greenland S. Basic Methods for Sensitivity Analysis and External Adjustment, en Modern Epidemiology. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.19, Págs.344-346.

6. ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente ensayo se realizó acorde a las normas de buena práctica clínica y principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidas en la última revisión de la declaración de Helsinki en 1964 y revisada por la 52^a. Asamblea general en Edimburgo, Escocia en el año 2000⁹⁵, y a la resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de nuestro país, que define las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y sus especificaciones pertinentes a la investigación en mujeres embarazadas (capítulo IV). Para tal efecto se elaboró un formato de consentimiento legítimamente informado según las normas del ministerio de salud de Colombia. (Ver anexo C3).

⁹⁵Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones en seres humanos. Enmendada por la 52^a. Asamblea general Edimburgo Escocia Octubre 2000.

7. COSTOS

Papelería	120,000
Epidemiólogo	1.500.000
Medicamentos	1.400,000
Personal, Digitador	1.000.000
Bibliografía	1.000.000
Total	5.020.000

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2. Cronograma de actividades

	SEGUNDO SEMESTRE 2004	PRIMER SEMESTRE 2005	SEGUNDO SEMESTRE 2005	ENERO – FEBRERO 2006
Planteamiento pregunta de investigación.				
Revisión bibliográfica.				
Entrega de anteproyecto.				
Diseno de instrumento de investigación				
Entrega de proyecto al DIF				
Recoleccion de pacientes				
Tabulacion de datos				
Análisis resultados. Sustentación.				

9. RESULTADOS

Del total de la muestra calculada se recolectaron 385 pacientes, no hubo pérdidas ni censuras. Los grupos quedaron distribuidos de la siguiente manera: Grupo Control (1) = **197**, Grupo Intervenido (2) = **188** pacientes. Solo se presentaron diferencias significativas en el nivel alcanzado, las demás características básicas no presentaron diferencias significativas. La edad presento un promedio fue de 25 años y el peso promedio fue de 68 kilos. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Características de los pacientes por grupos de tratamiento

	Grupo		
Variables	Control N= 197	Intervenido N = 188	Significancia
Edad (años)	25.40	25.03	0.30
Peso (Kg.)	68	68.4	0.296
ASA 1	47.72% (94)	51.6% (97)	0.447
ASA 2	40.61% (80)	35.11% (66)	0.266
ASA 3	11.68% (23)	13.30% (25)	0.63
Nivel T2-T4*	53.81% (106)	38.30% (72)	0.002
R. Anestesia**	63.83% (120)	64.47%(127)	0.896
HUS^	64.97%(128)	70.21%(132)	0.273
Pomeroy	8.63% (17)	7.98% (15)	0.817

Los datos se expresan como medias (edad-Peso) y proporciones % (No de pacientes).

*Comparado con Nivel T5-T7

**Comparado con Anestesiólogo titulado.

^Comparado con Clínica Particular

La incidencia global de Náuseas (N), Vómito (V) y las dos (NV) fueron 7.11% vs. 3.19% $p=0.093$, 3.04% vs. 1.59% $p=0.356$, y 3.05% vs. 1.60% $p=0.356$ en el grupo control e intervenido respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos. Observamos que todos aquellos pacientes que presentaron vómito también se hicieron presentes las náuseas y no ocurrió lo contrario. Ver Tablas No 4, 5 y 6.

Tabla 4. Riesgos absolutos y relativos de Náuseas por grupos.

Náuseas	Riesgo Absoluto %	Riesgo Relativo (95% IC)	P Valor
Grupo Control	7.11	2.23 (0.87-5.67)	0.093
Grupo Intervenido	3.19	1	

Tabla 5. Riesgos absolutos y relativos de Vómito por grupos.

Vómito	Riesgo Absoluto %	Riesgo Relativo (95% IC)	P Valor
Grupo Control	3.04	1.91 (0.48-7.52)	0.356
Grupo Intervenido	1.59	1	

El análisis de regresión logística binomial con las variables anteriores buscando un modelo predictor no evidenció ninguna variable significativa (ver discusión).

Tabla 6. Riesgos absolutos y relativos de Náuseas y Vómito simultaneo por grupos

Náuseas y Vómito	Riesgo Absoluto %	Riesgo Relativo (95% IC)	P Valor
Grupo Intervenido	1.60 (0.0021- 0.0340)	1	
Grupo Control	3.05 (0.0062 - 0.0546)	1.91 (0.48-7.52)	0.356

Eventos Adversos: La sedación evaluada según escala de Ramsey, mostró un mayor RA y RR en el grupo intervenido 55.31% vs. 17.76% y RR de 3.11 (2.24 –4.31 p=0000) Ver Tabla 7. No se presentaron diferencias significativas respecto a eventos adversos como hipotensión, bradicardia, dolor intraoperatorio, prurito, temblor, disconfort, desaturación (SaO2 <92%), uso de vasopresores, atropina, opioides suplementarios. Solo el uso de midazolam y metoclopramida IV mostró diferencias significativas. Como era de esperar, no se presentaron efectos deletéreos en la evaluación del RN según escala de Apgar. Ver Tabla 8.

Tabla 7. Riesgos Absolutos y Relativos para sedación según grupos de tratamiento en pacientes sometidas a cesárea

	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo	P
Ramsey > II	%	(95% IC)	Valor
Grupo Control	17.76	1	
Grupo Intervenido	55.31	3.11 (2.24 –4.31)	0.000

Tabla 8. Riesgos relativos de eventos adversos según grupos de tratamiento

	Riesgos Absolutos %		
	Control	Intervenido	Valor P
Hipotensión	26.40	27.66	0.780
Nauseas+Vomito*	17.85	19.15	0.744
Bradicardia	12.7	18.1	0.142
Bostezo	0	10	0.166
Vasopresores	15.42	13.7	0.632
Atropina	10.66	14.89	0.213
Midazolam**	3.04	0	0.016
Fentanyl **	15.2	10.6	0.691
Plasil IV	11.67	2.6	0.001
Dolor IOP	5.58	3.7	0.387
Temblor	11.16	11.17	0.999
Disconfort	2.53	3.19	0.700

*No relacionados con la tracción o limpieza del peritoneo

**Adicional al protocolo. IOP=Intraoperatorio

10. CONCLUSIONES

No se hallaron diferencias significativas en la incidencia de náusea y vómito post-manipulación peritoneal en las pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea con el uso o no de la mezcla de fentanil y midazolam endovenosos antes de dicha manipulación.

No hubo diferencia significativa en la presencia de dolor intraoperatorio secundario a manipulación peritoneal entre los dos grupos.

Si se observaron diferencias en el grado de sedación, con mayor incidencia en el grupo de la intervención (RR 3,11, IC95 2,24 – 4,31; $p = 0,000$), considerando niveles de Ramsey mayor de II.

Respecto a la estabilidad hemodinámica, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de hipotensión o bradicardia, así como en la necesidad de uso de vasopresores o de atropina entre ambos grupos.

En cuanto a la presencia de hipoxemia, considerada como $SAO_2 < 92\%$, tampoco se hallaron diferencias significativas en la incidencia entre ambos grupos.

En lo referente a la evaluación del recién nacido, mediante la determinación del Apgar al minuto y a los 5 minutos, no se apreciaron diferencias entre el grupo intervenido y el control.

Los otros efectos secundarios de la técnica anestésica subaracnoidea también analizados en los dos grupos, tales como el temblor y el escalofrío tampoco mostraron diferencias significativas.

11. DISCUSIÓN

A la fecha no hay estudios orientados a evaluar la efectividad de la administración de fentanil y midazolam para reducir la incidencia de náusea y vómito post manipulación peritoneal en maternas sometidas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea.

La incidencia de náusea y vómito intraoperatorio en esta población de maternas se ha reportado hasta de un 81%⁹⁶, disminuyendo en forma significativa con el uso de fentanil intratecal^{97, 98,99,100,101,102,103,104}. Este hecho ha sido corroborado en nuestro medio hallando resultados similares a los publicados a nivel mundial, con disminución de la incidencia de 23% a 7,4% de la náusea intraoperatoria¹⁰⁵, y con un RR de 0,29 con 25 mcg de fentanil subaracnoideo¹⁰⁶, sin encontrar diferencias en la incidencia de vómito. Estos datos sin embargo hacen referencia a la incidencia de náusea y vómito global, sin especificar el posible estímulo desencadenante, mientras

⁹⁶Lussos SA et al, Op. Cit. P. 126-30.

⁹⁷Ben-David B et al. Op. Cit. P. 235-9.

⁹⁸Manullang TR, Op. Cit. P. 1162-6.

⁹⁹Benhamou, D et al Op. Cit. P. 609-13

¹⁰⁰García M, Meléndez H. Op. Cit. P. 9-19.

¹⁰¹Meléndez H, Op. Cit. P. 33

¹⁰²Meléndez H, Gamarra G, Fernández C, Dulcey R. Op. Cit. P. 33

¹⁰³Dahlgren G et Al, Op. Cit. P. 1288-93.

¹⁰⁴Obara M, Op. Cit. P. 378-82.

¹⁰⁵García M, Meléndez H. Op. Cit. P. 9-19.

¹⁰⁶Meléndez H, Gamarra G, Fernández C, Dulcey R. Op. Cit. P. 33.

que en nuestro estudio se enfatiza en los asociados a la limpieza peritoneal como expresión de dolor visceral a pesar de un adecuado nivel sensitivo.

Un aspecto a considerar sobre la falta de efectividad de la intervención es que sea atribuible al tamaño de la muestra, ya que para lograr significancia estadística con los resultados actuales se necesitaría una población de 3660 pacientes (1880 por grupo). Existen muchos factores que pueden incidir aquí, como la cantidad de líquido amniótico, presencia de sangre en cavidad, cirugías previas, intensidad del estímulo quirúrgico, y el manejo de los tejidos por el cirujano, variables que se escapan del control del anestesiólogo. Otro factor es el tiempo transcurrido desde la aplicación de la mezcla benzodiacepina – opioide i.v. hasta la limpieza del peritoneo, que a pesar de la estandarización puede variar de acuerdo al cirujano, pudiendo ser inferior al lapso requerido para lograr unos adecuados niveles plasmáticos.

Una variable que sí mostró diferencias significativas fue el grado de sedación, siendo mayor su incidencia en el grupo de la intervención, con un RR de 3,11 (IC95 2,24 – 4,31, $p= 0,000$). Es importante aclarar que estos niveles de sedación hallados pueden estar no solo relacionados con el uso de las drogas protocolizados intraoperatoriamente, sino también con el uso previo del opioide intratecal. Existen referencias de uso de fentanil i.v. en maternas para dolor en trabajo de parto (sin asociarlo a midazolam), con evidencia de

mayor sedación, pero sin afectar los resultados neonatales¹⁰⁷. A su vez otro estudio con fentanil endovenoso en maternas llevadas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea no mostró efectos relevantes sobre el nivel de sedación ni sobre el recién nacido¹⁰⁸. En todo caso resulta importante considerar el mayor riesgo de sedación dado que no resulta aconsejable tener una paciente con niveles mayores de Ramsey II bajo anestesia regional sobretodo si se trata de una materna.

Otra diferencia significativa se observó en la aplicación de metoclopramida IV, siendo mayor en el grupo control que en el intervenido (RA 11,67% vs 2,6% respectivamente), con un RR de 4,39 y p 0,01. Si bien se ha reportado una disminución en la incidencia de náusea y vómito IOP en esta población de maternas con el uso de metoclopramida EV, los estudios principalmente se han realizado aplicándolo previo a la inducción de la anestesia subaracnoidea, y su efectividad no supera la del fentanil intratecal. Además no está exento de efectos secundarios como ansiedad, agitación, distonía, e incluso posible riesgo de arritmias. Su uso no es rutinario en nuestro medio, y no se restringió su aplicación en el presente estudio, considerando la adecuada aleatorización realizada. No encontramos una explicación a la diferencia hallada, pues no corresponde al uso de este antiemético para

¹⁰⁷Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: A systematic review. American Journal of Obstetrics and Gynecology 186 (5) May 2002.

¹⁰⁸Siddik-Sayyid, S et al. Intrathecal Versus Intravenous Fentanyl for Supplementation of Subarachnoid Block During Cesarean Delivery. Anesth Analg 2002; 95(1): 209-213.

manejo de síntomas presentados, y no podemos especular respecto a si su uso pudo afectar o no los resultados finales. Sin embargo dados los hallazgos si es importante considerar el evitar o estandarizar su utilización en futuros trabajos de este tipo.

Nuestro estudio no evidenció repercusión en la estabilidad hemodinámica de las maternas, lo que contrasta con el trabajo de Siddik-Sayyid y col¹⁰⁹, donde comparan dos grupos con bupivacaina hiperbárica 12 mg, asociada con fentanil 12,5 mcg intratecal en un grupo, y endovenoso en el otro. Allí reportaron una alta incidencia global de hipotensión (87 y 92%), siendo sólo significativa la diferencia al evaluar la hipotensión severa (22 vs 56% a favor del grupo de fentanil intratecal, $p < 0,01$) y el uso de vasopresor. Ambas observaciones difieren de lo hallado en el presente trabajo, lo que es atribuible al uso de una dosis más alta de anestésico local con un bloqueo simpático mayor.

Al analizar la incidencia de dolor visceral en el presente trabajo, esta fue menor con la intervención (3,7%) respecto al grupo control (5,58%), pero sin ser significativa. Esta incidencia observada es menor a la descrita en trabajos anteriores con el uso de fentanil subaracnoideo como adyuvante, donde se halló en el grupo control de 15,85% vs 7,59 y 10,21% con el opioide, pero sin

¹⁰⁹Ibid. P. 209-213

ser tampoco significativa esta diferencia¹¹⁰. Una posible explicación es el hecho de que en nuestro ensayo la dosis de anestésico local fue mayor a la usada por Meléndez y col (7,5 mg de bupivacaína pesada vs 10 mg en este trabajo).

A pesar de los logros obtenidos en la disminución del Dolor Intraoperatorio (DIOP) mediante el manejo de coadyudantes tipo fentanyl, y la disminución de la incidencia de hipotensión mediante disminución de DIOP y uso de opioides, la náusea y el vómito intraoperatorio sigue siendo un problema considerable en este tipo de cirugía. Existen factores que muchas veces escapan de nuestras manos, ya mencionados con anterioridad, los cuales juegan papel importante en este tipo de estímulos que creemos son responsables en gran parte de estos eventos adversos.

Si bien no se logró demostrar la efectividad de la asociación midazolam-fentanil intravenosos para disminuir la incidencia de náusea y vómito asociados a la manipulación peritoneal en esta población obstétrica sometida a cesarea bajo anestesia subaracnoidea, esto no resta validez a nuestro estudio. Como fortalezas del mismo están el hecho de ser el primero realizado con este objetivo específico, su diseño como estudio clínico controlado, y la metodología aplicada.

¹¹⁰Meléndez H, Gamarra G, Fernández C, Dulcey R. Op. Cit. P. 33

Sin embargo también debe tenerse en cuenta la presencia de debilidades tales como la heterogeneidad del personal quirúrgico que participó, así como la de quienes colaboraron en la recolección de los datos, con la posible subjetividad en la valoración de algunos parámetros, pero que deberían estar contrarrestadas por la aleatorización.

Los datos derivados de este estudio no permiten aconsejar el uso rutinario de esta asociación midazolam – fentanil en anestesia subaracnoidea para cesarea como medida efectiva para atenuar la náusea y vómito asociado a la manipulación peritoneal, pero es necesario aún continuar realizando estudios adicionales para evaluar su posible utilidad en poblaciones específicas de cirujanos y anestesiólogos especialistas.

BIBLIOGRAFÍA

Abouleish EI, Rashid S, Haque S, Giezentanner A, Joynton P, Chuang AZ. Ondansetron versus placebo for the control of nausea and vomiting during Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1999 May;54(5):479-82.

Alahuhta S et al. Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anaesthesia with bupivacaine. *Acta Anest Scand* 1990; 34: 95-8. *Anesthesia*, Miller R D. 5a Ed. 2000. Capítulo 57.

Angst MS, Ramaswamy B, Riley ET, Stanski DR: Lumbar epidural morphine in humans and supraspinal analgesia to experimental heat pain. *ANESTHESIOLOGY* 92:312-24, 2000

Ben-David B et al. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000 May-Jun; 25(3): 235-9.

Benhamou, D et al Intrathecal Clonidine and Fentanyl with Hyperbaric Bupivacaine Improves Analgesia During Cesarean Section. *Anesth Analg* 1998; 87:609–13

Bjornestad E, Iversen O E, Raeder J. The impact of the increasing the use of regional anaesthesia for emergency caesarean section. *Eur J Anesthesiology* 2004; 21: 776 – 780.

Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186 (5) May 2002.

Burke, D.; Wildsmith, J. A. W.; Meek, T. Severe vasovagal attack during regional anaesthesia for Caesarean section. Correspondence. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84:824-825.

Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 76:909-16, 1992.

Dahlgren G et Al, Intrathecal Sufentanil, Fentanyl, or Placebo Added to Bupivacaine for Cesarean Section. *Anesth Analg* 1997; 85:1288–93.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones en seres humanos. Enmendada por la 52ª. Asamblea general Edimburgo Escocia Octubre 2000.

Fleiss Joseph L. Statistical methods for rates y proportions 2da. Ed. Cap. 2 33-49

Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron prevents nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Mar;42(3):312-5

Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Prevention of nausea and vomiting with granisetron, droperidol and metoclopramide during and after spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Sep;42(8):921-5.

Fujii, Yoshitaka, MD; Saitoh, Yuhji, MD; Tanaka, Hiroyoshi, MD; Toyooka, Hidenori, MD, Granisetron/Dexamethasone Combination for Reducing Nausea and Vomiting During and After Spinal Anesthesia for Cesarean Section, *Anesth Analg* 1999; 88:1346–50.

Gan TJ, Myxhen MG. Does perioperative gut-mucosa hypoperfusion cause postoperative nausea and vomiting. *Lancet* 1995; 345:1123-1124.

García M, Melendez H. Incidencia de náusea y dolor transoperatorio bajo diferentes técnicas de anestesia regional en cesárea. *Rev Col Anest*. 2003; 31; 9-19.

Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ: Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration. *Pain* 38:253-9, 1989

Greenland S. Basic Methods for Sensitivity Analysis and External Adjustment, en *Modern Epidemiology*. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.19, Págs.344-346.

Greenland S. Introduction to Regression Modeling en *Modern Epidemiology*. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.21, Págs.401-432

Hagemann E, Halvorsen A, Holgersen O, Tveit T, Raeder JC: Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:107-11, 2000.

Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1999; 24:255-63.

Hawkins J, Koonin L, Palmer S, et al. Anesthesia-related Deaths during Obstetric Delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997;86(2);277-84

Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R: Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *ANESTHESIOLOGY* 82:331-43, 1995

Kanto J, Aaltonen L, Erkkola R et al: Pharmacokinetics and sedative effect of midazolam in connection with caesarean section performed under epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 28:116, 1984.

Kee WDN, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T: A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 90:1390-5, 2000.

Knudsen K, Suurkula MB, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N: Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine, and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 78:507-14, 1997

Levy DM. Anaesthesia for caesarean section. *Br J Anesth* 2001; 1 (6): 171 - 176.

Liu SS, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *ANESTHESIOLOGY* 82:1474-506, 1995

Loughrey JP, Walsh F, Gardiner J. Prophylactic intravenous bolus ephedrine for elective Caesarean section under spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Jan;19(1):63-8.

Lussos SA et al, The antiemetic efficacy and safety of prophylactic metoclopramide for elective cesarean delivery during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1992; 17: 126-30.

Manullang TR, Viscomi CM, Pace NL. Intrathecal fentanyl is superior to intravenous ondansetron for the prevention of perioperative nausea during

cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2000 May;90(5):1162-6.

Marples, I. L.; Wrench, I.; Ure, D. S.; James, K. S.; McNeill, M. J. Glycopyrrolate reduces nausea but is dry mouth acceptable?. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83:537.

Meléndez H, Gamarra G, Fernández C, Dulcey R. Eficacia del fentanyl adicionado a bupivacaina en el dolor intraoperatorio en cesárea bajo anestesia subaracnoidea. Ensayo clínico controlado. *Revista Colombiana de Anestesiología y Reanimación.* 2005; 33:, edición 3

Mercier F et al. Phenylephrine Added to Prophylactic Ephedrine Infusion during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section, *Anesthesiology*, 2001 Sept; 95 (3): 668-74.

Numazaki M, Fujii Y. Subhypnotic dose of propofol for the prevention of nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesth Intensive Care.* 2000 Jun;28(3):262-5.

Obara M, Sawamura S, Satoh Y, Chinzei M, Sekiyama H, Tamai H, Yamamoto H, Hanaoka K. The effect of intrathecal fentanyl added to hyperbaric bupivacaine for caesarean section. *Masui.* 2003 Apr;52(4):378-82.

Pan P H, Moor C H. Intraoperative antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron versus droperidol for cesarean section patients under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1996 Nov;83(5):982-6.

Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia. *Anesthesiology* Vol 90 • Number 2 • February 1999.

Racke K, Schworer H: Regulation of serotonin release from the intestinal mucosa. *Pharmacol Res* 23:13-25, 1991

Ratra CK, Badola RP, Bhargava KP: A study of factors concerned in emesis during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 44:1208-11, 1972

Restrepo C E, y col. Encuesta nacional de analgesia y anestesia obstétrica: ¿Cómo se trabaja entre nosotros? *Rev Col Anest.* 2004; 32: 163 – 169.

_____. Low dose of heavy bupivacaine for caesarean section. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; 28: 5 suppl 1:47.

Rothman K, Greenland S. Precision and Validity of studies, en Modern Epidemiology. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.8, Págs.119-133

Saunders T, Glass P. A Trial of Labor For Remifentanyl. Anesth Analg 2002; 94(4): 771-774.

Sen A, Rudra A, Sarkar SK, Biswas B. Intrathecal midazolam for postoperative pain relief in caesarean section delivery. J Indian Med Assoc. 2001 Dec;99(12):683-4, 686.

Siddik-Sayyid, S et al. Intrathecal Versus Intravenous Fentanyl for Supplementation of Subarachnoid Block During Cesarean Delivery. Anesth Analg 2002; 95(1): 209-213.

Splinter W, Noel LP, Roberts D, Rhine E, Bonn G, Clarke W: Antiemetic prophylaxis for strabismus surgery. Can J Ophthalmol 19:224-6, 1994

_____, Max Neill HB, Menard EA, Rhine EJ, Robers DJ, Gould MH: Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. Can J Anaesth 42:201-3, 1995

Stein, Deborah J., MD; Birnbach, David J., MD; Danzer, Brett I., MD; Kuroda, Maxine M., MPH; Grunebaum, Amos, MD; Thys, Daniel M., MD, Acupressure Versus Intravenous Metoclopramide to Prevent Nausea and Vomiting During Spinal Anesthesia for Cesarean Section .Anesth Analg 1997; 84:342-5.

Suresh M, Wali A. FAILED INTUBATION IN OBSTETRICS. Airway Management Strategies. Anesth Clin North Am 1998;16(2):477-97

Turkoz A, Tugal T, Gokdeniz R, Toprak HI, Ersoy O. Effectiveness of intravenous ephedrine infusion during spinal anaesthesia for caesarean section based on maternal hypotension, neonatal acid-base status and lactate levels. Anaesth Intensive Care. 2002 Jun;30(3):316-20.

Tzeng JI et al., Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Caesarean section analgesia: comparison of droperidol and saline.. Br J Anaesth 2000 Dec;85(6):865-8.

Ure D, James KS, McNeill M, Booth JV. Glycopyrrolate reduces nausea during spinal anaesthesia for caesarean section without affecting neonatal outcome. Br J Anaesth. 1999 Feb;82(2):277-9.

Valentine JM, Lyons G, Bellamy MC. The effect of intrathecal midazolam on post-operative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 1996 Nov;13(6):589-93.

Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, Mertens E, Adriaensen HA: Prevention of hypotension by a single 5-mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. *Anesth Analg* 90:324-7, 2000

Wang YP, Cheng YJ, Fan SZ, Liu CC, Shih RL. Conscious sedation by low dose propofol infusion during spinal anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996 Sep;34(3):117-21.

Wartier, D et Al. Postoperative Nausea and Vomiting in Regional Anesthesia. A Review, *Anesthesiology* 2003;98: 530-7

Watcha M F., White P F. Postoperative Nausea and Vomiting Its Etiology, Treatment, and Prevention *Anesthesiology* 77:162-184, 1992.

White PF, Negus JB: Sedative infusions during local and regional anaesthesia: A comparison of midazolam and propofol. *J Clin Anesth* 3:32-9, 1991.

Whizar V M, Martínez N, Torres J. Polémicas en anestesia subaracnoidea. *Anestesia en México.* 2004; 16 (2)

Wickwire J C, Gross J B. From preop to postop: Cesarean delivery from the anesthesiologist's point of view. *Clin Obst and Gynecology* 2004: 47 (2); 299 – 316.

Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth.* 2002 May;14(3):183-6.

ANEXO A. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE REGISTRO ANESTESICO										Nº 0278							
FECHA		DD MM AA		NOMBRE		TEL.		ESCOLARIDAD									
HISTORIA CLINICA				SERVICIO		CIRUJANO											
EDAD		SEXO		PESO		A S A		RI ☐ RII ☐ RIII ☐ ESP ☐									
DD MM AA		F M		Kg		1 2 3 4 5 U											
Idx: _____						MALLANPATI CORMACK											
Px: _____						<table border="1" style="display: inline-table; width: 100px;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>				1	2	3	4				
1	2	3	4														
TECNICA		VIA AEREA		LISTA DE CHEQUEO				MONITOREO									
☐ Gen. Inhal. ☐ Gen. Balanceada ☐ TIVA ☐ Subaracnoidea ☐ Peridural ☐ Caudal ☐ Bloqueo		☐ Sin IOT ☐ IOT ☐ ML ☐ TL ☐ INT ☐ Intub. Select.		MAQUINA: ☐ O ₂ ☐ Gases ☐ Fugas ☐ Evac Gases ☐ Tubos OT ☐ Laringoscopio ☐ Monitoreo ☐ Medicamentos				☐ EKG ☐ IBP ☐ SV ☐ SPO2 ☐ CVC ☐ Capnografo ☐ NIBP ☐ CAP OTRO									
HORA		POSICION		TECNICA				DROGAS									
Vent. Ox		Vent. E.A.C.		Tiempo Ox. _____				6									
Sat. O ₂		Sat. O ₂		Posición DL ☐ Sentado ☐				7									
ETCO ₂		ETCO ₂		Número de Punciones _____				8									
P.V.A.		P.V.A.		Aguja Punta de Lápiz ☐ Cortante ☐				9									
TA		TA		Calibre 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ Otro _____				10									
40		40		Nivel Anestésico _____				11									
200		200		Analgesia Previa S.A. ☐ Peridural ☐				12									
80		80		E.V. ☐ Inh. ☐				13									
60		60		Entrenamiento R1 ☐ R2 ☐				14									
40		40		R3 ☐ Anestesiólogo ☐				15									
20		20		SIGNOS Y SINTOMAS IOP				LABORATORIOS									
100		100		Hipotensión *				Hgb: _____									
30		30		Bradicardia _____ / _____ min				Hto: _____									
60		60		Nauseas ☐ Vómito ☐				Glic: _____									
40		40		Dolor: Epigástrico ☐ Cefalea ☐				Creat: _____									
20		20		Torácico ☐ Hombro ☐				TP: _____									
100		100		Miembro Superior ☐ Limpieza Peritoneal ☐				TPT: _____									
30		30		Prurito ☐				Pla: _____									
60		60		Dificultad Respiratoria ☐				ANTECEDENTES									
40		40		Utero Luxado ☐				Ama ☐									
20		20		Bostezo ☐				HTA ☐									
100		100		Temblor ☐				Diabetes ☐									
30		30		Discomfort * *				Convulsiones ☐									
60		60		Necesidad Anestesia General ☐				Coagulopatía ☐									
40		40		TOTALES				HORA: _____ SEXO _____									
20		20		*Un registro de TA sistólica < 90mmHg y/o inferior al 70% de la TA media				R. NACIDO ☐ SEXO ☐									
100		100		**Sensación molesta difícil de precisar no asociada a dolor u otro signo semiológico listado				APGAR ☐ ☐									
30		30		11				12									
60		60		13				14									
40		40		15				16									
100		100		LLEGA AL QUIROFANO				SALE DEL QUIROFANO									
30		30		OBSERVACIONES				☐ UCI ☐ Recuperación ☐ Fallece ☐ Intubado ☐ ☐									
60		60		ANESTESIOLOGO _____				NOMBRE FIRMA Y CODIGO _____									

ANEXO B. TABLA DE ALEATORIZACIÓN DE PACIENTES

1	1	2	2
2	1	2	1
1	1	2	2
2	1	1	2
2	1	1	2
1	1	2	2
2	1	2	1
1	1	2	2
2	1	2	1
1	1	2	2
2	1	2	1
2	1	1	2
2	1	2	1
2	1	1	2
2	1	1	2
1	1	2	2
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
1	1	2	2
2	1	1	2
2	1	2	1
2	1	1	2
2	1	2	1
2	1	1	2
1	2	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1

1	2	1	2
2	1	2	1
2	1	1	2
2	1	2	1
2	1	2	1
1	2	1	2
1	2	1	2
1	2	2	1
1	2	1	2
1	2	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	1	2
2	1	1	2
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
1	2	1	2
1	2	1	2
2	1	1	2
1	2	2	1
1	2	2	1
1	2	2	1
1	2	2	1
1	2	2	1
1	2	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1

2	1	1	2
1	2	1	2
2	1	2	1
1	2	1	2
2	1	1	2
2	1	2	1
1	2	1	2
2	1	1	2
1	2	2	1
1	2	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	1	2
2	1	1	2
1	2	2	1
2	1	2	1
1	2	1	2
1	2	2	1
2	1	2	1
2	1	2	1
2	1	1	2
1	2	1	2
2	1	1	2
1	2	1	2
1	2	2	1
2	1	2	1
1	2	2	1

ANEXO C. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTO DE LA APLICACIÓN DE MIDAZOLAM Y FENTANIL EV EN LA INCIDENCIA DE NAUSEA, VOMITO Y DOLOR EN PACIENTES SOMETIDAS A CESAREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA

Usted va a ser sometida a un procedimiento llamado CESÁREA. Para dicho procedimiento requiere la aplicación de anestesia regional subaracnoidea, que implica que no va a tener sensibilidad desde la cintura hacia abajo. El departamento de Anestesiología de la Universidad Industrial de Santander y del Hospital Universitario de Santander va a realizar una investigación comparando la presencia de molestias durante la cirugía usando o no la administración de dos medicamentos endovenosos antes de finalizar el procedimiento, cuyo uso es una práctica frecuente sin reportes de complicaciones asociadas significativas. Su participación en el estudio será de aproximadamente 2 hrs, tiempo durante el cual se realizará la valoración preanestésica, la intervención programada y el traslado a la sala de recuperación post anestésica, tras lo cual terminará su participación y seguirá su manejo habitual por el servicio de gineco-obstetricia, anestesiología, y de ser necesario por las especialidades que su evolución amerite. Su aceptación no implicará ningún costo adicional para usted y se beneficiará de la

posibilidad de recibir una intervención para disminuir la presencia de molestias que son frecuentes en este tipo de cirugía.

Como con cualquier otra técnica anestésica usada para estas intervenciones, existe similar riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares, respiratorias, digestivas, neurológicas, o alérgicas, entre otras. Hay la probabilidad de que presente síntomas como náusea, vómito, dificultad para respirar, prurito, mareo, o malestar general no específico durante la cirugía, cuya incidencia no se ha visto incrementada por la aplicación de los medicamentos estudiados.

Usted puede o no aceptar participar en el estudio libremente; si acepta, usted participará del mismo en dos posibles grupos, recibiendo o no la medicación cuyo efecto se está evaluando. La asignación a un grupo o a otro es sin ninguna preferencia es decir "a la suerte". Su identidad será mantenida en absoluta reserva, durante y después del estudio. Así mismo tiene usted derecho a conocer la información nueva respecto al estudio si la hubiera, y tiene la posibilidad de retirarse de este estudio en cualquier momento en que lo desee.

En caso de aceptar su participación usted debe informar al grupo médico acerca de la necesidad de consumo habitual de medicamentos o de otros

tratamientos para definir si estas condiciones determinan alguna alteración en los resultados del trabajo, y se compromete a aceptar la intervención médica pertinente acorde con el protocolo de investigación, así como a informar acerca de cualquier problema que note y que pueda estar asociado con el estudio.

A quien informar en caso de necesidad:

Acepto lo anteriormente expuesto

Nombres y Apellidos de la paciente

Firma _____ Cédula _____

Nombre del testigo

Firma _____ Cédula _____

Nombre del testigo

Firma _____ Cédula _____

En caso de cualquier duda o inquietud respecto al estudio favor comunicarse
al tel. 3005692509 con el Dr. Carlos García.