

**EFICACIA DEL FENTANYL ADICIONADO A LA BUPIVACAINA EN EL
DOLOR INTRAOPERATORIO EN CESÁREA BAJO ANESTESIA
SUBARACNOIDEA**

HECTOR JULIO MELENDEZ FLÓREZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2004**

**EFICACIA DEL FENTANYL ADICIONADO A LA BUPIVACAINA EN EL
DOLOR INTRAOPERATORIO EN CESÁREA BAJO ANESTESIA
SUBARACNOIDEA**

HECTOR JULIO MELENDEZ FLÓREZ

Trabajo de Grado para optar al Título de Magíster en Epidemiología

Tutor

GERMÁN GAMARRA Md

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2004**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA**

**EFICACIA DEL FENTANYL ADICIONADO A BUPIVACAINA EN EL DOLOR
INTRAOPERATORIO EN CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA**

Tesis de grado para optar el título de Maestría en Epidemiología

Investigador Principal: Héctor Julio Meléndez Flórez

Md. Especialista en Anestesiología y Docencia Universitaria- Fellow UCI.

Profesor Escuela de Medicina UIS

Director de Tesis: Germán Gamarra

Md. Especialista en Medicina Interna y Nefrología Msc Epidemiología

Profesor Titular Escuela Medicina UIS.

Bucaramanga Octubre 8 - 2004

**Eficacia del fentanyl adicionado Bupivacaina en el dolor
intraoperatorio en cesárea bajo
Anestesia subaracnoidea**

**Multiplica tus sufrimientos en los embarazos y darás a luz a tus
hijos con dolor**

Génesis 3,16

**“If pain could have cured us we should long ago have been
saved”**

George Santayana

DEDICATORIA

A mí querida esposa Alcira, quien siempre me ha impulsado en la búsqueda constante de superación y cuyo sacrificio nunca podrá ser recompensado.

A mis hijos Eduardo Andrés y Mayra Alejandra quienes son mi principal motivo de vida y la luz en cada nuevo conocimiento.

A mis padres y hermanos, por su constante apoyo, que no es más que el reflejo de todo aquello que hubiese realizado mi querida madre

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesores y compañeros de la Maestría en Epidemiología, en especial al Dr. Msc. Luis Carlos Orozco y a la Lic. Msc. Myriam Orostegui por haberme dado la oportunidad de encontrarme con mi profesión: La Investigación Clínica, a sabiendas que a ellos poco les llama la atención. Igualmente al tutor Dr. Germán Gamarra por sus enseñanzas y a los evaluadores Drs. Federico Silva y Miguel Ángel Alarcón, quienes fueron más allá de sus responsabilidades y se convirtieron en orientadores, para llevar a feliz termino este proyecto.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 USO DE OPIOIDES COMO COADYUDANTES DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES EN ANESTESIA REGIONAL	10
2.2 EL ANESTÉSICO LOCAL: LA BUPIVACAINA (BPV)	16
2.3 EVALUACIÓN Y ESCALAS DE MEDICIÓN DEL DOLOR	18
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN Y DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
4.1 HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS	21
5. OBJETIVOS	22
5.1 OBJETIVO GENERAL	22
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22

6. MATERIALES Y MÉTODOS	23
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	23
6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	23
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
6.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	24
6.6 ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO	25
6.7 VARIABLES DEL ESTUDIO	26
6.7.1 Variable resultado: dolor intraoperatorio	26
6.7.2 Dolor post-operatorio	27
6.7.3 Variables explicatorias	27
6.7.4 Variables independientes	27
6.7.5 Variables dependientes	28
7. PROCEDIMIENTO	31
7.1 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES	31

7.2 MANEJO DEL PACIENTE	31
8. CONTROL DE SESGOS	33
9. ASPECTOS ÉTICOS	34
10. RESULTADOS	35
10.1 CALIDAD DE LOS DATOS	35
10.2 DOLOR INTRAOPERATORIO EN CESÁREA. DIOC	37
10.3 DIOC SEGÚN ESTIMULO QUIRÚRGICO	39
10.4 ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO	42
10.5 REGRESIÓN LOGÍSTICA Y MODELAJE	43
10.6 EVALUACIÓN DE LA BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO	44
10.7 EVENTOS ADVERSOS	45
10.8 ANALGESIA RESIDUAL	47
10.9 EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA	49
11. DISCUSIÓN	51
12. CONCLUSIONES	58

BIBLIOGRAFÍA	60
ANEXOS	67

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Estudios sobre DIOC bajo anestesia Subaracnoidea	7
Tabla 1A. Estudios sobre DIOC bajo anestesia Subaracnoidea	8
Tabla 2. Escala de valoración de dolor	19
Tabla 3. Distribución de los grupos	23
Tabla 4. Cálculo del tamaño muestral	25
Tabla 5. Manejo del enmascaramiento	26
Tabla 6. Asignación de los grupos	35
Tabla 7. Características Básales de las pacientes	38
Tabla 8. Riesgos absolutos de DIOC según grupos de Tto.	38
Tabla 9. Riesgos absolutos y relativos de DIOC según estímulo quirúrgico y grupos de Tratamiento	41
Tabla 10. Análisis Bivariado	43
Tabla 11. Riesgos Relativos para DIOC ajustados por factores de riesgo y grupos de Tto en pacientes sometidas a cesárea	44
Tabla 12. Bondad de ajuste del modelo	44
Tabla 13. Riesgos absolutos y relativos de eventos adversos según estímulos y grupos de tratamiento	46
Tabla 14. Riesgos absolutos y relativos de eventos adversos según grupos de tratamiento	46
Tabla 15. Modelo final para eventos adversos según grupos de tratamiento	47
Tabla 16. Tiempos quirúrgicos según grupos	48
Tabla 17. Riesgos absolutos y relativos de Dolor POP según grupos de Tto.	49
Tabla 18. Evaluación de la técnica anestésica según especialidad y paciente	50

LISTA DE DIAGRAMAS

	pág.
Diagrama 1. La Cohorte	36

LISTA DE GRAFICAS

	pág.
Gráfica 1. Incidencia de DIOC según grupos de Tto.	39
Gráfica 2. Incidencia de DIOC en operación cesárea	40
Gráfica 3. Medias de DIOC según grupos y estímulo Qx.	41

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo 1. Tabla de Aleatorización	68
Anexo 2. Tabla de verificación y seguimiento	69
Anexo 3. Instrumento de recolección de la información	70
Anexo 4. Variables del estudio	71
Anexo 5. Flujograma de selección de pacientes	72
Anexo 6. Consentimiento informado	73
Anexo 7. Presupuesto	74
Anexo 8. Cronograma de actividades	75
Anexo 9. Personal a cargo de la investigación	76

RESUMEN

TITULO: EFICACIA DEL FENTANYL ADICIONADO A BUPIVACAINA EN DOLOR INTRAOPERATORIO EN CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA. RESULTADOS DE UN ECC.*

Meléndez Flórez Héctor Julio.**

Palabras claves: Anestesia, Cesárea, Subaracnoidea, Fentanyl, Dolor intraoperatorio, ensayo clínico.

Resumen

El dolor intraoperatorio en cesárea bajo anestesia subaracnoidea (**DIOC**) es reportado entre cero y un 100%, variación dependiente de la dosis del anestésico local bupivacaina (**BPV**) y del uso de opioides intratecales tipo fentanyl (**OIT**), sin que en este momento tengamos la evidencia tipo I que nos justifique esta combinación.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de dos dosis de fentanyl (15 y 25mcgrs.) adicionado a 7.5mgs. de bupivacaina pesada 0.5%,(BPV) comparado con BPV sola (10mgs.) a igual volumen (2ccc), en el dolor intraoperatorio en cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea (DIOC) , diseñamos un ensayo clínico controlado enmascarado utilizando tres grupos.

El DIOC se evaluó mediante escala verbal análoga categórica. El fentanyl intratecal en dosis de 15 o 25 microgramos adicionado a 7.5miligramos. de BPV fue eficaz para disminuir el DIOC en un 48.92%. al pasar de un 36.59 %(IC95% 25.94-47.23) en el Grupo 1 a un 12.82% (IC95%.5.23-20.41) en el Grupo 2 y 13.92% en el Grupo 3 (IC95% 2.45-15.26) P=0.000, sin diferencias significativas entre los grupos 2 y 3. El modelo predictor demostró que no solo el uso del fentanyl explica la incidencia de DIOC, y el nivel anestésico cuando esta entre T₅T₆, el riesgo aumenta 3.69 veces (IC 95% 1.5-9.08) comparado con T₂T₄. El Riesgo Relativo (RR) de de presentar DIOC fue: Grupo 2 = 0.38 (IC 95% 0.21-0 .71) y grupo 3=0.47 (IC 95% 0.25 – 0.85) comparados con el control. La procedencia de área urbana se comporto como factor de riesgo con RR = 1.76 (IC 95% 1.01-3.08)

Los riesgos absolutos de eventos secundarios con excepción del prurito y la somnolencia fueron mayores en el grupo control, pero los riesgos relativos no presentaron diferencias entre los grupos. La analgesia residual fue mayor en el grupo tres, la técnica fue evaluada por el anestesiólogo como excelente o buena en el 95% de los casos del grupo 3 y en ningún grupo se presentaron efectos deletéreos sobre el Recién Nacido.

¹ Trabajo de Grado

** Md Anestesiólogo Fellow UCI Esp. Docencia Universitaria. Profesor Asistente UIS.

Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Dpto. de Salud Pública, Maestría en Epidemiología.

Director Trabajo de Grado: Dr. Germán Gamarra Esp. Md. Interna-Nefrología Msc Epidemiología. Profesor Titular UIS.

SUMMARY

TITLE: EFFICACY OF THE FENTANYL ADDED TO BUPIVACAINE IN THE INTRAOPERATIVE PAIN IN CAESAREAN UNDER SPINAL ANAESTHESIA

Meléndez Flórez Héctor Julio.

Key words. anaesthesia, obstetric, caesarean, intraoperative pain, opioid, bupivacaine, intrathecal, clinical trial.

Content

In a prospective randomized triple-blind controlled trial we investigated the effect of adding fentanyl 15 or 25 mcgrs. to intrathecal bupivacaine hyperbaric 0.5% (BPV) 7.5 mgrs compared with BPV only 10 mgrs. in intraoperative pain (DIOC). in 236 patient caesarean under spinal anaesthesia.

Patient received intrathecal injection of 0.5% BPV 10mgrs (group control) or BPV 7.5mgrs+15mcgrs fentanyl+0.2cc normal saline (group 2) or BPV 7.5mgrs + 25mcgrs de fentanyl (group 3). The DIOC was evaluated according verbal similar scale in several moments. Was evaluated likewise effects on the neonate, postoperative analgesia (POP), the additional symptom like bradycardia (<50min) hypotension (PAS>90mmhg), nausea, vomiting, dizziness, sleepiness, pruritus, rash.

Doses of Fentanyl of 15 or 25 mgrs. added to BPV diminished the DIOC one 48.92%.DIOC group1=36.59 %(IC 95% 25.94-47.23) ,Group 2=12.82% (IC95%.5.23-20.41) group 3=13.92% (IC 95% 2.45-15.26) p=0.000, without differences between the groups 2 and 3. The predictor model demonstrated likewise the levels between T₅T₆, the relative risk (RR) of DIOC =3.69 (IC 95% 1.5-9.1) versus T₂T₄, and RR DIOC in group 2 = 0.38 (IC 95% 0.21 - 0.71) and group 3=0.47 (IC 95% 0.25 – 0.85) versus group control. The origin of urban area behaves as factor of risk with RR = 1.76 (IC 95% 1.01-3.08). The absolute risk the adverse events with exception of the pruritus and the sleepiness were more significant in the control group=81.70% (IC 95% 73.2-90.3), (IC 95% 45-67) P=0.004. The relative risk differences were not presented regarding the adverse events The group 3 presented best postoperative analgesia and a best evaluation of the technique by anaesthesiologist and patients P=0,000.

Fentanyl intrathecal 15 or 25 micrograms added to 7.5 mg of BPV heaved to 0.5% is efficacious for diminish the incidence of DIOC compared with BPV only 10 mg to equal volume (2cc), with minor secondary effects, greater postoperative analgesia and evaluation technique.

¹ Trabajo de Grado

** Md Anestesiólogo Fellow UCI Esp. Docencia Universitaria. Profesor Asistente UIS.

Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Dpto. de Salud Pública, Maestría en Epidemiología.

Director Trabajo de Grado: Dr. Germán Gamarra Esp. Md. Interna-Nefrología Msc Epidemiología. Profesor Titular UIS.

INTRODUCCIÓN

El dolor durante la operación cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea (**DIOC**) es experimentado aproximadamente por un 50% de las pacientes, es referido como experiencia desagradable y es el segundo evento intraoperatorio (**IOP**) mas recordado por las madres, el cual es solo superado por el recuerdo del momento del nacimiento del neonato. La intervención analgésica **IOP** adecuada solo se realiza en un 50%, lo cual pudiera ser incompatible o contradictorio con uno de los objetivos mayores de nuestra práctica anestésica. "Abolir el dolor", pero muchas veces entendible, debido a los riesgos tanto maternos como fetales, que su intervención puede conllevar (cambio de técnica anestésica, uso de analgésicos potentes tipo opioides, lo cual deriva en riesgo de broncoaspiración, depresión fetal y muerte materno fetal). Con el objetivo disminuir el **DIOC** y evitar la intervención analgésica **IOP** los investigadores han propuesto diferentes dosificaciones y tipos de anestésicos locales tipo **BPV** o lidocaína, esto ha llevado al incremento de los efectos colaterales, ya sea por aumento de dosificación, o mayor incidencia de dolor **IOP** por disminución de dosis. A partir de 1990 y con mayor auge en los últimos cinco años se ha popularizado el uso de los opiodes intratecales (**OIT**) adicionados a los anestésicos locales tipo morfina y fentanyl, de los cuales este último por su mejor perfil farmacocinética y farmacodinámico ha sido recomendado para su uso, recomendaciones estas, que han dado resultados contradictorios, los cuales creo se debe única y exclusivamente a no tener un diseño adecuado, ya sea por falta de poder, por errores en los cálculos de tamaño muestrales o por la aleatorización y casi todos han basado sus diseños en el uso de analgésicos **IOP**. En nuestra institución previamente realizamos un trabajo exploratorio, encontrando un posible efecto benéfico de la adición del opioide en la En general podríamos afirmar que aún no existe consenso ni evidencia tipo I, sobre la dosificación del anestésico local tipo **BPV** adicionado al fentanyl con el fin

de lograr una adecuada técnica anestésica y abolición del **DIOC**, hecho que justifica plenamente la realización del presente estudio.

Nuestro estudio es un ensayo clínico controlado triplemente enmascarado, utilizando dos dosificaciones del fentanyl (15 y 25 microgramos), junto a dos dosis del anestésico local tipo **BPV** (7.5 y 10 mgrs), con el fin de evaluar su eficacia analgésica **IOP**, comparado con una dosis única de **BPV** (10mgrs). En nuestro país sería el primer ensayo clínico controlado que evaluara este efecto.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cual es la eficacia del fentanyl adicionado a la **BPV** sobre el dolor intraoperatorio en la operación cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea?

2. MARCO TEÓRICO

“The greatest evil is physical pain”

St Augustine of Hippo

El dolor es una de las consecuencias del acto quirúrgico la aparición del dolor, misión fundamental del anestesiólogo procurar que no exista ningún tipo de dolor mediante la aplicación de una correcta técnica anestésica.¹

El dolor IOP al igual que el POP es calificado de tipo agudo se encuentra en la mayoría de las ocasiones muy intenso, intolerable y localizado en las áreas de intervención quirúrgica, producida por la liberación de varias sustancias endógenas²⁻³

La evidencia de dolor IOP en operación cesárea (**DIOC**) bajo anestesia regional subaracnoidea (**ARS**), se constituye en un dramático y molesto incidente, que pone a prueba la habilidad del anestesiólogo y se convierte en un reto de resolución inmediata.

El dolor es asumido como una experiencia desagradable en las cesáreas realizadas bajo anestesia regional, Hunt⁴, encontró **DIOC** entre un 0 y un 100%, dependiendo del uso o no de opioides, Pedersen⁵ evidencio **DIOC** entre el 31.6 y 70.5% en relación directa con la dosis del anestésico local **BPV**, lo cual requirió el

¹ Miller Ronald D. Anesthesia 5ta Ed. 2000 Churchill Livingstone Inc. Historia y alcance de la practica anestésica. Cap I 5-13

² Bonica's Management of Pain 2001 Lippincott Williams & Wilkins John D. Loeser. Chapter 8 365-390

³ Sorkin L. Wallace MS. Acute pain mechanisms. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Vol. 79: 213, 1999

⁴ Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, Hertwig LM, Ostheimer GW Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. Anesthesiology 1989 Oct.; 71(4):535-40

⁵ Pedersen H, Santos AC, Steinberg ES, Shapiro HM, Harmon TW, and Finster M. Incidence of visceral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine. Anesth. Analg 1989 Jul; 69(1):46-9.

uso de analgésicos **IOP** suplementarios Alahuhta y colaboradores⁶ demostraron que el dolor durante esta cirugía fue recordado en el 67% de los pacientes. En la continua revisión de literatura disponible encontramos unos porcentajes muy diversos de la incidencia de **DIOC**, ya sea bajo **ARS** o anestesia regional peridural (**ARP**), estos porcentajes varían desde cero (0%) al un 100% (**Ver Tablas 1 y 1A**). Nuestro estudio exploratorio encontró una incidencia del 36%⁷. Una revisión detallada de los más importantes trabajos realizados se pueden observar en la tabla resumen **No1 y 1A**, donde se incluyen además del uso del anestésico local el uso opiode u otros fármacos.

El **DIOC**, presenta las siguientes características: es de tipo visceral, difuso, pobremente localizado y se asocia con respuesta autonómica como diaforesis, vasodilatación, hiper o hipotensión y taquicardia o bradicardia. Los aferentes viscerales llevan información vía espinal hacia las láminas I y V por intermedio de las fibras A delta y C. El **DIOC** se ha clasificado en cuatro tipos: verdadero dolor visceral o localizado en la víscera (útero), el dolor visceral referido, el dolor parietal localizado y el dolor parietal referido³.

Durante la operación cesárea se puede presentar el dolor visceral en todas sus formas con mayor o menor intensidad. El verdadero dolor visceral se produce al momento de realizar la histerotomía para la extracción del producto de la concepción o cuando esta cavidad es luxada para su limpieza (práctica rutinaria en muchos instituciones), estímulo que es calificado con un puntaje mayor de 7 en la escala análogas de dolor. Los dolores referidos tanto parietal como visceral se dan al momento del estímulo del peritoneo por la acción del cirujano durante la limpieza de la cavidad abdominal, igualmente se encuentra dolor referido al hombro por vía metamérica, cuya etiología es el estímulo o irritación de las

⁶ Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Hollmén AI, Edström HH. Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anesthesia with bupivacaine. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:95-8

⁷ García M. J. Meléndez F.H. Incidencia de náuseas y Dolor Intraoperatorio bajo diferentes técnicas de anestesia regional en cesárea Revista Colombiana de Anestesiología Vol. XXXI No 1; 9-19

³ Ibid

estructuras diafragmáticas por líquido amniótico, sangre. Otra presentación del dolor durante esta cirugía es el que se presenta durante las maniobras que se realizan para la extracción del feto (Kristeller), dolor este que presenta componente tanto de dolor visceral, referido y de dolor cutáneo por tracción o aplastamiento². Otra causa menos reportada de dolor es el estímulo de la fascia muscular al momento del cierre de la cavidad abdominal. De las anteriores presentaciones, el dolor producido por la histerotomía para la extracción fetal, la limpieza de la cavidad y la luxación uterina ocupan más del 90% de su etiología, seguido por la maniobra de Kristeller y el cierre de la fascia muscular.⁸

Lo anterior, ha motivado a los investigadores en anestesiología a estudiar más detalladamente este fenómeno: **DIOC**, pues, el objetivo central de la anestesia es abolir el dolor.

² Ibid.

⁸ Benhamou, Dan MD; Thorin, Dominique MD; Brichant, Jean-Francois MD; Dailland, Philippe MD; Milon, Dominique MD; Schneider, Markus MD. Intrathecal Clonidine and Fentanyl with Hyperbaric Bupivacaine Improves Analgesia During Cesarean Section. *Anesth. Analg.* Volume 87(3) September 1998 609-613

Tabla 1. Estudios sobre DIOC bajo Anestesia Subaracnoidea

Autor	Año	Ref.	Dosificación					%	%	Valor de Analgesia POP	Valor p
			EC # Ptes	BPV mgrs.	Fentanyl mcgrs.	DIOC	UAIO				
Hunt	1989	4	Si - 56		0	100%	67%	<0.05			
					2.5			<0.05			
					5			<0.05			
					6.25	0%	<0.05	71.8 ± 43.2			
					12.5	0%		192 ± 74.9			
					25	0%					
					37.5	0%					
Pedersen	1989	5	No - 36	7.5 - 10	No	70.50%	Si - NR		NR = No Reportado		
				10 - 12.5	No	31.60%	Si - NR				
Alhuata	1990	6	No -46			52%					
Randalls	1991	7	Si - 45	12.5	0	46%	N.E		145	p<0.05	
				12.5*	0	46%	N.E		161	p<0.05	
				12.5	10	0%	N.E		201		
				12.5*	10	0%	N.E		229		
Belzarena	1992	8	Si -120	15	0	N.S	16	p<0.001			
				15	25Kp	N.S					
				15	50Kp	N.S				p<0.001	
				15	75Kp	N.S				p<0.001	
Chu	1995	10	Si - 75	12.5	0	66.7	N.E	N.D	118 ± 10.4		
				12.5	7.5	N.D	N.E	N.D	ND = No Disponible		
				12.5	10	N.D	N.E	N.D	NE = No Evaluado		
				12.5	12.5	0	N.E	N.D	201 ± 16.4		
				12.5	15	0	N.E	N.D	210 ± 18.6		
Olosoff	1997	12	Si - 100	12.5	10	N.E	p<0.05				
				*Peridural	12.5	0	N.E				
				100*Peri	100*Peri	N.E				p<0.05	
				100*Peri	0	N.E					
Kang	1998	15	Si -30	5	25	N.E	N.E	N.D	146 ± 47		
				8	0	N.E	N.E	N.D	104±44		
Ngiam	1998	16	No - 40	7.5	0	N.E	17%			p<0.005	
				7.5	15	N.E	0%		26%		
Shende	1998	17	Si - 40	12.5	15	p<0.05					
				12.5	0					p<0.001	
Sarvela	1999	19	Si - 76	9	20	10	N.E	N.S	N.E		
				9	20	2	N.E	N.S	N.E		
Choi	1999	20	No - 60	8	10	0%				p<0.05	
				10	10	0%				NS = No significativo	
				12	10	0%					
Siddik	2002	21	Si -48	12	12.5	40	32		159 ± 39		
				12	0	0	0	<0.01	119 ± 44		

Tabla 1A. Estudios sobre DIOC bajo Anestesia Subaracnoidea

Autor	Año	Ref.	EC - # Ptes	Dosificación			DIOC %	UAIO %	Valor de	Analgésia POP Minutos	Valor p
				BPV	Fentanyl	Sulfentanyl					
Dahlgren	1997	13	Si - 80	12.5	0	0	0		N.S	90 ± 13.3	
				12.5	0	2.5	0		N.S	175 ± 53	p<0.05
				12.5	10	0	0		N.S	140 ± 34	p<0.05
				12.5	0	5	0		N.S	213 ± 75	p<0.05
Clonidina											
Behamou	1998	18	Si-78	0.06mgK	0	0	35%	18%	<0.05	137 ± 35	
				0.06mgK	0	75	23%	0%		183 ± 80	
				0.06mgK	12.5	75	0%	0%		215 ± 79	
Diamorfina											
Cowan	2002	22	Si - 75	12.5	20		4		<0.05	720	
				12.5		300	32			60	<0.05
Dirk	2003	24	Si -								

Los objetivos básicos de investigación en anestesia regional obstétrica, además de evitar el dolor IOP, incluyen: estabilidad hemodinámica, minimizar efectos secundarios sobre la madre, el neonato, y lograr analgesia postoperatoria.

La técnica de anestesia regional para operación cesárea, esta plenamente justificada, debido a la menor incidencia de complicaciones tanto letales como no letales, con riesgo de morbilidad 16 a 17 veces menor, con una mortalidad de 1.7 por millón comparada con 4.3 de la anestesia general y a su vez menor incidencia de depresión neonatal, razones mas que suficientes para utilizar la anestesia regional^{1,9-13} Aunque es importante recalcar que la anestesia general para cesárea

¹ Ibid

⁹ Chestnut David. Obstetric Anesthesia Principles y Practice. Ed. Mosby 1994. Part. VII 459-550. (9)

¹⁰ Barash, Paúl G. Manual de anestesia clínica. 3 ed. Mexico. Editorial McGraw-Hill. Chapter VI 375. (10)

¹¹ Ara C. Borrás R. Roselli I. Anestesia en cesárea. En tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia. Barcelona, Masson 1997; 18: 513-55.(11)

¹² Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. Anesthesiology 1997; 86:277-84.(12)

¹³ Suresh M, Wali A. Failed Intubation in obstetrics Airway Management strategies. Anesth. Clin. North. Am. 2000; 18 (2) 383-406.(13)

¹⁴ Randalls, B; Broadway Y, J.W; Browne, D.A.; Morgan, B.M. Comparison of four subarachnoid solutions in needle through-needle technique for elective caesarean section. Br J Anaesth 1991 Mar; 66(3).

tiene indicaciones muy precisas, como son: shock materno, síndrome de HELLP, bradicardia fetal, eclampsia entre otras. Aunque esta última esta indicación esta siendo reconsiderada^{1,9-11}.

La anterior justificación de anestesia regional, debe acompañarse de técnicas que cumplan todos los objetivos. Así, la investigación en anestesia debe realizarse bajo estos preceptos, buscando alternativas y coadyuvantes de la anestesia regional, que nos garanticen mejores resultados tanto para la paciente, el recién nacido y el grupo quirúrgico.

En anestesia regional, tenemos dos opciones: subaracnoidea o peridural. La elección depende de múltiples circunstancias entre las que valen la pena resaltar: la elección y antecedentes de la paciente. la indicación de la cesárea, el dominio de la técnica por el anesthesiólogo y, por supuesto, la evidencia que ciertas conductas ofrecen mejores resultados. Esta evidencia cada vez mayor a favor de la subaracnoidea, técnica que nos ofrece: mayor facilidad, menor latencia, mayor tasa de éxitos, mejor relajación muscular, seguridad del nivel alcanzado, menor masa anestésica utilizada, aunque se sigue presentando el riesgo de cefalea postpunción, este se ha minimizado con agujas con diseño punta de lápiz.¹⁴ Las ventajas de la peridural incluye principalmente la analgesia postoperatoria y el no acceso al espacio subaracnoideo, lo cual traduce en no riesgo de cefalea, pero si hay punción accidental de la dura (1%), este riesgo alcanza un 90%^{9,10}. La comparación entre estas dos técnicas se encuentra resumida en la revisión Cochrane del año 2002¹⁵.

^{9,10} Op_cit

¹⁵ Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Ng, K; Cyna, A M Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section volume 3 Update 20-5 2002

La tendencia actual pudiera favorecer una técnica mixta donde predomine la subaracnoidea para el acto operatorio y la peridural para la analgesia postoperatoria e inclusive para lograr una solución inmediata cuando el nivel anestésico logrado no es el ideal. Desafortunadamente en nuestro medio el costo impide la implementación de esta última y debemos que decidir entre las dos técnicas regionales convencionales¹⁶.

Lo anterior justifica en el presente estudio la elección de la anestesia subaracnoidea, pero no nos excluye la posibilidad de presentar dolor **IOP**, lo cual hace que perfecciones esta técnica para cumplir con el objetivo de tener un acto operatorio libre de dolor, o en su defecto minimizarlo y a la vez cumplir con los objetivos propuestos en la investigación de la anestesia obstétrica, de los cuales depende el éxito de una determinada técnica. Dentro de estas alternativas, tenemos; la utilización de drogas coadyudantes como los opioides, que nos permitirían evaluar su papel en el **DIOC** y en la disminución de la masa del anestésico local.

2.1 USO DE OPIOIDES COMO COADYUDANTES DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES EN ANESTESIA REGIONAL

Los opioides y en especial la morfina, fueron las primeras drogas usadas como analgésicos espinales a partir del descubrimiento de receptores opioides en la médula espinal. Su mecanismo de acción es selectivo al disminuir los impulsos aferentes nociceptivos de las fibras A delta y fibras C sin afectar las raíces dorsales (motoras) ni los potenciales evocados somatosensoriales.

De los opioides, aquellos que tienen propiedades lipofílicas como el fentanyl presentan un perfil clínico más favorable que los hidrofílicos (morfina): es un narcótico sintético, 100 veces más potente que la morfina, con inicio de acción rápida y duración corta (20-30 minutos). A causa de su rápida distribución

¹⁶ Joseph Eldor, MD. En Internet. Combined Spinal Epidural Anaesth. <http://www.csen.com/anesthesi/book/>.

plasmática, solo el 5% permanece en el plasma después de 5 minutos de inyectado, su eliminación terminal es de 1-2 horas, se une altamente a las proteínas, por lo cual es muy limitado su paso transplacentario y su rata materno fetal es de solo 0.3 a los 10 minutos de la inyección endovenosa. Puede alterar la frecuencia cardiaca fetal pero el patrón de variabilidad de esta frecuencia no cambia, no tiene metabolitos activos debido a su rápido inicio de acción (minutos), y menor riesgo de depresión respiratoria, la cual es dosis dependiente. Otras ventajas incluyen: facilidad de uso, bajo costo, y cuando se inyecta por vía intratecal su inicio de acción es rápido y con una relativa larga y profunda duración de su acción analgésica, no bloqueo motor. Igualmente pudiera aumentar y prolongar el efecto analgésico intra y **POP** de los anestésicos locales lo cual disminuye los requerimientos de analgesia **IOP** suplementaria. Su rápido inicio de acción está relacionado con biodisponibilidad inmediata en el líquido cefalorraquídeo y su posterior unión a receptores situados en las astas dorsales de la medula espinal y a receptores centrales específicos tipo μ ¹⁷⁻¹⁹.

El mecanismo exacto por el cual los opioides y especialmente el fentanyl disminuyen tanto el dolor visceral como los efectos centrales producidos por este tipo de dolor no han sido totalmente definidos. Pudiera ser a través del receptor μ -agonista produciendo apertura de los canales de K y reducción del influjo de calcio resultando en una inhibición de la liberación de transmisores. Los μ agonista también podría tener un efecto directo postsináptico causando hiperpolarización y reducción de la actividad neuronal, también, pudiera explicarse por sus interacciones con los péptidos endógenos modificando la respuesta al dolor a nivel espinal, supraespinal y localmente en la periferia. De los péptidos endógenos, hay 3 familias que difieren en su distribución selectiva al receptor y

¹⁷ Delgado C.B. Morfínicos y Antimorfínicos y sus receptores. Rev. Mex. Anest. 1981; Vol 4: 127-135

¹⁸ Kanto J, Erkkola R. Epidural and intrathecal opiates in obstetrics. Int. J Clin. Pharmacology Ther Toxicology 1984 Jun; 22(6):316-23

¹⁹ Pleuvry Barbara J. M SC PH D M R Pharmas. Opioid receptors and their relevance to anesthesia. Symposium on Cellular and Molecular aspects of anesthesia. Br J Anaesth. 1993 Jul; 71(1):119-130

papel neuroquímico, ellas son: endorfinas, encefalinas y dinorfinas, estos péptidos interaccionan con los receptores para modular la percepción del dolor produciendo analgesia. Otro mecanismo propuesto incluye una acción antagonista de prostaglandinas y al parecer, mediado por otro receptor aún no descrito, pero reforzado por su efectividad en el dolor inflamatorio.

Los anestésicos locales como la **BPV** actúan bloqueando los canales dependientes de Na^+ en la membrana axonal y pueden interferir con la transmisión sináptica por inhibición presináptica de los canales del Ca^{++} , alterando aún más la conducción nerviosa. La combinación de estos efectos puede explicar la observación del sinergismo entre la **BPV** y el fentanyl contra el dolor visceral y somático sin afectar el bloqueo motor. Esta adición, altera la baricidad del anestésico local y puede afectar la difusión del anestésico dentro del **LCR**, por lo cual se sugiere dosificarlo en el rango entre 10 y 25 microgramos, para obtener el máximo beneficio y mínimo riesgo^{20,21}.

Estos efectos analgésicos aditivos han sido evaluados en numerosos estudios, muchos de los cuales adolecen de falta de poder y falencias en el diseño, que aprovechamos como punto de partida de nuestra investigación..

En la literatura disponible solo se encontró una revisión sistemática que evaluaba el uso de los opioides en relación con su eficacia analgésica tanto intra como postoperatoria al igual que los eventos adversos. Se evaluaron 15 estudios con un total de 535 pacientes que recibieron opioides y 254 que sirvieron como controles. 10 de 28 comparaciones mostraron reducción significativa del uso de analgésicos suplementarios **IOP** cuando se usaron opioides intratecales (96%) comparado con el grupo control (76%). El número necesario a tratar (**NNT**) fué de 4.9 (**IC: 3.9-6.9**), estudio este que no encontró diferencias entre los diferentes tipos

²⁰, Parlow JL, Money P, Chan PS, Raymond J, Milne B: Addition of opioids alters the density and spread of intrathecal local anesthetics? An in vitro study. *Can J Anaesth.* 1999; 46: 66–70.

²¹ Ummerhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739–53.

de opioides y específicamente para el fentanyl evaluó dosis entre 40 y 60 microgramos. La conclusión de esta revisión fue: la administración de opioides espinales permanece controversial y no existe evidencia actual que recomiende su uso.²².

Otras investigaciones que evalúan la eficacia analgésica **IOP** del fentanyl, presentan resultados muy diversos (**ver tabla 1-1A**) y referencias.^{23,22} De ellos podemos resaltar los siguientes: Hunt⁴ encontró un 100% de **DIOC** cuando no se usaban opioides, Pederson.⁵ encontró una incidencia entre el 31 y 70% de **DIOC**, Belzarena²⁴ evidenció que un 24%(IC 9%-30%) de los pacientes del grupo control requirió analgesia **IOP** suplementaria. Las dosis de fentanyl utilizadas variaron desde 0.25mcg/k/peso hasta 0.75mcg/k/peso, adicionado a **BPV** a dosis entre 5 y 10mgrs, encontrándose una excelente analgesia quirúrgica, pero a su vez efectos colaterales relacionados con el aumento de las dosis del fentanyl. El estudio de Olofsson y Cols.²⁵ donde evaluaron las técnicas anestésicas peridural y subaracnoidea utilizando vía subaracnoidea dosis de **BPV** de 12,5mgrs + 10mcgrs de fentanyl, evaluaron dolor y disconfort **IOP**, no encontrando diferencias respecto a la intensidad de **DIOC** y disconfort entre las dos técnicas, pero el número de pacientes que recibió medicación de rescate por dolor **IOP** fue más bajo en el grupo de fentanyl subaracnoideo. Respecto al dolor **POP** evaluado durante las primeras 24 horas mostró, diferencia significativa ($p < 0.001$) a favor del grupo peridural con fentanyl.

²² Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1999; 91:1919-1927

²³ Crowhurst, Jhon A, Birnbach, David J. Small-Dose Neuroaxial Block: Heading toward the new millennium. *Anesthesia and Analgesia* Febr. 2000Vol 90(2). Editorial

⁴ Op_cit

⁵ Op_cit

²⁴ Belzarena Sergio D. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth. Analg* 1992 May; 74(5):653-7

²⁵ Olofsson, Ch.; Ekblom, A.; Sköldefors, E.; Wåglunnd, B.; Irestedt, L. Anesthetic quality during cesarean section following subarachnoid or epidural administration of bupivacaine with or without fentanyl. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* Volume 41(3) March 1997 pp 332-338

En el estudio realizado por Shende y Cols²⁶. encontraron que en las pacientes que recibían fentanyl intratecal, no requirieron analgésicos **IOP**, tuvieron mejor analgesia **POP** y tampoco presentaron disconfort, aunque presentaron mayor hipotensión y uso de vasopresores. comparado con el grupo que no recibió fentanyl intratecal.

Otros estudios encontraron reducción en los requerimientos de analgésicos de **IOP** suplementaria desde un 67% hasta un 0% usando fentanyl en dosis que varían desde 6,25 hasta 50mcg adicionado a 10,5mgrs. de **BPV**. Efecto analgésico que no solo se limita al acto **IOP** y por el contrario se prolonga de 2,5 hasta 4 horas **POP** comparado con grupos control (1,5hrs.), pero comparado con el intervalo **POP** mayor de 6 horas no se encontraron diferencias, y concluyeron que el efecto analgésico del fentanyl se limita al acto **IOP** y a la fase temprana del **POP**^{4,7,28}.

Benhamou y Cols⁸ estudiaron la adición de opioides con agonista alfa-2 tipo clonidina a **BPV** comparada con **BPV** sola, encontrando una disminución en incidencia y severidad del dolor durante la cesárea y sin efectos deletéreos sobre el neonato.

Se ha comparado La eficacia del fentanyl vía subaracnoidea versus sistémico durante la cesárea, encontrando una significativa mejoría en la calidad de la analgesia quirúrgica **IOP**, sin presencia de disconfort, con menos eventos

²⁶ Shende D, Cooper GM, Bowden MI. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesthesia* 1998 Jul; 53(7):706-10

⁴ Op_cit

⁷ Op_Cit

²⁸ Kang FC, Tsai YC, Chang PJ, Chen TY. Subarachnoid fentanyl with diluted small-dose bupivacaine for cesarean section delivery. *Act Anaesthesiol. Singapore* 1998 Dec; 36(4):207-14. Abstract

⁸ Op_Cit

adversos y mayor analgesia residual postoperatoria cuando se administra vía subaracnoidea²⁹.

La diversidad de estudios no ha generado aún un consenso sobre dosis ideal, pues los cálculos de muestra realizados no los dicen, evaluando los intervalos de confianza **(IC)** podemos creer que a muchos de ellos les faltó poder para poder evaluar estas diferencias. Aunque cada vez es más difundido el uso de esta combinación, la cual ha sido resaltado por los editorialistas de las revistas especializadas de mayor circulación mundial^{23,30} aún no tenemos la evidencia tipo **IA** que nos permita elegir las dosificaciones del anestésico local y del opioide.

Los eventos adversos de los opioides, muchas veces limitan su uso, principalmente a la depresión respiratoria, pues el prurito, las náuseas y el vómito son de fácil manejo, aunque siguen siendo incómodos para la paciente y todo el grupo quirúrgico, siendo el prurito es el evento adverso más frecuente del uso de los opioides subaracnoideos^{22,23 29-32}.

²⁹ Siddik-Sayyid, Sahar M. MD, FRCA; Aouad, Marie T. MD; Jalbout, Maya I. MD; Zalaket, Mirna I. MD; Berzina, Carina E. MD; Baraka, Anis S. MD. Intrathecal versus Intravenous Fentanyl for Supplementation of Subarachnoid Block During Cesarean Delivery. *Anesth. Analg.* Volume 95(1) July 2002 209-213

²³ Ibid

³⁰ Birnbach, David J. Obstetric Anesthesiology in the new millennium *Obstetric Anesthesia. Anaesthesia and Analgesia* Febr. 2000 Vol 90(2). 1241-1243.

²² Ibid

²³ Ibid

²⁹ Ibid

³⁰ Ibid

³¹ Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D: The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 355–61

³² S-C Yu, W. D. Ngan Kee and A. S. K. Kwan. Addition of meperidine to bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *British Journal of Anesthesia* 2002. 88 (3) 379-83

2.2 EL ANESTÉSICO LOCAL: LA BUPIVACAINA (BPV)

La **BPV** pesada o hiperbática en concentración al 0.5%, es el anestésico local (**AL**) más ampliamente usado en anestesia obstétrica, su mayor duración de acción comparado con lidocaína, sus menores efectos sobre el feto, su analgesia residual, y la virtual ausencia de lesión neurológica transitoria (**LNT**), la ubican en primer lugar para su uso en anestesia regional obstétrica^{1- 9-11 33}.

Los **AL** actúan por bloqueo de los canales externos de Na e inhibir la generación y propagación de impulsos eléctricos, bloqueo de los canales de calcio resultando en hiperpolarización de la membrana y resistencia a estímulos eléctricos de aferentes nociceptivos con intensa analgesia. La administración de los **AL** intratecales y peridurales bloquean la liberación de la sustancia P e inhiben su unión al receptor en el neuroeje central en forma no competitiva. También afectan los neurotransmisores inhibitorios tipo Gama Amino Butírico previniendo su captación y depuración, lo cual sugiere que el mecanismo no es simplista y por el contrario es muy complejo en una sinapsis neural en adición a los canales de Na y Ca, explicando la habilidad de los **AL** en reducir la sumación central en los humanos. Igualmente se ha sugerido prolongación del efecto analgésico **POP**, cuando se le adicionan opioides a los **AL**³⁴⁻³⁸.

La dosis de **BPV** para cesárea varia desde 0,175 a 0.25mgrkp con dosis máxima de 20mgrs. Debido al estado fisiológico hormonal de la embarazada y el posible papel

¹ Op_cit

⁹ Op_cit

¹¹ Op_cit

³³ Liu, Spencer S. M.D.*; McDonald, Susan B. M.D. Current Issues in Spinal Anesthesia. Review Article. Anesthesiology Volume 94(5) May 2001 888-906.

³⁴ Singh, Harbhej, Yang, Jay et al. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. Canadian Journal of Anaesthesia Nov. 1995, Vol. 42, No 11 (34)

³⁵ Ng YT, Chen C, Chuah EC, Tan PP. The evaluation of subarachnoid administration of fentanyl for surgery and postoperative analgesia in patients undergoing cesarean section. Ma Zui Xue Za Zhi 1990 Dec; 28(4):438-42. Abstract.(35)

³⁶ Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. Reg. Anesth. Pain Med 2000; 25: 235-9. (36)

³⁷ Palmer CM, Voulgaropoulos D, Alves D. Subarachnoid fentanyl augments lidocaine spinal anesthesia for cesarean delivery. Reg. Anesth. 1995 Sep-Oct; 20(5):389-94.(37)

³⁸ Stocks, Gary M. F.R.C.A.; Hallworth, Stephen P. F.R.C.A.; Fernando, Roshan F.R.C.A.; England, Adrian J. F.R.C.A.; Columb, Malachy O. F.R.C.A.; Lyons, Gordon F.R.C.A..Clinical Investigations. Minimum Local Analgesic Dose of Intrathecal Bupivacaine in Labor and the Effect of Intrathecal Fentanyl. Volume 94 (4) April 2001 593-598.(38)

analgésico de la progesterona, esta dosis se ha pueden disminuir hasta un 30%³⁹⁻⁴². Los eventos adversos a estas dosis aún en su rango inferior, han sido la normo y los eventos adversos como hipotensión, náuseas, vómito, escalofrío, y dolor han sido casi una constante relacionada directamente con la dosis y nivel anestésico alcanzado. Igualmente el riesgo de tener una anestesia subaracnoidea total con toda su amplia gama de complicaciones cardiovasculares y neurológicas permanece latente. La toxicidad fetal esta relacionada con los niveles sanguíneos maternos, pero su neuro y cardiotoxicidad no está totalmente demostrada como si lo está en la paciente embarazada^{1,9-11}. A pesar de existir una recomendación de un nivel anestésico mínimo para proveer completa analgesia durante la cesárea con el uso de la **BPV** (nivel **T4**), cada vez observamos más trabajos que nos informan que sola es insuficiente para proveer adecuada analgesia **IOP**, a pesar de tener bloqueo igual o superior a **T4**. En otras ocasiones se opta por aumentar la dosis del anestésico con el riesgo de toxicidad, hipotensión severa y mayor duración de la recuperación del bloqueo motor¹². Por esta razón se ha propuesto el uso de los opioides y otras sustancias tipo agonista alfa 2 como coadyudantes, buscando no solo minimizar eventos adversos, si no disminuir la cantidad de anestésico local usado.⁴²

Las dosis empleadas de **BPV** adicionada a fentanyl u otra sustancia a sido objeto de múltiples trabajos de investigación ver **Tabla 1-1A**, dosis que varían ampliamente para los dos fármacos: desde 6 -15mg. para la **BPV** y dosis de fentanyl entre 5-100mcgr., con una tendencia cada vez mayor a minimizar las dosis del anestésico

³⁹ Flanagan HI, Datta S, Lambert DH et al. Effect of pregnancy on Bupivacaine induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesthesia and Analgesia* 1987;66: 123-6

⁴⁰ Butterworth JF et al. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990. 72:962-5

⁴¹ Chan, Vincent W S; Peng, Philip, Chinyanga, Herbert; Lazarou Stephen et al. Determining minimum effective anesthetic concentration of hyperbaric Bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 2000. Vol. 90 1135-1140

⁴² Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 906-16

¹ Op_Cit

⁹⁻¹¹ Op_Cit

¹² Ibid

⁴² Ibid

local y optimizar el uso de los opioides, con reportes actuales ya no solo del fentanyl sino del sulfentanyl^{43,44}. Trabajos estos de los cuales no hemos podido extraer una recomendación final de las dosis para lograr tal objetivo y justifica aún más la presente investigación, mediante un **ECC**.

2.3 EVALUACIÓN Y ESCALAS DE MEDICIÓN DEL DOLOR

El tratamiento adecuado del dolor obliga hoy a su medición; esto es válido tanto para los ensayos clínicos de nuevas drogas o técnicas analgésicas, como para la práctica clínica. Uno de los avances más importantes en su estudio y manejo ha sido el conocimiento adquirido en relación a su evaluación.

Debido a su naturaleza subjetiva y su carácter multidimensional del dolor, es posible comprender la dificultad para medirlo,. Se trata de objetivizar un fenómeno subjetivo, sujeto a una gran variabilidad individual, y en el cual el propio paciente es el mejor juez evaluador y su descripción es probablemente el mejor indicador del dolor. Si una persona dice que tiene dolor, lo más posible es que sea cierto, y si dice que tiene mucho dolor, es mejor asumir que efectivamente lo tiene

La intensidad del dolor y el alivio que producen las diferentes drogas empleadas son las variables que más se han utilizado para el ajuste de dosis, por lo que llegar a algún grado de estandarización en su medición ha sido de extraordinaria utilidad.

La medición del dolor en clínica es muy distinta de lo que ocurre con el dolor experimental. En éste es posible cuantificar la calidad y magnitud del estímulo. En clínica, la mayoría de las veces tanto la naturaleza como la intensidad del estímulo son desconocidos, pudiendo variar ambas cualidades en el tiempo. A diferencia de otras variables fisiológicas (pulso, presión arterial, glicemia) no existe un método

⁴³ C.M. Cowan J. B. Kendall, P. M. Barclay and R. G. Wilkes. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for Caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 452-8

⁴⁴ Dirk Meininger, Bihanh C, Kessler P, Nordmeyer J, Alparslan Yazmin, Hall B, Bremerich D. Intratecal fentanyl, Sulfentanyl or placebo combined with hiperbaric Mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesaream delivery *Anesthesia and Analgesia* 2003 Vol 96, 852-858.

objetivo y directo que permita su medición. Me referiré únicamente a los informes subjetivos, pues están ampliamente validados para su aplicación en la población adulta, fáciles de aplicar e interpretar, y son de uso universal. Es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, aun cuando requiere de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, es decir, es fácilmente reproducible. Tienen como única fuente la propia información del paciente respecto de su propio dolor y se basan principalmente en las llamadas **Escalas de Valoración Verbal** (Verbal Rating Scales) o **VRS** y su valor relativo consiste en constatar si existe o no dolor y en una cuantificación aproximada sobre una escala determinada. Se utiliza una escala numérica categórica o visual de 0 a 10 o de 0 a 100, donde 0 es ausencia de dolor y 10 o 100 representa el máximo dolor insoportable⁴⁵⁻⁴⁹. Ver tabla No 2

Tabla 2. Escala de Valoración de Dolor

Escala Verbal numérica categórica para evaluación del Dolor											
Técnica	Escala de Graduación										Pregunta
Escala de Dolor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Que número describe mejor la intensidad de su Dolor?
Interpretación	Sin Dolor			Dolor Verdadero (4-10) Peor Dolor (10)							
				Rescate Analgésico							

⁴⁵ Bilbeny N. Medición del dolor en clínica. En Paeile C, Saavedra A (Eds). El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos. Santiago: Mediterráneo, 1990: 87-101.

⁴⁶ Buggedo G, Dagnino J, Muñoz H, Torregrosa S. Escala visual análoga: Comparación de seis escalas distintas. Rev Chilena Anestesia 1989; 18: 132.

⁴⁷ Chapman CR, Casey KL, Dubner R et al. Pain measurement: an overview. Pain 1985; 22:1-31.

⁴⁸ Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974; 1127-1131.

⁴⁹ Katz J, Melzack R. Measurement of pain. Anesth. Clin. North Am 1992; Vol. 10: 229-246

3. JUSTIFICACIÓN

La incidencia reportada de **DIOC** alcanza cifras entre el 30 y 50% en los procedimientos realizados bajo **ARS**. Dolor este, que amerita intervención terapéutica, la cual solo se hace efectiva en un 50% de los casos.

Así, como existe una evidencia clara de las ventajas de la anestesia regional en cesárea, y cada día es más común el uso de la anestesia espinal; los estudios actuales creo presentan fallas metodológicas al no explicar su fundamento para el tamaño muestra, la evaluación de un solo momento de dolor, el requerimiento de analgésicos IOP, la analgesia residual, diferentes dosificaciones, aleatorización secuencial o falla en el enmascaramiento.

La necesidad creciente de encontrar dosis óptimas (mayor beneficio y menos eventos adversos) para uno de los procedimientos quirúrgicos de mayor frecuencia a nivel mundial, justifica la presente investigación, la cual mediante la realización de un **ECC**, el cual nos permitió evaluar la eficacia del fentanyl adicionado a la **BPV** en el **DIOC**.

4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El fentanyl subaracnoideo es eficaz para disminuir la incidencia de dolor intraoperatorio en cesárea y los requerimientos del anestésico local tipo Bupivacaina pesada al 0.5%:

4.1 HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

Para el análisis estadístico se trabajo con las siguientes:

- **Hipótesis Nula.** La incidencia de dolor IOP en cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea es igual asociando o no fentanyl a la BPV.
- **Hipótesis Alterna.** La incidencia de dolor IOP en cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea es menor cuando se usa fentanyl asociado a BPV

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen diferencias en la incidencia de dolor **IOP** utilizando o no fentanyl subaracnoideo en operación cesárea.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar dos dosis de fentanyl adicionado a **BPV** en la incidencia del dolor en cesárea bajo anestesia subaracnoidea.
- Determinar la disminución de los requerimientos del anestésico local **BPV** por el uso del fentanyl.
- Determinar el efecto analgésico **POP** usando o no fentanyl.
- Determinar si existen diferencias en la aparición de eventos adversos tales como: hipotensión, bradicardia nauseas, vómito, temblor, rash, prurito, disconfort.
- Evaluar los efectos de las técnicas sobre el Recién Nacido.
- Evaluar la técnica anestésica por parte del anesthesiólogo, el ginecólogo y la paciente.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un “Ensayo Clínico Controlado Enmascarado”. donde, la evaluación de la intervención tuvo tres grupos. La justificación de la realización de tres grupos y de acuerdo con el marco teórico, fue el conocimiento de solo rangos terapéuticos de dosis de las dos drogas, pero la dosis eficaz con la cual logremos reducir el dolor y obtener menos eventos adversos aún no está definida. Igualmente la disminución de la dosis terapéutica del anestésico local, tampoco está definida. La distribución de los grupos puede observarse en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los grupos

Anestésico ↓	Grupo control	Grupo 2	Grupo 3
BPV pesada al 0.5%	10 mgrs(2cc)	7.5 mgrs(1.5cc)	7.5mgrs(1.5cc)
Fentanyl en mcgrs y (cc)	NO	15 (0.3cc)	25 (0.5cc)
Solución salina 0.9%	NO	0.2cc	NO
Volumen final**	2cc	2cc	2cc

**El volumen final a ser administrado se estandarizó en dos centímetros cúbicos, para evitar sesgo de clasificación y proteger aún más el enmascaramiento.

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

– **Población Blanco.** Se incluyeron todas las pacientes con embarazo a término, usuarias del HURGV que iban a ser sometidas a cesárea como método de terminación de su embarazo.

– **Población del estudio.** Se consideraron pacientes elegibles, quienes cumplían con los siguientes criterios de inclusión.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de la población blanco que fueron sometidos a cesárea por feto(s) vivo(s) bajo anestesia subaracnoidea.
- Pacientes que no habían recibido analgesia regional ni sistémica, previas al acto operatorio.
- Pacientes que fueron clasificadas como ASA 1 0 2.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes a quienes se les realizo otro procedimiento adicional (excluye el pomeroy).
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

6.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Con los antecedentes mencionados en el marco teórico, el cálculo de la muestra se realizo de acuerdo a las siguientes pautas:

- Incidencia del DIOC = 35% Grupo control
- Incidencia deseada = 15% Grupos Intervenidos
- Delta = 20%
- Riesgo Relativo : 0.42

Con los datos anteriores y siguiendo las pautas recomendadas para la realización de este tipo de estudios: poder del un 80% y una significancia del 95%, se realizo él calculo de la muestra utilizando el programa stat-cal de epi-info 2000, donde se utiliza la formula recomendada por Fleiss en su libro “Statistical methods for Rates

and proportions”⁵⁰. para un total de 76 pacientes por grupo, al cual se le hizo un ajuste de 10% por pérdidas para un total de 252 pacientes. Ver Tabla No 4.

Tabla 4. Cálculo del tamaño muestral

Alfa	Beta	No Exp / Exp	Factor Exp.	RR	OR	# Grupo	Total
85	80	1 :1	15%	0.42	0.31	76	236

*Ajuste por pérdidas (10%) ; Total pacientes 252

6.6 ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

Se realizó aleatorización por bloques de a seis, lo cual nos permitió evitar grandes disparidades en el número de individuos asignados a los grupos en estudio. De manera práctica, para solucionar problemas logísticos, toda la secuencia de asignación se realizó antes del inicio del estudio utilizando una tabla de números aleatorios y se mantuvo fuera del alcance del investigador y del anestesiólogo que llevaba a cabo el acto médico, con el fin de evitar que éste conociera a qué tratamiento estaba asignado el próximo paciente. Ver Tabla No 5. Anexo No 1: Tabla de aleatorización, verificación y seguimiento.

Ya obtenido el orden de la aleatorización, se generó una tabla numerada del 1 al 252 para control dentro de la sala de cirugía. El anestesiólogo a cargo del servicio confirmaba el número de ingreso de la paciente y verifica en la tabla original la intervención asignada. Seguidamente prepara la droga en jeringa de 2cc y le hacía entrega al residente de anestesia para su aplicación, el cual realizaba el acto anestésico supervisado, y diligenciaba el instrumento de recolección de la información. Ver Anexos No.3: Instrumento de recolección de información.

⁵⁰ Fleiss Joseph L. Statistical methods for rates y proportions 2da. Ed. Cap. 2 33-49

Tabla 5. Manejo del enmascaramiento

Personal	Enmascarado	Función
Anestesiólogo del servicio	No	Responsable acto anestésico.
		Preparaba la droga.
Paciente	Si	Objeto de intervención
Residente anestesia	Si	Ejecutaba la intervención
		Diligenciaba instrumento de recolección
Auxiliares de investigación	No	Seguimiento investigación.
		Preparación droga
		Seguimiento investigación.
Investigador principal	Si	Verificación y análisis
Tutor investigación	Si	Seguimiento investigación.
		Verificación y análisis

6.7 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables exploradas se tabularan en el instrumento de recolección de datos, cual se encuentra en el Anexo No 5. La descripción de cada una es la siguiente:

6.7.1 Variable resultado. Tipo dependiente. **DOLOR IOP EN CESAREA (DIOC)**, el cual se evaluó mediante escala análoga verbal categórica en los siguientes momentos durante la cesárea:

- Al inicio del acto quirúrgico: incisión en la piel.
- Al momento de la apertura de la cavidad abdominal.

- Al momento de la histerotomía para la extracción del neonato. Durante este momento se evaluó si se realizó maniobra de Kristeller o no para facilitar esta extracción.
- Si se realizó o no luxación uterina, el dolor también se evaluó
- Al realizar la limpieza del peritoneo.
- Al cierre de los planos quirúrgicos: fascia y piel.
- Igualmente, se registró y evaluó la presencia de dolor epigástrico y dolor referido al hombro, síntomas frecuentes en este procedimiento.

6.7.2 Dolor Post-operatorio (DPOP). Fue evaluado en igual escala en intervalos de tiempo de 30, 60 y 90 minutos, a partir del momento de terminado el acto operatorio, con el objetivo secundario de valorar la analgesia residual de la técnica anestésica.

6.7.3 Variables Explicatorias. Fueron las dosificaciones tanto del anestésico local BPV, como del opioide tipo fentanyl, (grupos del estudio)

6.7.4 Variables Independientes. Se consideraron:

- Edad: Registrada como la edad de la paciente en años cumplidos, obtenido en la valoración preanestésica.
- Peso: Registrado en kilogramos y obtenido por medición directa en balanza portátil, la cual se calibrara todos los días. Medición directa obtenida en la valoración preanestésica.
- Talla: En metros y obtenida por medición directa del operador en la valoración preanestesia.
- IMC: Índice de Masa Corporal. Obtenida mediante la formula de Broca. $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$

- Diagnostico (Dx): Tipo nominal. Se registrara el diagnostico referido en la hoja de solicitud de turno quirúrgico y corroborado con el medico tratante.
- Luxación uterina: Variable nominal, categórica. Dada por exteriorización del útero por parte del cirujano durante el acto operatorio.
- ASA: Clasificación del estado físico de la paciente, de acuerdo a la escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), la cual ha sido validada ampliamente⁵¹ y dada como resultado de la evaluación preanestésica.
- Nivel de entrenamiento del anestesiólogo y del cirujano: Se registro si correspondía a residente o especialista.
- Tiempo Quirúrgico: Registrado en minutos desde el momento de inicio de la cirugía hasta su finalización.

6.7.5 Variables dependientes. Fueron evaluadas las siguientes:

- Nivel alcanzado: Se evaluó mediante la técnica de pérdida de la sensación al cambio de temperatura, mediante prueba con algodón impregnado en alcohol.
- Mareo: Episodio referido por la paciente y presentado después de aplicada la anestesia.
- Hipotensión: Registrado como episodio de TAS menor de 90mmhg o TAM menor de 60mmHg., de acuerdo a las definiciones de Braunwald, claramente aceptadas y validadas⁵².
- Náusea: Episodio registrado que se presentaba posterior a la administración de la anestesia y era observado por el investigador o referido por la paciente.
- Vómito: Episodio registrado cuando se presentaba posterior a la administración de la anestesia y era observado por el investigador o referido por la paciente.
- Prurito: Episodio registrado cuando se presentaba posterior a la administración de la anestesia y era observado por el investigador o referido por la paciente.

⁵¹ ASA. American Society of Anesthesiologist. 1996 Annual Refresher Course Lectures.

⁵² Braunwald Eugene, Medicina Cardiovascular Vol. 1 y 2 4ta Ed. 12-20 863-865 1757-1758.

- Rash cutáneo: Evidencia clara encontrada por el Anestesiólogo
- Bostezo: Episodio registrado cuando se presentaba posterior a la administración de la anestesia y era observado por el investigador o referido por la paciente.
- Temblor: Episodio registrado cuando se presentaba posterior a la administración de la anestesia y era observado por el investigador o referido por la paciente.
- Depresión respiratoria: Episodio registrado cuando se presentaba posterior a la administración de la anestesia caracterizado por frecuencia respiratoria menor de 7 por minuto
- LEV utilizados durante el acto quirúrgico: Medición exacta en centímetro cúbicos de la cantidad de cristaloides que fueron administrados durante el acto operatorio.
- Sangrado: Cuantificado mediante el pesaje de las compresas en balanza electrónica y utilizando una escala previamente determinada y validada.
- Utilización de vasopresor: Registrado por el anestesiólogo a cargo de acuerdo al criterio de hipotensión sintomática (Criterio de hipotensión mas manifestaciones clínicas: náuseas, mareo, vómito, bradicardia)
- Drogas coadyudantes: Registro de drogas adicionales, que a criterio del anestesiólogo se utilizaron durante el acto operatorio, ya sea como analgésicos, antieméticos o cualquier otro síntoma que requirió intervención farmacológica.
- Tiempo Quirúrgico: Registrado en minutos desde el inicio del acto operatorio hasta su finalización.
- Tiempo Anestésico: Registrado en minutos desde la aplicación del anestésico hasta inicio de movilidad de los pies.
- Cefalea: Manifestación expresada por la paciente acerca de este síntoma, ya sea durante el acto operatorio o en salas de recuperación.
- Disconfort: Sensación de incomodidad manifestado por la paciente, que no obedece a síntoma alguno ni se precisa con claridad por parte de la Paciente. Por lo general se evidencian movimientos de la cintura escapular o de los miembros superiores.

– Tipo de analgésico utilizado en el post-operatorio: De acuerdo con la evaluación realizada por el anestesiólogo en el servicio de recuperación, y clasificados como opioides o AINES.

La información sobre estas variables fue recogida en el instrumento diseñado para tal fin (Ver anexo No 2) , el cual fué aplicado a partir del momento que la paciente quedo incluida en el estudio, durante el momento de la aplicación de la anestesia, el IOP, y a los a los 30, 60 y 90 minutos POP.

7. PROCEDIMIENTO

7.1 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Ver anexo 5.

7.2 MANEJO DEL PACIENTE

Una vez el paciente fue ingresado en el estudio, correspondió al anestesiólogo a cargo del servicio o al auxiliar de investigación revisar a que grupo fue asignado, supervisar, preparar y entregar al residente rotante la dosificación asignada y corroborar que se siguió el siguiente protocolo:

Revisión protocolaria de todo el equipo de anestesia en sala de cirugía.

Monitorización de signos vitales con presión arterial no invasiva mediante método electrónico, oximetría, visocardioscopio en derivación DII.

Infusión de 1000 cc de cristaloides tipo Lactato Ringer en un tiempo máximo de 20 minutos previos al acto anestésico.

Colocación de la paciente en decúbito lateral izquierdo. *

Realización de asepsia y antisepsia del área lumbar y dorsal inferior.

Ubicación del ínter espacio lumbar L₂-L₃. **

Realizar punción con spinocan calibre 25 o menor, confirma salida de LCR e inyecta la intervención asignada según orden aleatorio.

Reintegrar la paciente al decúbito supino, colocarle el “colchón de Kennedy” modificado” para producir desplazamiento uterino y minimizar la compresión de éste sobre el complejo vascular Aorto-Cava.

Oxigenoterapia una FIO₂ del 30%.

El manejo de líquidos posterior a la aplicación de la técnica anestésica y durante el transoperatorio, se llevo a cabo de acuerdo al criterio del anesthesiologo a cargo y se registro en el instrumento de recolección.

La aplicación de oxitocina se estandarizó diluyendo 10 UI en 500 cc de cristaloides.

La recolección de datos se realizo según instrumento y de acuerdo con las especificaciones dadas en el apartado sobre variables.

El manejo del dolor IOP u otra manifestación que a juicio del anesthesiologo responsable ameritaba intervención, se realizo a criterio del mismo y fue registrada en el instrumento de recolección de la información.

Si por imposibilidad técnica, no es posible realizarla en DLI, se puede realizar en posición sentada, lo importante es especificarlo en el instrumento. ** Igualmente, si no fue posible realizar punción en L₂-L₃, se cambiara de interés espacio y se dejara constancia en el instrumento.

8. CONTROL DE SESGOS

El control de los sesgos se hizo de la siguiente forma:

- **Sesgo de Selección.** Se motivó previamente a quienes recogían la información y realizaban la evaluación del dolor IOP y POP con el fin de evitar un número de perdidas muy grande por falta de datos que pudiera invalidar el trabajo.

- **Sesgo de Clasificación.** Se entreno y explico previamente a los anestesiólogos o residentes encargados de realizar la técnica y recoger la información para que se ciñeran estrictamente a los cuestionarios y se les solicito no condicionar la respuesta de la evaluación del DIOC.

- **Sesgo de Confusión.** Se recogió toda la información y se analizaron todas las variables que en estudios previos han mostrado ser factores de riesgo para DIOC (Vg. altura del bloqueo) y que pudieron introducir un efecto extraño en el resultado.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Se siguieron las normas de la buena práctica clínica y principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos definidas en la última revisión de la declaración de Helsinki en 1964 y revisada por la 52ª. Asamblea general en Edimburgo, Escocia en el año 2000⁶³. y la resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de nuestro país, en la cual se dictan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y sus especificaciones pertinentes a la investigación en mujeres embarazadas (capítulo IV) . Con este fin se utilizó un formato de consentimiento informado que contenía las normas del ministerio de salud de Colombia. Ver anexo 7.

El anterior protocolo de investigación fue presentado en el mes de noviembre del año 2001, al comité de ética interinstitucional de la UIS y el HURGV, el cual fue aprobado para su realización, previa aprobación de los evaluadores de la Maestría en Epidemiología de la UIS y de la dirección de investigaciones de la facultad de salud de la UIS (DIF). Se aclara que no se presentaron conflictos de interés y la financiación del estudio estuvo a cargo del investigador principal y contando con recursos institucionales.

⁶³ 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

10. RESULTADOS

10.1 CALIDAD DE LOS DATOS

Los datos, consignados en el instrumento, fueron digitados por duplicado en una base de datos elaborada en Epiinfo 6.0⁵³ y su validación se hizo en el programa validate de Epiinfo. Se compararon los dos sets; y las diferencias encontradas se revisaron hasta dejar una sola. Los datos mas discordantes correspondieron a valores de edad (6, 112, 1 año), y de dolor por encima de la escala (40,100), los cuales pudieron ser producto de la digitación.

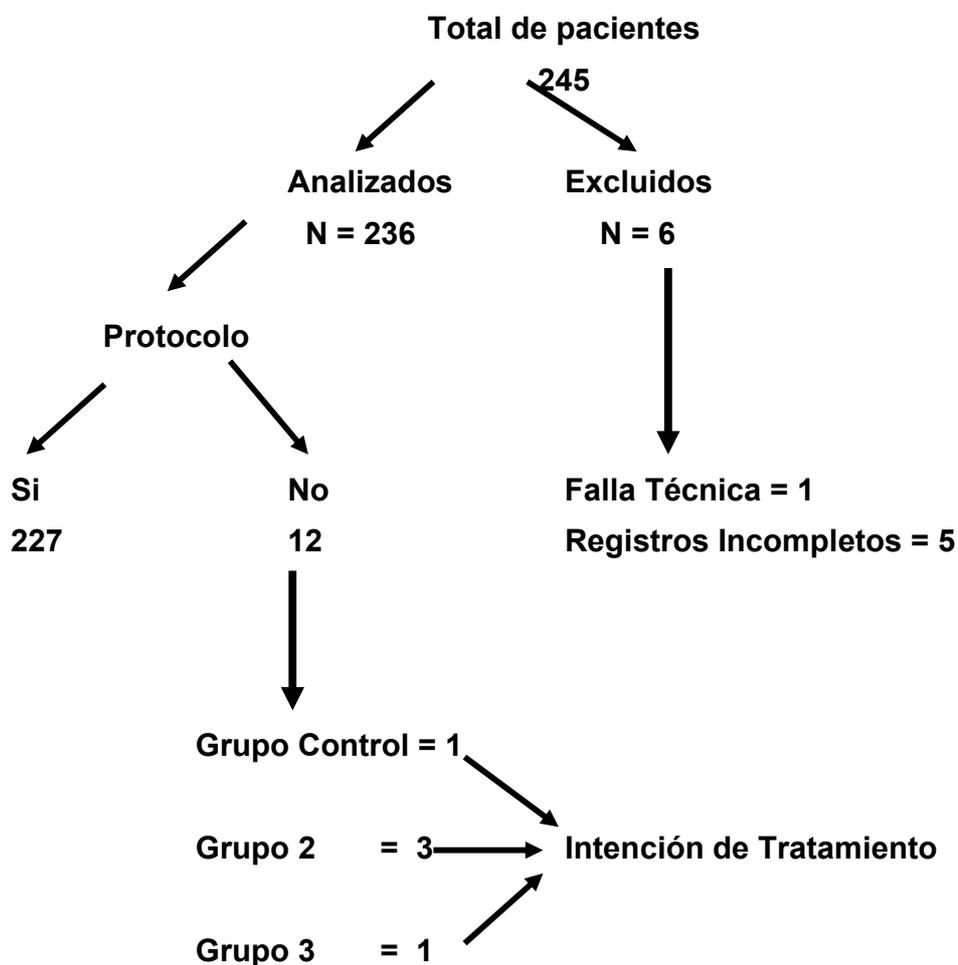
Se reclutaron un total de 245 pacientes, de los cuales seis de ellos fueron excluidos; uno por técnica fallida que requirió anestesia general y cinco por registros incompletos en el instrumento. Hubo 12 pacientes a quienes por presencia de **DIOC**, se les administró midazolam 2,5 mgrs y fentanyl 50mcgrs, de los cuales 4 pertenecían al grupo control, 5 al grupo dos y 3 al grupo tres, sin embargo estos pacientes fueron incluidos en el análisis final por intención de tratamiento. Se obtuvo así, 97% de cumplimiento. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado. La cohorte y asignación de los pacientes a los diferentes grupos quedo de la siguiente manera: Ver Diagrama 1 y Tabla 5.

Tabla 6. Asignación de los Grupos

	Grupo Control BPV10	Grupo 1 BPVF15	Grupo 3 BPVF25
No Pacientes	82	79	78

⁵³ Epi_info

Diagrama 1. La Cohorte



Las características clínicas de las pacientes son descritas usando medias y proporciones y su respectivo intervalo de confianza al 95%. 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 usaron para evaluar las diferencias entre las variables continuas y dicotómicas respectivamente. El riesgo de DIOC y de efectos secundarios fue estimado para cada grupo de tratamiento. El RR y su IC 95% fue usado para mediar la eficacia de la intervención comparada

con el grupo control. Se realizó análisis univariado, bivariado y varianza para comparaciones de más de dos grupos, por último se realizó regresión logística, esta última con el fin de evaluar los efectos independientes de los posibles factores de riesgo clínicos para la presencia de DIOC, un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Finalmente se realizó análisis de la bondad de ajuste del modelo final. Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico Stata 7.0

No se presentaron diferencias significativas respecto a las características básicas de las pacientes, a excepción del nivel alcanzado. La edad promedio fue de 25 años, el promedio del **IMC** de 26.85. Ver tabla No 7.

10.2 DOLOR INTRAOPERATORIO EN CESÁREA. DIOC

La incidencia general de **DIOC** fue del **21.34% (16.1–26.6)**, con unos valores de **36.59% (25.9–47.2)**, **12.82% (5.2–20.4)** y **13.92% (6.1–21.7)** para el grupo control y los grupos 2 y 3 respectivamente, diferencia significativa entre los tres grupos, pero no entre los intervenidos. El riesgo relativo (**RR**) de presentar dolor en las pacientes del grupo control fue **2.85** y **2.62** veces mayor comparados con los grupos 2 y 3, quienes presentaron RR de 0.35 y 0.38 respectivamente. Ver tabla 8 y Gráfica 1.

Tabla 7. Características básicas de los pacientes

Grupo →	Control =1	Grupo2= BPVF15	Grupo3= BPVF25	Sig.
No Pacientes	82	79	78	
Edad Años*	26.1(19.5-32.7)	24.2 (18.7 - 29.7)	24.8 (18.9 - 30.7)	0.2157
Peso Kgrs*	68.2 (66 - 70.5)	66.1 (64.1 - 68)	66.3 (64.1 - 68.6)	0.3246
Talla Mts*	1.56(1.57 - 1.59)	1.58 (1.57 - 1.59)	1.57 (1.55 - 1.58)	0.2267
IMC*	27.4 (26.4- 28.3)	26.3 (25.6 - 27.1)	26.8 (26 - 27.7)	0.2534
Cesárea Previa	29.3 (19.2 - 39.3)	34.6 (23.8 - 45.4)	34.2 (23.5 - 44.9)	0.723
Urgencias	92.7 (86.9 - 98.4)	85.9 (78 - 94)	89.9 (83.1 - 96.7)	0.372
Area Rural	67.1 (56.7 - 77.5)	53.8 (42.5 - 65.2)	57 (45.8 - 68.1)	0.202
Seg.Social Si	25.6 (16 - 35)	25.6 (15.7 - 35.5)	26.6 (16.6 - 36.5)	0.987
ASA 1	68.29 (58 – 78.5)	70.51(60.1– 80.8)	73.42(63.5– 83.4)	0.774
Posición DLI	93.9 (88.6 - 99.2)	94.9 (89.9 - 99.9)	88.6 (81.4 - 95.8)	0.275
Aguja No 25	75.6 (66.1 - 85.1)	70.5 (60.2 - 80.9)	73.4 (63.5 - 83.4)	0.766
Punción: L3-L4	57.3 (46.4 - 68.3)	46.2 (34.8 - 57.5)	50.63 (63.5- 83.4)	0.363
Nivel T2-T4	85.4 (77.6 - 93.2)	87.2 (79.6 - 94.8)	94.9 (90 - 99.9)	0.119**
R. Anestesiología	59.8 (48.9 - 70.6)	51.3 (39.9 - 62.6)	53.2 (41.9 - 64.4)	0.525
R. Ginecología	62.2 (51.5 - 72.9)	52.6 (41.2 - 63.9)	60.8 (49.8 - 71.8)	0.415

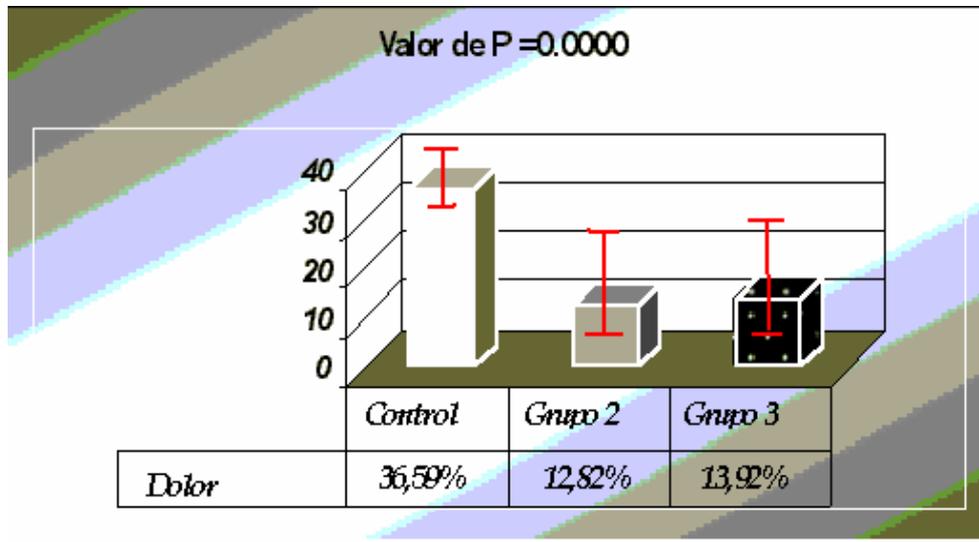
* Variables continuas expresadas como Media y sus IC. Las demás son categóricas % y sus IC

** Grupo1 vs2 p=0.153 Grupo 1 vs 3 p=0.06 1 y 2 vs 3=0.150. R= Residente

Tabla 8. Riesgos absolutos de DIOC según grupos de Tto.

	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo	Valor de
DIOC	IC 95%	IC 95%	P
Grupo Control	36.59 (25.94 - 47.23)	1	
Grupo 2	12,82 (5.23 - 20.41)	0.35 (0.183 -0.667)	0.0005
Grupo 3	13.92 (2.45 - 15.26)	0.38 (0.21 - 0.70)	0.0010

Grafica 1. Incidencia de DIOC según grupos de Tto.



10.3 DOLOR INTRAOPERATORIO SEGÚN ESTIMULO QUIRÚRGICO

De los nueve momentos evaluados, no se presentó dolor al momento de la incisión en ningún grupo, en los otros momentos, en el grupo control se presentó la mayor incidencia, predominando el **DIOC** por la maniobra de Kristeller, la extracción del **RN** y la limpieza de cavidad. La luxación uterina, a pesar de no realizarse en todas las pacientes, no presentó diferencias entre los grupos ($p=0,145$), pero el dolor desencadenado por esta, si fue abolido en los grupos intervenidos. El dolor referido, ya fuese el hombro o al epigastrio, también presentó diferencias significativas entre los grupos intervenidos respecto al control.

Los riesgos relativos de DIOC fueron mayores en el grupo control, aunque su significancia estadística solo se presentó en los momentos de extracción del RN, maniobra de kristeller y los dolores referidos al hombro y epigastrio. El dolor producido por la limpieza de la cavidad, aunque presentó menores RR en los grupos intervenidos, un valor de P significativa, sus intervalos de confianza no lo fueron ($P=0.0876$ IC 95% 0.19-1.21 y $P=0.287$ IC95% 0.42-1.33), que nos estaría

indicando una falta de poder por bajo tamaño de muestra y será motivo de discusión. No se presentaron diferencias entre los grupos intervenidos. Ver tabla 9 y Gráfico 2.

Los valores promedio de DIOC reportados en los diferentes momentos, no mostró diferencias significativas entre los grupos, aunque debemos resaltar que solo un paciente del grupo dos presento un valor de 10 en la escala (por limpieza de cavidad), a diferencia de 12 pacientes encontrados en el grupo control; valor relacionado con la maniobra de Kristeller y la extracción del RN. Ningún paciente del grupo tres presento valor de 10 en la escala. Respecto a la intensidad del DIOC por el Kristeller, la luxación uterina y la limpieza de cavidad, hubo diferencias significativas ($P=0.0000$ y 0.0003). con evidente ventaja sobre el grupo control, pero sin diferencias entre los grupos intervenidos. Ver Gráfico No 3.

Grafica 2. Incidencia de DIOC en operación cesárea

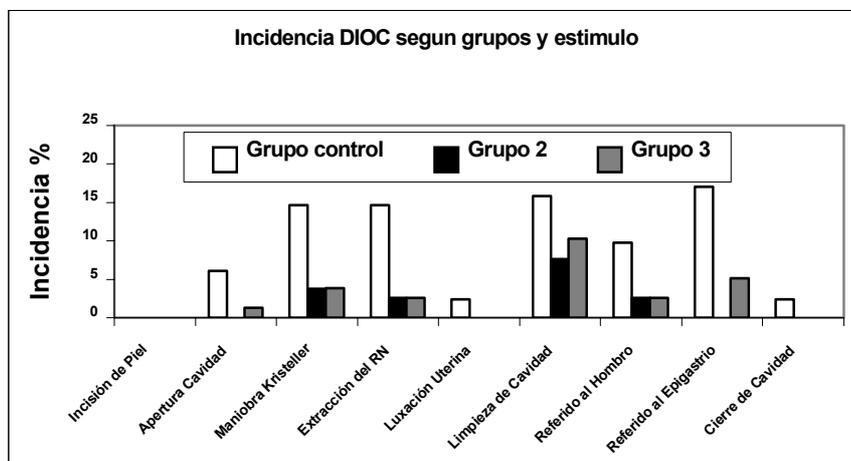
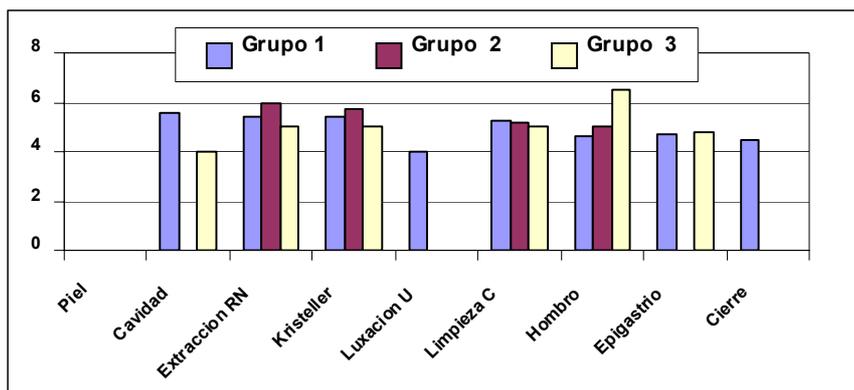


Tabla 9. Riesgos absolutos y Relativos de DIOC según estímulo quirúrgico y grupos de tratamiento

Grupos →	RA % IC 95%			RR IC 95%	
	Control	2	3	2 vs 1	3 vs 1
Estímulo ↓	% / N	% / N	% / N	RR IC 95%	RR IC 95%
Incisión	0	0	0	0	0
Apertura	6.1 / 5	0	1.28 / 1	0	0.21 0.02 – 1.74
Kristeller	14.63 / 12	3.8 / 3	3.85 / 2	0.18 0.04–0.76	0.17
Extracción RN	14.63 / 12	2.53 / 2	2 / 2.56	0.26 0.04–0.76	0.17 0.04 - 0.74
Luxación U.	2.44 / 2	0	0	0	
Limpieza	15.85 / 13	7.59 / 6	10.26 / 8	0.49 0.19- 1.21	0.75 0.42 - 1.33
Hombro***	9.76 / 8	2.53 / 2	2.56 / 2	0.26 0.06–1.20	0.26 0.06 – 1.18
Epigastrio***	17.07 / 14	0	5.13 / 4 0.1-10	0	0.30 0.10– 0.86
Cierre	2 / 2.44	0	0	0	0

N*= Número de pacientes ** Valor de p *** Dolor referido

Grafica 3. Medias de DIOC según grupos y estímulo Qx.



10.4 ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO

Se estableció si existía relación entre la presencia de DIOC (variable dependiente) y cada una de las variables independientes, incluyendo aquellas que tienen sentido biológico. Esta relación se evaluó en términos de riesgo relativo y del intervalo de confianza de esa medida puntual^{54 56} Se tuvo en cuenta, además en segundo lugar, los valores de P en las pruebas de Chi cuadrado para establecer dependencia entre las variables analizadas. Un valor de $P < 0.05$, en esta prueba se considero como rechazo a la hipótesis independencia entre las variables y por lo tanto se acepto la relación entre las mismas⁵⁷⁻⁶⁰. Estas variables fueron: el nivel alcanzado con un RR de 3.82 para niveles entre T₅-T₆ comparado con T₂-T₄ IC95% 1.64–8.91 $P=0.002$, la evaluación dicotómica de esta variable se realizo para ser mas concordantes con los reportes de la literatura, los cuales se define como nivel satisfactorio para una operación cesárea el poder alcanzar un nivel igual o menor de T₄, la otra variable fue la procedencia urbana de las pacientes con un RR 1.76. Ver tabla 10.

Se evaluó confusión entre nivel y sitio de punción, la cual fue negativa (OR cruda de 2.52 y combinada de 2.53) con una $p = 0.15$.

⁵⁴ Ibid

⁵⁶ Dawson B, Trapp R. Resumen y presentación de datos en cuadros y figuras en Bioestadística Médica 3ª edición 2002. Ed. Manual Moderno. México. Cap. 3, Págs. 27-67

⁵⁷ Dawson B, Trapp R. Resumen y presentación de datos en cuadros y figuras en Bioestadística Médica 3ª edición 2002. Ed. Manual Moderno. México. Cap. 6, Págs. 145-177 (57)

⁵⁸ Friedman LM, Furberg CD DeMetes DL. Survival Analysis. Fundamentals of Clinical Trials. 3rd Ed. 1998. Springer-Verlag. New York. Cap 14, Págs 223-245 (58)

⁵⁹ Matthews DE, Farewell VT. Estadística Médica.. Segunda Edición 1990. Salvat Editores S. A. Cap 12, Págs. 163-175(59)

⁶⁰ Greenland S. Introduction to Regression Modeling en Modern Epidemiology. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.21, Págs.401-432 (60)

Tabla 10. Análisis Bivariado

Análisis Bivariado x logística			
	RR	IC	Valor p
Edad	0.99	0.95 - 1.05	0.997
IMC	0.96	0.88 - 1.04	0.368
ASA 1	0.79	0.34 - 1.59	0.502
Cesárea Previa Si	0.93	0.48 - 1.80	0.828
Posición DLI	1.06	0.33 - 3.37	0.924
Urgencia	1.47	0.48 - 4.5	0.493
Sitio Punción L₂L₃	0.56	0.29 - 1.05	0.363
Nivel Alcanzado T₂-T₄	3.82	1.64 - 8.91	0.002
Procedencia Urbana	1.76	1.08 – 3.08	0.02

10.5 REGRESIÓN LOGÍSTICA Y MODELAJE

Una vez se determino cuales variables independientes estuvieron asociadas a la presencia de DIOC se construyo un modelo de regresión logística binomial⁵⁸, en el cual ingresaron la variable explicatoria “principal” (grupo) y todas la demás que hayan resultado asociadas a DIOC con significación estadística <0.20. (altura, sitio de punción y procedencia) Estas variables fueron incluidas en el modelo y se determino si al retirar alguna de ellas el cambio en el estimado de la exposición de interés varía en más del 10%.

Este modelo, evidencio que los factores de riesgo para DIOC fueron: el nivel con un RR de 1.48 IC 1.30-1.69 p=0.001 y la procedencia con un RR de 1.76 IC 1.01-3.08. Respecto a los grupos de intervención, estos mostraron diferencia notable con el grupo control al comportarse como factor protector con RR de 0.38 y 0.47 para el grupo 2 y 3 respectivamente, con valores de p e IC significativos. Ver tabla No. 11.

Tabla 11. Riesgos Relativos para DIOC ajustados por factores de riesgo y grupos de tto. en pacientes sometidas a cesárea

	DIOC		
Factor de Riesgo	Riesgos Relativos		
Grupo	RR	IC 95%	Valor p
Control	1		
Grupo 2	0.38	0.21 - 0.71	0.000
Grupo 3	0.47	0.25 – 0.85	0.000
Altura Bloqueo	1.48	1.30 – 1.69	0.001
Procedencia	1.76	1.01 – 3.08	0.020

Hosmer L-H p=0.5690

10.6 EVALUACIÓN DE LA BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO

El modelo final fué sometido a la prueba de bondad de ajuste mediante de Hosmer L-W para determinar que tan bien estuvieron descritos los datos observadis.^{61,62}. dándonos un valor de p=0.659 que refleja una muy buena aceptabilidad de nuestro modelo. Ver tabla 12.

Tabla 12. Bondad de Ajuste del Modelo

Grupo	Probab.	Observ.	Esper.	Observ.	Esper.	Total
1	0.0587	0	1.2	28	26.8	28
2	0.0897	5	2.9	31	33.1	36
3	0.1067	1	1	9	9	10
4	0.1342	3	3.5	25	24.5	28
5	0.1779	3	4.2	21	19.8	24
6	0.2078	7	4.1	14	16.9	21
7	0.224	4	4.9	18	17.1	22

⁶¹ 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

⁶² 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

8	0.3282	9	10.1	24	22.9	33
9	0.4764	12	12.7	15	14.3	27
10	0.7593	7	6.3	3	3.7	10

10.7 EVENTOS ADVERSOS

Se presento mayor incidencia de somnolencia, nauseas, temblor, y prurito ansiedad y disnea, todos ellos muy significativos. El análisis de subgrupos (test de Bonferroni), evidencio que esta diferencia solo fue significativa entre los grupos control e intervenidos, pero no entre estos últimos.. El grupo control evidencio menor incidencia de somnolencia y prurito, y. el rash nunca se presento. Al evaluar diferencias respecto a los eventos adversos entre los dos grupos de intervención, solo se evidencio diferencia significativa respecto al prurito, con un RR de 2 IC 4.92 - 79.01 y $p = 0.0011$. El cual, merece atención especial, no por su incidencia (ver discusión), sino por su efecto acompañante al uso de opioides vía subaracnoidea En los grupos intervenidos la incidencia de temblor y nauseas fue menor. Los riesgos absolutos, aunque fueron menores en los grupos intervenidos, los riesgos relativos no lo fueron, posiblemente debido al tamaño muestra, según podemos observar en los IC. Ver Tablas 13 y 14.

Tabla 13. Riesgos absolutos y relativos de eventos adversos según estímulo y grupos de tratamiento

Grupos	RA % y Número de Pacientes			Sig.	RR e IC 85%		
	Control	2	3		Grupos		
Efe 2ri	%/N				2 vs. 1	3 v 1	3 v 2
Hipotensión	43.90/ 36	30.77/ 24	27.85/ 22	0.073	0.70 0.46 -1.06	0.63 0.41 - 0.97	0.90 0.56 - 1.47
Disnea	2,44/ 2	6,41/ 5	12,66/ 10	0.09	0.43 0.08 - 2.10	0.21 0.024-1.74	0.49 0.46 - 5.33
Somnolencia	13,41/ 11	3,85/ 3	2,53/ 2	<u>0.011</u>	2.63 0.53-13.15	5.19 1.17-22.95	1.97 0.71 - 5.51
Vómito	6,1/ 5	2,56/ 2	1,27/ 1	0.21	1.13 0.58-2.18	0.52 0.22-1.22	0.46 0.20 - 1.07
Temblor	39,32/ 32	25,64/ 20	17,72/ 14	<u>0.009</u>	0.47 0.26-0.84	0.57 0.34-0.97	1.22 0.63 - 2.35
Ansiedad	17,17/ 14	19,23/ 15	8,86/ 7	0.158	0.29 0.08-0.99	0.19 0.04-0.83	0.67 0.11- 3.88
Nauseas	35,37/ 29	16,67/ 13	20,25/ 16	<u>0.013</u>	0.66 0.41-1.04	0.45 0.26-0.78	0.69 0.38 - 1.27
Prurito	2,44/ 2	23,08/ 18	48,1/ 18	<u>0.000</u>	9.46 2.27-39.44	1972 4.92- 79.01	2 1.31-3.32
Rash*	0	2,56/ 2	2,53/ 2	0.346	0.99 0.14-6.84

N = Número de pacientes.

Tabla 14. Riesgos absolutos y relativos de eventos adversos según grupos de tratamiento

Eventos Adversos	Riesgo Absoluto	Riesgos Relativos	p
Grupo Control	82.93 (74.6 – 91.2)	1	
Grupo 2	71.79 (61.6 – 82)	0.865 (0.73 – 1.02)	0.09
Grupo 3	70.88 (80.6 – 81.1)	0.854 (0.71 – 1.01)	0.06

Para analizar mas detalladamente los eventos adversos, se realizo igual procedimiento que para el DIOC, desde el análisis univariado hasta regresión logística, evidenciando iguales factores de riesgo independientes, pero al modelar, la procedencia no fué factor de riesgo, como si lo fue para el DIOC. El modelo final de eventos adverso demostró que no hubo diferencias entre los grupos. Ver tabla No. 15.

Tabla 15. Modelo final para eventos adversos según grupos de tratamiento

Factores de Riesgo	Eventos Adversos	
	RR	
Grupo	RR	IC 95%
Control	1	
Grupo 2	0.86	0.73 – 1.02
Grupo 3	0.85	0.72 – 1.01
Altura T4*	0.93	0.88 – 0.97
Procedencia Urbana	1.14	0.97 – 1.33

10.8 ANALGESIA RESIDUAL

Esta fue evaluada a los 30, 60 y 90 minutos después de terminado el acto quirúrgico. Sin ser el tiempo quirúrgico igual para todas las cirugías, este no mostró diferencias entre los grupos estudiados, con una medias entre 35 y 38 minutos, una mediana de 35 minutos, lo cual nos permitió evaluarlo como variable categórica a partir de la media. Ver tabla No. 16

Tabla 16. Tiempos quirúrgicos según grupos

Tiempo QX (min) ↓	G. Control	Grupo 2	Grupo 3	Sig. F
Media	36.06	35.21	37.82	0.143
Mediana	35	35	35	
Desv. Standard	11.05	9.26	13.21	

La incidencia de dolor POP fue mayor en el grupo control comparado con los intervenidos en todos los intervalos de tiempo evaluados ($p=0.000$), vemos que a medida que transcurría el tiempo POP, el número de pacientes en el grupo control fue disminuyendo y la incidencia aumentando, pues el hecho de presentar dolor, el anestesiólogo a cargo esta facultado y obligado éticamente para tratarlo, por lo cual hasta ese momento llegaba el estudio. Al comparar los grupos, vemos que hay una disminución significativa del riesgo relativo entre los grupos de intervención comparados con el grupo control en todos los momentos evaluados. A pesar de mostrar mayores riesgos absolutos y relativos en el grupo 2 respecto al 3, estas diferencias no fueron significativas (análisis de varianza para mas de dos grupos), con valores de $p=1$, 0.949 y 0.841 a los 30, 60 y 90 Min. respectivamente con intervalos de confianza tampoco significativos. Ver Tabla No 17

Tabla 17. Riesgos absolutos y relativos de Dolor POP según grupos de Tto.

	Tiempo ↓	N	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo IC 95%	Sig. Todos	2 vs 3*
30 Minutos	Grupo Control	82	24.4%	1		
	Grupo 2	78	5.12%	0.21 (0.7-0.59)	0.0005	1
	Grupo 3	79	1.3%	0.05 (0.07-0.38)	0.000	
60 Min.	Grupo Control	58	29.31%	1		
	Grupo 2	75	12%	0.41 (0.2-0.85)	0.0125	0.949
	Grupo 3	78	6.4%	0.22 (0.09-0.56)	0.0004	
90 Min.	Grupo Control	43	65.11%	1		
	Grupo 2	68	13.2%	0.3 (0.15-0.6)	0.0003	0.841
	Grupo 3	74	36.8%	0.15 (0.06-0.38)	0.0000	

*Valores al comparar los grupos 2 y 3 en los tres intervalos de tiempo

10.9 EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA

La técnica anestésica, fue valorada como excelente, buena y mala a criterio de cada uno de los integrantes del grupo quirúrgico. Predomina la evaluación de la técnica como excelente en el grupo 3 para todos los evaluadores con diferencias significativas para el anesthesiologo a favor de los grupos intervenidos y para el grupo 3 por el paciente. La evaluación de mala predomina en el grupo control por todos los evaluadores, aunque con diferencias solo significativas para el paciente y el grupo control. Ver Tabla No.18

Tabla 18. Evaluación de la técnica anestésica según especialidad y paciente

Grupos → Evaluación ↓	Grupo Control	Grupo 2	Grupo 3	Significancia			
				Todos	1vs.2	1vs.3	2v3
Excelente	% / N*	% / N*	% / N*				
Anestesiólogo	18.29 / 15	48.72 / 38	58.23 / 46	0.000	<u>0.000</u>	<u>0.000</u>	<u>0.603</u>
Ginecólogo	60.98 / 50	67.95 / 53	72.15 / 57	0.185			
Paciente	24.39 / 20	38.46 / 30	53.16 / 42	0.008	0.175	<u>0.001</u>	0.155
Buena							
Anestesiólogo	67.07 / 55	44.87 / 35	32.91 / 26	0.000	<u>0.016</u>	<u>0.000</u>	0.301
Ginecólogo	34.15 / 28	30.77 / 24	26.58 / 21	0.583			
Paciente	63.41 / 52	57.69 / 45	44.3 / 45	0.044	0.765	0.051	0.238
Mala							
Anestesiólogo	14.68 / 12	6.41 / 5	8.86 / 7	0.206			
Ginecólogo	4.88 / 4	1.28 / 1	1.27 / 1	0.241			
Paciente	12.2 / 10	3.85 / 3	2.53 / 2	0.022	0.092	<u>0.040</u>	0.943
N = Número de pacientes.							

11. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra la eficacia del fentanyl intratecal en dosis de 15 o 25 mcgrs adicionado a 7.5mgrs. de BPV pesada al 0.5% en la disminución del dolor intraoperatorio en cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea, cuando se compara con 10 mgrs. de BPV sola a iguales volúmenes (2cc).

La incidencia del DIOC en diferentes estudios usando BPV con OIT ha sido reportada entre un 0 y 38% (ver tablas 1-1A). Nosotros obtuvimos una disminución del 66%, al pasar de 36% (IC95% 25.94- 47.23) en el grupo control a un 12.82% en el grupo dos (IC 95% 5.23-20.41) y un 13.92% en el grupo tres (IC 95% 2.45-15.26) diferencias significativas todas ellas $P=0.000$ y sin diferencias entre los grupos intervenidos. Los riesgos relativos (RR) en los grupos de intervención fueron de 0.245 (IC 95% (0.183 -0.667)) para el grupo dos y de 0.38 (IC 95% 0.21 - 0.70) para el grupo tres. El número necesario a tratar (NNT) para lograr abolición del DIOC fue de 4.21 y 4.41 en los grupos dos y tres, ligeramente superior a los encontrados en el metánesis (NNT de 4) y en el estudio de CM Cowan que fue de 3.6, este valor nos indica alto grado de eficacia clínica^{43,64.65}

Nuestros hallazgos coinciden con varios estudios, que evalúan el papel de los OIT ya fuese fentanyl, sulfentanyl, o morfina adicionados a la BPV, aunque sin llegar a tener cero de incidencia como en esos estudios^{24-28,66-70} (ver tablas 1-1A). El

⁴³, Ibid.

⁶⁴ Laupacis A. Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Eng. J.M 1988;318: 1728-33

⁶⁵ Smeeth L. Haines A. Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses-sometimes informative, usually misleading. Br. Med. J 1999; 318;1548-51
24-28 Ibid

⁶⁶ Chu CC, Shu SS, Lin SM, Chu NW, Leu YK, Tsai SK, Lee TY. The effect of intrathecal bupivacaine with combined fentanyl in cesarean section. Acta Anaesthesiol. Sin 1995 Sep; 33(3):149-54. Abstrac

⁶⁷Echevarria M, Caba F, Bernal L, Pallares JA, Rodriguez R. Effect of the local anesthetic on visceral pain in cesarean sections done under intradural anesthesia. Rev Esp. Anesthesiol. Reanim 1996 Jan; 43(1):2-6

diseño de nuestro estudio pudiera explicar esta diferencia, pues el reporte de ellos procede de diseños observacionales, no enmascarados, o aleatorización secuencial, y la mayoría de ensayos clínicos controlados han fundamentado su metodología en los requerimientos de analgésicos IOP, duración de la analgesia residual, el disconfort IOP o sola evaluaron la presencia de dolor visceral, y no se han tenido en cuenta estudios exploratorios o la revisión sistemática que reportaba un 24% de disconfort cuando no se usa OIT^{15,29}. Igualmente el tamaño de muestra no fue fundamentado en igual diseño del presente estudio, y nosotros lo realizamos con base en un estudio observacional analítico realizado en nuestra institución⁷ y el reporte de un ECC que evalúa iguales momentos en la cirugía se realizo usando fentanyl y clonidina⁸

La adición de OIT a la BPV han ido ganando popularidad, pero aun no han sido catalogado como una técnica estándar en la practica anestésica, posiblemente por no existir ni la evidencia clínica tipo IA, ni un consenso sobre la dosis ideal de los dos fármacos, lo cual ha producido una gran cantidad de trabajos que evalúan combinaciones diferentes, todos ellos bajo una orientación muy clara: disminuir la dosis de la BPV y optimizar la dosis del opioide (ver tablas 1-1A) La teoría más aceptada del mecanismo de acción de los OIT es un efecto central medular y un efecto de absorción sistémica vía sanguínea, el primero lo reforzamos por el hallazgo de analgesia residual y el segundo por su papel IOP^{20,25,70}. Entre las ventajas del OIT tendríamos: una mejor analgesia IOP y POP, menores eventos

68Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, et al. Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesth. Analg.* 1997 December; 85: 1288–93

69Sarvela PJ, Halonen PM, Korttila KT. Comparison of 9 mg of intrathecal plain and hyperbaric bupivacaine both with fentanyl for cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 1999 Nov; 89(5):1257-62

70 Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg. Anesth. Pain Med* 2000 May-Jun; 25(3):240-5

15 Op_Cit

29 Op_cit

7 Op_Cit

8 Op_Cit
20,25,70 Op_cit

adversos, lo cual debe sopesarse con los riesgos que su uso conlleva como son la depresión respiratoria, somnolencia, prurito y náuseas o vómito⁷¹⁻⁷³. Basado en los hallazgos de estos trabajos se han utilizado dosis de fentanyl entre 6.25 hasta 100mcgrs, solo logrando concluir que por arriba de 25 mcgrs no se obtiene mayor beneficio IOP o POP, y solo se expone a mayores efectos colaterales, y sugieren dosis de 20mcgrs. con el fin de disminuir la depresión respiratoria y el prurito. A diferencia del estudio de Shende²⁶ nosotros utilizamos dosis de BPV menores, las cuales están dentro de los rangos sugeridos por el estudio de Danelli y et al⁷⁴ (5.9 - 9.8mgrs) y dosis de fentanyl igual o superior, pero nunca mayores de 25 mcgrs. No usamos dosis menores de 7.5mgrs de BPV, debido a que nuestra institución es de nivel universitario y gran porcentaje de los procedimientos son llevados a cabo por residentes, lo cual pudiera corresponder a un mayor tiempo quirúrgico, sin embargo el tiempo promedio del acto quirúrgico fue de 36 minutos y no existieron diferencias entre las cirugías realizadas por residentes o especialistas. Lo anterior nos sugiere un trabajo posterior con dosis menores a 7.5 mgrs. de BPV.

El nivel alcanzado a los 15 minutos, sigue siendo una piedra angular, en la prevención del **DIOC**, pero esto no solo explica su ausencia, Nosotros obtuvimos niveles entre T₂T₄ y en más del 85% de los pacientes de los grupos uno y dos y cerca del 95%, de los pacientes en el grupo tres con un RR de 0.9 de DIOC comparado con niveles entre T₅T₆, A pesar de obtener un menor riesgo absoluto entre los grupos intervenidos, en el DIOC producido por limpieza de la cavidad no obtuvimos diferencias significativas entre los tres grupos p=0.244, lo cual nos hace

⁷¹ Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J. Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of five opioid techniques. Reg. Anesth. 1991 May-Jun; 16(3):141-9

⁷¹ Riley, Edward T., Cohen, Sheila E., and Et al. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section: A comparison of time efficiency, cost, charges and complications. Anesthesia and Analgesia April 1995, Vol. 80 (4), 709-712

⁷³ Pamela J, Morgan, Stephen Halpern and Jenny Lam-McCulloch Comparison of Maternal Satisfaction Between Epidural and Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section. Survey of Anesthesiology. Volume 45(4) August 2001 pp 224-225

²⁶ Ibid

⁷⁴ Danelli G, Zangrillo A, Nucera D, Giorgi E, Fanelli G, Senatore R, Casati A. The minimum effective dose of 0.5% hyperbaric spinal bupivacaine for cesarean section. Minerva Anestesiol. 2001 Jul-Aug;67(7-8):573-77

pensar que no solo la adición de los dos fármacos y un nivel de T₄⁷⁵ pudiera ser suficiente para obtener abolición de este estímulo doloroso y difiere de las recomendaciones de varios autores de un nivel de T₄ como ideal para este tipo de cirugía. La explicación pudiera ser que el bloqueo del X par solo es parcial en este tipo de anestesia y pudieran jugar un papel importante el tipo, tiempo de estímulo, habilidad del cirujano y cantidad de sangre o líquido amniótico en la cavidad abdominal.

Nosotros no evaluamos los requerimientos analgésicos **IOP**, pero creemos que los futuros estudios deben diseñarse no solo con base a la evaluación de estos requerimientos, sino a la prevención de DIOC, principalmente en lo referente al dolor producido por la limpieza del peritoneo, aunque otros autores han preconizado el aumento de la dosis del anestésico local esto va en contravía de las recomendaciones actuales y solo nos da evidencia de un mayor riesgo de efectos colaterales entre ellos la inestabilidad hemodinámica. Para estos futuros trabajos, no sería absurdo pensar en el papel vagotónico menor del fentanyl comparado con la morfina o el alfentanyl con los cuales la incidencia de este estímulo ha reportado valores de cero, aunque en uno de esos estudios se usó Mepivacaine^{21,44,75} y su diseño se realizó para evaluar analgesia POP.

Debemos resaltar el hecho de evidenciar un factor posiblemente cultural como factor de riesgo para la presencia de DIOC, al presentar menor riesgo las pacientes provenientes del área rural, ya fuese por tener un umbral más alto, u otros factores asociados desconocidos Desafortunadamente no recogimos la variable raza, pero la alegorización nos pudo garantizar el control de esta. No sobra dejar la inquietud para futuros trabajos de investigación

⁷⁵ Hirabayashi Y, Saitoh K, Fukuda H, Shimizu R. Visceral pain during caesarean section: effect of varying dose of spinal amethocaine. Br J Anaesth. 1995 Sep; 75(3):266-8.

^{21,44,75} Ibid

– **Eventos adversos.** Obtuvimos al igual que otros autores^{5,35,71,72} menor incidencia de náuseas, hallazgo que coincide parcialmente con el estudio de Manullang y Cols⁷⁷. Sobre un posible efecto protector con el uso de OIT. No encontramos diferencias entre los tres grupos respecto al vómito IOP, el cual a pesar de presentar un menor riesgo absoluto en los grupos 2 y 3 posiblemente por menor inestabilidad. El prurito fue el efecto secundario más llamativo en los grupos con opioides y estuvo relacionado directamente con la dosis del opioide, lo cual coincide con todos los sin que este efecto haya requerido intervención terapéutica. No hubo efectos deletéreos sobre el recién nacido, lo cual apoya la evidencia de la técnica regional sobre la general y reafirma nuestros hallazgos sobre el benéfico del uso de los OIT.

En general, el riesgo relativo de evento adverso fue igual en todos los grupos evaluados. Pero si debemos llamar la atención que su explicación se debe solo a tamaño de muestra, y aunque este hallazgo no fue el objetivo principal del estudio, una siguiente investigación pudiera ser justificada con el fin de darle un valor mayor a la eficacia del uso del fentanyl : menor DIOC con menos eventos secundarios.

Nuestro volumen utilizado se estandarizo en 2cc y para el caso del grupo 2 utilizamos SSN 0.9%, solo con el fin de proteger el enmascaramiento, pero creemos que este volumen igual puede lograrse utilizando LCR, sin que se altere significativamente su densidad²⁰.

– **La analgesia residual postoperatoria (POP).** Se presentó mayor incidencia de dolor a partir de los 30 Min. En el grupo control (P=0.000). En los grupos intervenidos la analgesia se comporto en relación directa con la dosis del opioide,

^{5,35,71,72} Ibid

⁷⁷ Manullang TR Viscomi CM ,Pace ML. Intrathecal fentanyl is superior to intravenous ondansetron for the prevention of perioperative nausea during cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 2000; 90: 1162-6

²⁰ Ibid

sin que esto fuera estadísticamente significativo ($p = 1, 0.949$ y 0.841) a los 30, 60 y 90 Min. respectivamente con intervalos de confianza tampoco significativos. Estos hallazgos fueron similares a los de Belzarena y Dirk^{24,44} (5) y difiere de los resultados del metánesis^{15,40}(31), que a pesar de reportar hallazgos inconsistentes respecto al fentanyl, solo le dan beneficios al periodo IOP y del estudio de Dirk y Cols. quienes no encontraron diferencias al comparar mepivacaine sola y con fentanyl. Es importante resaltar que si existe evidencia del papel de la morfina adicionada a los anestésicos locales en la analgesia residual POP⁴⁰ inclusive valorada hasta las 36 horas POP.

Tanto la analgesia residual como la hipotensión en el presente estudio fueron evaluados como datos categóricos, nosotros creemos que su evaluación debe ser más adecuada, y serán motivo de un análisis subsiguiente por métodos diferentes.(Regresión de Cox y análisis de medidas repetidas dependientes).

– **La evaluación de la técnica.** Aunque el presente trabajo se diseño solo para evaluar DIOC y los demás hallazgos son reportes del estudio, en la evaluación de la técnica anestésica encontramos gran variabilidad, la cual no correlaciona exactamente con los hallazgos de DIOC. Su explicación pudiera deberse a la forma en que se evaluó (ordinal) y con criterios subjetivos pues entendemos que el ginecólogo prefiere buena relajación, no pujo y la mayoría de las veces no se entera de lo que esta sucediendo respecto al estado de la paciente, el paciente desea no dolor ni discomfort y el anesthesiólogo quiere lograr abolición del DIOC, estabilidad hemodinámica, minimizar eventos adversos sobre la madre y el feto, buena analgesia POP, por tal motivo le debemos dar mayor importancia a la evaluación realizada por el paciente y el anesthesiólogo, en la cuales la técnica con opioides evidencio la mejor evaluación.

^{24,44} Op_Cit
^{15,40} Op_Cit
⁴⁰

Finalmente, el diseño del presente estudio, nos permite darle validez a nuestros hallazgos y proponer al menos en nuestra institución, el uso rutinario del opioide

Futuras investigaciones deben seguirse realizando evaluando el papel de los nuevos anestésicos locales tipo levobupivacaine, ropivacaine y su interrelación con opioide, no solo del tipo fentanyl, si no alfentanyl y sulfentanyl, el cual en el estudio de Dirk y Cols,⁴⁴ promete resultados alentadores, al igual que nuevos trabajos que evalúen en forma específica el grado de satisfacción de todo el grupo quirúrgico.

⁴⁴ Op_Cit

12. CONCLUSIONES

Siendo el ensayo clínico aleatorizado el Gold Estándar de la epidemiología, por lo cual su mejor herramienta para la evidencia científica, podemos asumir que nuestros resultados tienen un nivel de evidencia tipo I y ellos serán aplicables a la población en la cual realizamos la presente investigación, no sin antes poder decir, que es fácilmente reproducible con el fin de darle mayor universalidad a estos hallazgos.

De la presente investigación podemos concluir:

- El uso de fentanyl adicionado a la BPV es eficaz para disminuir la incidencia del DIOC bajo anestesia regional subaracnoidea.
- Las dosis requeridas de la BPV se disminuyen en un 25% cuando se adicionan opioides.
- Las valoraciones del Recién Nacido efectuadas por la escala de APGAR no evidencio efectos deletreos sobre ellos.
- La evaluación de la técnica fue excelente para el grupo con 25 mcgrs de fentanyl y la evaluación como mala, aunque no fue mayor del 15%, esta predomino en el grupo sin opioides.
- La duración de la analgesia POP inmediata fue mayor en los grupos intervenidos con una relación directa con la dosis del opioide.

– Las pacientes procedentes del área rural evidenciaron menor riesgo de presentar dolor intraoperatorio comparadas con las del área urbana.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller Ronald D. Anesthesia 5ta Ed. 2000 Churchill Livingstone Inc. Historia y alcance de la practica anestésica. Cap I 5-13.
2. Bonica's Management of Pain 2001 Lippincott Williams & Wilkins John D. Loeser. Chapter 8 365-390.
3. Sorkin L. Wallace MS. Acute pain mechanisms. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Vol. 79: 213, 1999.
4. Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, Hertwig LM, Ostheimer GW Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. Anesthesiology 1989 Oct.; 71(4):535-40.
5. Pedersen H, Santos AC, Steinberg ES, Shapiro HM, Harmon TW, and Finster M. Incidence of visceral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine. Anesth. Analg 1989 Jul; 69(1):46-9.
6. Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Hollmén AI, Edström HH. Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anesthesia with bupivacaine. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:95-8
7. García M. J. Meléndez F.H. Incidencia de nauseas y Dolor Intraoperatorio bajo diferentes técnicas de anestesia regional en cesárea Revista Colombiana de Anestesiología Vol. XXXI No 1; 9-19
8. Benhamou, Dan MD; Thorin, Dominique MD; Brichant, Jean-Francois MD; Dailland, Philippe MD; Milon, Dominique MD; Schneider, Markus MD. Intrathecal Clonidine and Fentanyl with Hyperbaric Bupivacaine Improves Analgesia During Cesarean Section. Anesth. Analg. Volume 87(3) September 1998 609-613
9. Chestnut David. Obstetric Anesthesia Principles y Practice. Ed. Mosby 1994. Part. VII 459-550.
10. Barash, Paúl G. Manual de anestesia clínica. 3 ed. Mexico. Editorial McGraw-Hill. Chapter VI 375.
11. Ara C. Borrás R. Roselli I. Anestesia en cesárea. En tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia. Barcelona, Masson 1997; 18: 513-55.

12. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997; 86:277-84.
13. Suresh M, Wali A. Failed Intubation in obstetrics Airway Management strategies. *Anesth. Clin. North. Am.* 2000; 18 (2) 383-406
14. Randalls, B; Broadway Y, J.W; Browne, D.A.; Morgan, B.M. Comparison of four subarachnoid solutions in needle through-needle technique for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1991 Mar; 66(3).
15. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Ng, K; Cyna, A M Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section volume 3 Update 20-5 2002
16. Joseph Eldor,MD. En Internet. Combined Spinal Epidural Anaesth. <http://www.csen.com/anesthesi/book/>.
17. Delgado C.B. Morfínicos y Antimorfínicos y sus receptores. *Rev. Mex. Anest.* 1981; Vol 4: 127-135
18. Kanto J, Erkkola R. Epidural and intrathecal opiates in obstetrics. *Int. J Clin. Pharmacology Ther Toxicology* 1984 Jun; 22(6):316-23
19. Pleuvry Barbara J. M SC PH D M R Pharmas. Opioid receptors and their relevance to anesthesia. Symposium on Cellular and Molecular aspects of anesthesia. *Br J Anaesth.* 1993 Jul; 71(1):119-130
20. Parlow JL, Money P, Chan PS, Raymond J, Milne B: Addition of opioids alters the density and spread of intrathecal local anesthetics? An in vitro study. *Can J Anaesth.* 1999; 46: 66–70.
21. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739–53.
22. Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1999; 91:1919-1927
23. Crowhurst, Jhon A, Birnbach, David J. Small-Dose Neuroaxial Block: Heading toward the new millennium. *Anesthesia and Analgesia* Febr. 2000 Vol 90(2). Editorial
24. Belzarena Sergio D. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth. Analg* 1992 May; 74(5):653-7.

25. Olofsson, Ch.; Ekblom, A.; Sköldefors, E.; Wåglunnd, B.; Irestedt, L. Anesthetic quality during cesarean section following subarachnoid or epidural administration of bupivacaine with or without fentanyl. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* Volume 41(3) March 1997 pp 332-338
26. Shende D, Cooper GM, Bowden MI. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesthesia* 1998 Jul; 53(7):706-10
27. Kang FC, Tsai YC, Chang PJ, Chen TY. Subarachnoid fentanyl with diluted small-dose bupivacaine for cesarean section delivery. *Act Anaesthesiol.* Singapore 1998 Dec; 36(4):207-14. Abstract
28. Siddik-Sayyid, Sahar M. MD, FRCA; Aouad, Marie T. MD; Jalbout, Maya I. MD; Zalaket, Mirna I. MD; Berzina, Carina E. MD; Baraka, Anis S. MD. Intrathecal versus Intravenous Fentanyl for Supplementation of Subarachnoid Block During Cesarean Delivery. *Anesth. Analg.* Volume 95(1) July 2002 209-213
29. Birnbach, David J. Obstetric Anesthesiology in the new millennium *Obstetric Anesthesia.* *Anaesthesia and Analgesia* Febr. 2000 Vol 90(2). 1241-1243
30. Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D: The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 355–61
31. S-C Yu, W. D. Ngan Kee and A. S. K. Kwan. Addition of meperidine to bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 2002. 88 (3) 379-83
32. Liu, Spencer S. M.D.*; McDonald, Susan B. M.D. Current Issues in Spinal Anesthesia. Review Article. *Anesthesiology* Volume 94(5) May 2001 888-906
33. Singh, Harbhej, Yang, Jay et al. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. *Canadian Journal of Anaesthesia* Nov. 1995, Vol. 42, No 11
34. Ng YT, Chen C, Chuah EC, Tan PP. The evaluation of subarachnoid administration of fentanyl for surgery and postoperative analgesia in patients undergoing cesarean section. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1990 Dec; 28(4):438-42. Abstract
35. Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg. Anesth. Pain Med* 2000; 25: 235–9

36. Palmer CM, Voulgaropoulos D, Alves D. Subarachnoid fentanyl augments lidocaine spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg. Anesth.* 1995 Sep-Oct; 20(5):389-94
37. Stocks, Gary M. F.R.C.A.; Hallworth, Stephen P. F.R.C.A.; Fernando, Roshan F.R.C.A.; England, Adrian J. F.R.C.A.; Columb, Malachy O. F.R.C.A.; Lyons, Gordon F.R.C.A..Clinical Investigations. Minimum Local Analgesic Dose of Intrathecal Bupivacaine in Labor and the Effect of Intrathecal Fentanyl. Volume 94 (4) April 2001 593-598
38. Flanagan HI. Datta S Lambert DH et al. Effect of pregnancy on Bupivacaine induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesthesia and Analgesia* 1987.66: 123-6
39. Butterworth JF et al. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990. 72:962-5
40. Chan, Vincent W S; Peng, Philip,Chinyanga, Herbert; Lazarou Sthepen et al. Determining minimum effective anesthetic concentration of hyperbaric Bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 2000. Vol. 90 1135-1140
41. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 906–16
42. C.M. Cowan J. B. Kendall, P. M. Barclay and R. G. Wilkes. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for Caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 452-8
43. Dirk Meininger, Bihanh C, Kessler P, Nordmeyer J, Alparslan Yazmin, Hall B, Bremerich D. Intratecal fentanyl, Sulfentanyl or placebo combined with hiperbaric Mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesaream delivery *Anesthesia and Analgesia* 2003 Vol 96, 852-858
44. Bilbeny N. Medición del dolor en clínica. En Paeile C, Saavedra A (Eds). *El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos.* Santiago: Mediterráneo, 1990: 87-101
45. Buggedo G, Dagnino J, Muñoz H, Torregrosa S. Escala visual análoga: Comparación de seis escalas distintas. *Rev Chilena Anestesia* 1989; 18: 132
46. Chapman CR, Casey KL, Dubner R et al.Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22:1-31
47. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 1127-1131

48. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Anesth. Clin. North Am* 1992; Vol. 10: 229-246
49. Fleiss Joseph L. *Statistical methods for rates y proportions* 2da. Ed. Cap. 2 33-49
50. ASA. American Society of Anesthesiologist. 1996 Annual Refresher Course Lectures
51. Braunwald Eugene, *Medicina Cardiovascular* Vol. 1 y 2 4ta Ed. 12-20 863-865 1757-1758
52. Epi_info
53. Greenland S, Rothman K. *Fundamentals of Epidemiologic Data Analysis en Modern Epidemiology*. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.13, Págs. 201-229
54. Stata
55. Dawson B, Trapp R. Resumen y presentación de datos en cuadros y figuras en *Bioestadística Médica* 3ª edición 2002. Ed. Manual Moderno. México. Cap. 3, Págs. 27-67
56. Friedman LM, Furberg CD DeMetes DL. *Survival Analysis. Fundamentals of Clinical Trials*. 3rd Ed. 1998. Springer- Verlag. New York. Cap 14, Págs 223-245
57. Matthews DE, Farewell VT. *Estadística Médica.. Segunda Edición* 1990. Salvat Editores S. A. Cap 12, Págs. 163-175
58. Greenland S. *Introduction to Regression Modeling en Modern Epidemiology*. Second edition 1998. Ed. Lippincott Williams & Wilkinscap. Buenos Aires Argentina. Cap.21, Págs.401-432
59. 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
60. 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
61. 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

62. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Eng. J.M* 1988;318: 1728-33
63. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses-sometimes informative, usually misleading. *Br. Med. J* 1999; 318;1548-51
64. Chu CC, Shu SS, Lin SM, Chu NW, Leu YK, Tsai SK, Lee TY. The effect of intrathecal bupivacaine with combined fentanyl in cesarean section. *Acta Anaesthesiol. Sin* 1995 Sep; 33(3):149-54. Abstract
65. Echevarria M, Caba F, Bernal L, Pallares JA, Rodriguez R. Effect of the local anesthetic on visceral pain in cesarean sections done under intradural anesthesia. *Rev Esp. Anesthesiol. Reanim* 1996 Jan; 43(1):2-6
66. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, et al. Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesth. Analg.* 1997 December; 85: 1288–93
67. Sarvela PJ, Halonen PM, Korttila KT. Comparison of 9 mg of intrathecal plain and hyperbaric bupivacaine both with fentanyl for cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 1999 Nov; 89(5):1257-62
68. Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg. Anesth. Pain Med* 2000 May-Jun; 25(3):240-5
69. Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J. Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of five opioid techniques. *Reg. Anesth.* 1991 May-Jun; 16(3):141-9
70. Riley, Edward T., Cohen, Sheila E., and Et al. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section: A comparison of time efficiency, cost, charges and complications. *Anesthesia and Analgesia* April 1995, Vol. 80 (4), 709-712
71. Pamela J, Morgan, Stephen Halpern and jenny Lam-Mcculloch Comparison of Maternal Satisfaction Between Epidural and Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section. *Survey of Anesthesiology*. Volume 45(4) August 2001 pp 224-225
72. Danelli G, Zangrillo A, Nucera D, Giorgi E, Fanelli G, Senatore R, Casati A. The minimum effective dose of 0.5% hyperbaric spinal bupivacaine for cesarean section. *Minerva Anesthesiol.* 2001 Jul-Aug;67(7-8):573-7

73. Hirabayashi Y, Saitoh K, Fukuda H, Shimizu R. Visceral pain during caesarean section: effect of varying dose of spinal amethocaine. *Br J Anaesth.* 1995 Sep; 75(3):266-8
74. Manullang TR, Viscomi CM, Pace ML. Intrathecal fentanyl is superior to intravenous ondansetron for the prevention of perioperative nausea during cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 2000; 90: 1162-6
75. Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D: The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 355–61
76. Ngiam SK, Chong JL. The addition of intrathecal sufentanil and fentanyl to bupivacaine for caesarean section. *Singapore Med J* 1998 Jul; 39(7):290-4. Abstract

Anexos

Anexo 1. Tabla de Aleatorización

Tabla de Aleatorización. Bloques de a seis																			
A	B	C	B	C	A	A	A	C	B	C	B	A	B	A	C	A	C	A	B
B	C	A	C	A	B	C	C	A	B	A	B	C	C	B	A	B	A	C	B
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
B	C	A	C	A	B	B	A	C	A	C	B	C	A	B	A	B	C	A	B
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
C	B	C	A	A	B	C	B	C	A	C	A	B	A	B	C	A	C	B	C
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
B	A	B	C	A	C	A	B	A	B	C	B	C	A	C	A	B	A	B	C
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
B	A	C	A	C	B	C	B	A	B	A	C	A	C	B	C	B	A	A	C
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
B	C	B	A	C	B	A	B	A	C	A	B	C	B	C	A	B	A	C	A
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
C	B	B	C	A	C	A	B	B	C	A	C	A	B	A	B	C	B	C	A
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
B	C	A	C	A	B	B	C	A	C	A	B	B	A	C	A	C	B	A	C
141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
B	C	B	A	B	A	C	A	C	B	A	C	B	C	B	A	B	A	C	A
161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180
C	B	A	C	B	C	B	A	B	C	A	C	A	B	C	A	B	A	B	C
181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200
C	A	B	A	B	C	B	A	C	A	C	B	A	C	B	C	B	A	A	C
201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220
B	C	B	A	A	C	B	C	B	A	A	C	B	C	B	A	A	B	C	B
221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240
C	A	C	B	A	B	A	C	A	B	C	B	C	A	A	C	B	C	B	A
241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252								
A	C	B	C	B	A	A	B	C	B	B	C								

Anexo 2. Tabla de verificación y seguimiento

Tabla de verificación y seguimiento														
1		36		71		106		141		176		211		246
2		37		72		107		142		177		212		247
3		38		73		108		143		178		213		249
4		39		74		109		144		179		214		249
5		40		75		110		145		180		215		250
6		41		76		111		146		181		216		
7		42		77		112		147		182		217		
8		43		78		113		148		183		218		
9		44		79		114		149		184		219		
10		45		80		115		150		185		220		
11		46		81		116		151		186		221		
12		47		82		117		152		187		222		
13		48		83		118		153		188		223		
14		49		84		119		154		189		224		
15		50		85		120		155		190		225		
16		51		86		121		156		191		226		
17		52		87		122		157		192		227		
18		53		88		123		158		193		228		
19		54		89		124		159		194		229		
20		55		90		125		160		195		230		
21		56		91		126		161		196		231		
22		57		92		127		162		197		232		
23		58		93		128		163		198		233		
24		59		94		129		164		199		234		
25		60		85		130		165		200		235		
25		61		96		131		166		201		236		
27		62		97		132		167		202		237		
28		63		98		133		168		203		238		
29		64		99		134		169		204		239		
30		65		100		135		170		205		240		
31		66		101		136		171		206		241		
32		67		102		137		172		207		242		
33		68		103		138		173		208		243		
34		69		104		138		174		209		244		
35		70		105		140		175		210		245		

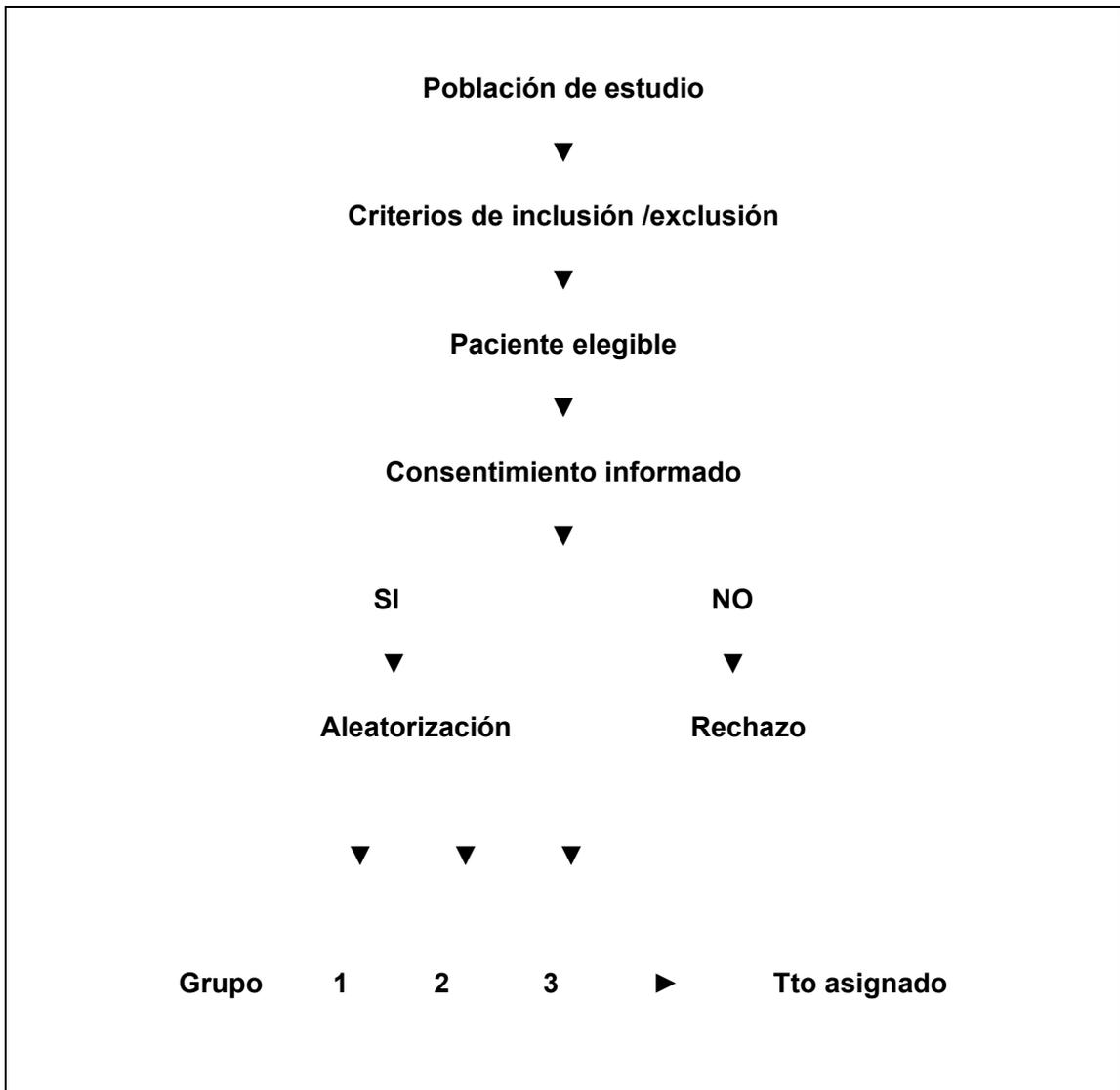
Anexo 3. Instrumento de recolección de la información

Anexo No 4 Instrumento de recolección de la información									
Fentanyl en Anestesia Regional Subaracnoidea para cesárea									
Ensayo Clínico Controlado									
Fecha					HC				
Nombre					Edad		Años		
Dx					G		P		A
Dirección y Teléfono					Cesárea Previa Si		No		
Peso: Kgrs.		Talla: Mts.		IMC					
Remitida Si		No		Procedencia: Urb.		Rural		Seguridad Social Si No	
Técnica Anestésica: ASA U o E					Manejo de LEV				
Posición		DLI		Sentada		Prequirúrgicos			LR
Aguja No		25 26		27		Intraoperatorios			LR
Sitio Punción		L2L3 L3L4		Nivel T		Sangrado			cc
# Intentos		1 2		>2		Diuresis			cc
Realizada por: Espec. Residente(año)					Total LEV cc				
Hora inicio: Anestesia: Cirugía:					Escala dolor intraoperatorio			Puntaje	
Signos Vitales					Incision piel				
Min.		TAS		TAD		TAM		FrC SaO2	
0								Apertura de cavidad	
2								Histerotomía y Extracción del RN	
4								Maniobra Kristelles Si No	
6								Luxación Uterina Si No	
8								Limpieza de cavidad	
10								Dolor al hombro	
15								Dolor epigástrico	
20								Cierre de cavidad	
25								Apgar del RN 1Min 5Min	
30								Ginecólogo	
35								Anestesiólogo	
40								Pediatra	
Uso de drogas intraoperatorias									
45								Atropina Fentanyl	
50								Adrenalina Midazolam	
55								Etilefrina Antiemético	
60								Efedrina Otras**	
Evaluación técnica					E		B		M
80								Anestesiólogo	
90								Ginecólogo	
100								Paciente	
120								Dolor Postoperatorio EVA Puntaje	
Eventos Intraoperatorios					30 Minutos				
TAS<90				Temblor		60 Minutos			
TAM<60				Disconfort		90 Minutos			
FrC<50				Ansiedad		Uso de analgésicos POP			Si No
Disnea				Somnolencia		Opioides			
Nauseas				Prurito		AINES			
Vómito				Rash		Tiempo quirúrgico; (Minutos)			
Bostezo				Otro*		Cx realizada por;		Especialista	
*Reportar:					Res.(año)				
Gracias: Información adicional Dr Meléndez Servicio anestesiología UIS-HURGV									

Anexo 4. Variables del estudio

Clasificación de las variables						
Tipo de Variable						
Resultado	Dependiente	Independiente	Escala de Medición			
			Cuantitativas		Cualitativas	
			Interválica	De razón	Ordinal	Nominal
Dolor IOP			XX			
			XX			
	TAS			XX		
	TAD			XX		
	TAM			XX		
	Frecuencia Cardíaca					
	Nivel Anestésico				XX	
	Hipotensión				XX	
	Nausea					XX
	Vómito					XX
	Prurito					XX
	Bostezo					XX
	Temblor					XX
	Somnolencia					XX
	Disconfort					XX
	Ansiedad					XX
	Rash Cutáneo					XX
	Prurito					XX
	Analgésico Post-Qx					XX
	Drogas Coadyudantes					XX
	Dolor POP		XX			
	Apgar del RN				XX	
	Cefalea POP					XX
	Evaluación Técnica				XX	
	LEV utilizados			XX		
	Sangrado IntraQx			XX		
	Tiempo quirúrgico			XX		
		Edad	XX			
		Genero				XX
		Peso		XX		XX
		Talla		XX		XX
		IMC		XX		XX
		Diagnostico				XX
		ASA			XX	
		Anestesiólogo			XX	
		Obstetra			XX	
		Seguridad social			XX	

Anexo 5. Flujograma de selección de pacientes



Anexo 6. Consentimiento Informado

Eficacia del fentanyl adicionado a la BPV en el dolor IOP en cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea.

Se le ha realizado un diagnostico presuntivo de: _____ por tal motivo, y de acuerdo con la valoración preanestésica realizada por el doctor:: _____ se

requiere que le sea aplicada anestesia, con el fin de llevarla a un estado en que Ud. no sienta dolor y el cirujano pueda operarla. para lograr esto, se le aplicaran unos medicamentos que permitirán la práctica de este procedimiento. la técnica anestésica se denomina “anestesia raquídea o subaracnoidea”, la cual mediante la aplicación de una inyección en su columna lumbar y previa confirmación de salida de líquido cefalorraquídeo, se le infunden la(s) drogas que harán insensible la parte del cuerpo que va a ser intervenida.

Nosotros deseamos mediante esta técnica realizar un estudio comparativo, cuyo objetivo es evaluar la eficacia de una droga denominada fentanyl, la cual ha demostrado que puede ser beneficiosa en lograr la disminución del dolor iop que se presenta durante este procedimiento y a su vez disminuir la cantidad de anestésico utilizado. para lograr este objetivo, hemos diseñado un estudio en el cual existen tres grupos de pacientes, a dos de los cuales se les aplicaran diferentes dosis de fentanyl adicionado a una dosis predeterminado de anestésico local llamado bpv, el otro grupo se le aplicara la bpv sola. las dosis que se utilizaran, están dentro de los rangos terapéuticos aprobados por las autoridades sanitarias y de vigilancia de medicamentos en nuestro país. la selección de los pacientes para pertenecer a uno u otro grupo se realiza al azar. habrá un medico especialista en anestesiología que tiene el conocimiento de la técnica y la droga que se le esta aplicando.

Ud. como paciente participante en el estudio, así como tiene la posibilidad de lograr los beneficios de disminución de dolor y menor riesgo que con las técnicas convencionales, también debe saber que por ser un procedimiento invasivo, conlleva riesgos que van a depender tanto de su estado funcional (el riesgo es mayor si ud. sufre de ciertas enfermedades como hipertensión arterial, asma, diabetes etc.), como riesgos debido al procedimiento en si. estos pueden ser leves, como dolor en el sitio de aplicación, cefalea, mareo, nausea, vomito, hipotensión, temblor, alergias o pueden ser graves tanto agudas como crónicas, entre las cuales se encuentran: dificultad para respirar, hematoma en el sitio de aplicación, el cual puede ocasionarle parálisis transitoria o permanente de las extremidades, aracnoiditis o sea inflamación de las meninges que se encuentran en la zona de la punción, lo cual lleva a déficit parcial o definitivo del movimiento de las extremidades, trastornos del funcionamiento de la vejiga. , y por ultimo el mayor riesgo que es la muerte. sin embargo tanto el equipo de anesthesiologos como la institución se encuentran pendientes de su atención al igual que están debidamente preparados tanto técnica como científicamente para tratar de asumir y superar cada una de estas complicaciones que pudieran presentarse.

Así, si Ud. decide participar en el estudio, tendrá la garantía de tener: privacidad y confidencialidad de la información, y de recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración a cualquier duda acerca del procedimiento, de los riesgos y beneficios relacionados con la presente investigación. igualmente tiene la libertad de retirarse en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se cree perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento. ya, ud. ha sido informada y es solo su voluntad la de decidir participar en este estudio, y en caso de ser afirmativa su decisión, le solicitamos el favor de firmar el presente formato:
Yo _____ identificada con CC o
TI # _____ De _____ he
recibido y comprendido con claridad la naturaleza del estudio y procedimiento, por lo cual autorizo al HURGV para que a través de sus anesthesiologos y de aquellos

que se encuentran en periodo de formación supervisada (residentes de anestesia)
me suministre la técnica anestésica de acuerdo al protocolo del presente estudio.

Firma _____ Testigo 1 _____ Testigo
2 _____

DI: # _____

Anexo 7. Presupuesto

Presupuesto		
Rubros	Costo Mensual \$\$\$	Total \$\$\$
Personal		
1 Investigador Principal: 12 hrs./sem. x 12 meses	\$ 720.000.00	\$ 8.740.000.00
1 Tutor Investigador 4 hrs./sem. x 12 meses	\$ 320.000.00	\$ 3.840.000.00
2 Aux. de Investigación 12 hrs./sem. x 12 meses	\$ 720.000.00	\$ 8.740.000.00
1 Secretaria ½ Tiempo x 3 meses	\$ 200.000.00	\$ 600.000.00
2 Digitadores ½ Tiempo x 2 meses	\$ 300.000.00	\$ 600.000.00
Total		\$ 22.520.000.00
Materiales		
	Costo Unitario \$\$\$	Costo Total \$\$\$
100 Ampollas de fentanyl	\$ 600.00	\$ 60.000.00
150 Amp. De BPV pesada	\$ 7.000.00	\$ 1.050.000.00
500 jeringas de 2cc	\$ 160.00	\$ 80.000.00
250 Spinocan	\$ 9.744.00	\$ 2.436.000.00
1000 bolsas de Lactato Ringer	\$ 3.200.00	\$ 3.200.000.00
200 Bolsas de SSN 0.9 x 500cc	\$ 1.700.00	\$ 340.000.00
260 Branulas No 16	\$ 1.450.00	\$ 377.000.00
520 Equipos de Macro goteo	\$ 1.300.00	\$ 677.000.00
260 sondas de Nelatón	\$ 1.000.00	\$ 260.000.00
4 Bolsas de electrodos x 250 unidades	\$ 18.500.00	\$ 74.000.00
300 Formularios de recolección de datos	\$ 534.00	\$ 160.000.00
Total		\$ 8.714.000.00
Equipos		
Uso de computador		\$ 400.000.00
Recolección Bibliográfica		\$ 700.000.00
Impresión		\$ 250.000.00
Publicación		\$ 250.000.00
Total		\$ 1.600.000.00
Gran Total		\$ 32.834.000.00

Anexo 8. Cronograma de actividades

Cronograma de actividades																						
Mes	8		9		10		11		12		1		2		3		4		5	6	7	8
Año: Dos Mil ...	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	3	2	3	2	3	2	3	2	2	2	2
Actividad ▼																						
Selección de la propuesta	xx		xx		xx																	
Búsqueda Bibliografica	xx			xx	xx	xx																
Presentación del Preproyecto							xx	xx														
Presentación proyecto											xx	xx										
Afinamiento del proyecto																	xx	xx	xx			
Prueba piloto																	xx	xx				
Diseño del instrumento																	xx	xx		xx		
Aprobación Proyecto																					xx	
Búsqueda de financiación																	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Presentación informes				xx		xx		xx													xx	xx
Presentación comité de ética		xx																				
Ejecución del trabajo		xx																				
Recolección Información		xx																				
Seguimiento y verificación		xx																				
Evaluación parcial											xx	xx										
Realización base de datos										xx												
Verificación datos										xx												
Análisis de datos											xx	xx	xx	xx	xx	xx						
Preparación de Informa																		xx				
Presentación preliminar															xx	xx						
Informe final															xx	xx						
Sustentación																	xx					
Mes	8		9		10		11		12		1		2		3		4		5	6	7	8
Año: Dos Mil ...	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	3	2	3	2	3	2	3	2	2	2	2

Anexo 9. Personal a cargo de la investigación

Investigador principal

Héctor Julio Meléndez Flórez MD

Estudiante Maestría en Epidemiología UIS

Médico Anestesiólogo-Fellow Cuidados Intensivos FSB

Esp. Docencia Universitaria UIS.

Tutor Investigador

Germán Gamarra MD

Internista- Nefrólogo

Msc Epidemiología Clínica U.J

Investigador CIE UIS

Auxiliares de Investigación

Carlos Fernández MD Y Ramón Dulcey MD

Estudiantes de tercer año de residencia en Anestesiología y Reanimación UIS

Colaboradores de Investigación

Grupo de anestesiólogos de la Cooperativa COOMEDES, quienes tienen a su cargo el servicio de anestesiología obstétrica del HURVG.