

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ENSAYO CLÍNICO, RANDOMIZADO, PARALELO, FASE  
IV, DE EFICACIA DE LEVOBUPIVACAÍNA MÁS  
FENTANILO 1µg/ml CONTROLADO CON BUPIVACAÍNA  
MÁS FENTANILO 1µg/ml Y ROPIVACAÍNA MÁS  
FENTANILO 1µg/ml EN LA ANALGESIA EPIDURAL DEL  
PARTO

M<sup>a</sup> CARMEN ATIENZAR GÓMEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 12 de Setembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Miguel Tortajada Martínez
- D. Julio Cortijo Gimeno
- D. Raimundo Carlos García
- D. Clemente Muriel Villoria
- D. Esteban Morcillo Sánchez

Va ser dirigida per:

D. José María Palanca Sanfrancisco

D<sup>a</sup>. Rosa M<sup>a</sup> Borrás Ramírez

©Copyright: Servei de Publicacions

M<sup>a</sup> Carmen Atienzar Gómez

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6365-5

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115



**Universitat  
Autònoma  
de Barcelona**

**VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA**

**Ensayo clínico randomizado,  
paralelo, fase IV, de eficacia de  
levobupivacaína más fentanilo 1µg/ml  
controlado con  
bupivacaína más fentanilo 1µg/ml  
y  
ropivacaína más fentanilo 1µg/ml  
en la analgesia epidural del parto.**



**[] Facultat de **M**edicina i **O**dontologia**





UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

**UAB**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
INSTITUT UNIVERSITARI DEXEUS

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

M<sup>a</sup> Carmen Atiénzar Gómez

Directores:

José M<sup>a</sup> Palanca Sanfrancisco

Rosa M<sup>a</sup> Borràs Ramírez

Valencia, Abril 2005.



A mis padres, por darme la oportunidad de ser doctora.

A mi marido, por darme la oportunidad de ser feliz.





## **Agradecimientos.**

A todos los que me han ayudado de alguna manera a que esta tesis se hiciera realidad.

A Salvador Quintana, que me introdujo, hace ya cuatro años, en el apasionante mundo de la estadística, dedicándome su tiempo libre y toda su paciencia.

A Ferran Torres, que me guió en mi primer estudio, desde el diseño a la estadística, y con quién siempre he podido contar desde entonces.

Al profesor Palanca, que desde la distancia ha estado siempre tan cercano, ayudándome, y estimulándome siempre para que siguiera trabajando.

A mis compañeros del I.U. Dexeus, por todo lo que me han enseñado, por haber sido mis maestros.

A Rosa Borrás, por creer en este proyecto y darme su apoyo.

A Carbonell, por haberme ayudado a superar los momentos difíciles.

A Yolanda Filella, por estar siempre dispuesta a escuchar.

A mis compañeras de residencia, por hacer que entre todas todo fuera más fácil.

A Yoli, Tete y Dani, por darme ánimos, sobre todo cuando parecía que esto nunca se acabaría.

A mis amigas, a quienes no he podido ver tanto como me hubiera gustado.



# INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. EL PARTO A TRAVÉS DE LA HISTORIA.....	3
I.2. LAS VÍAS DEL DOLOR EN EL PARTO Y SU IMPLICACIÓN EN CADA ESTADIO... 10	
I.2.1. Definición de dolor: el dolor del parto.....	10
I.2.2. Dolor en el trabajo del parto.....	12
I.2.2.1. Primera etapa del trabajo del parto.....	12
I.2.2.2. Segunda etapa del trabajo del parto.....	15
I.2.2.3. Tercera y cuarta epata del trabajo del parto.....	16
I.2.3. Vías de transmisión nociocaptivas.....	16
I.2.3.1. Bases anatómicas del dolor : neuroanatomía.....	16
I.2.3.2. Neuroquímica funcional del dolor.....	31
I.2.4. Factores que influyen sobre el dolor del parto.....	50
I.2.4.1. Cambios neurohormonales.....	52
I.2.4.2. Determinantes obstétricos y físicos.....	53
I.2.4.3. Consideraciones psicológicas y culturales.....	54
I.2.5. Efectos del dolor y de la analgesia epidural.....	55
I.2.5.1. Reflejos espinales.....	55
I.2.5.2. Reflejos suprasegmentarios.....	56
I.2.5.3. Respuesta cortical.....	57
I.2.5.4. Efectos de la analgesia epidural.....	57
I.3. POSIBILIDADES EN EL MANEJO DEL DOLOR DEL TRABAJO DE PARTO.....	58
I.3.1. Alivio no farmacológico del dolor.....	58
I.3.1.1. Preparación para el parto.....	58
I.3.1.2. Estimulación sensitiva.....	60
I.3.2. Analgesia sistémica.....	63
I.3.2.1. Transferencia placentaria de fármacos.....	63
I.3.2.2. Opiodes agonistas.....	64
I.3.2.3. Opiodes agonistas-antagonistas.....	68
I.3.2.4. Opiodes antagonistas.....	69
I.3.2.5. Tranquilizantes.....	70
I.3.2.6. Agentes intravenosos de inducción anestésica.....	73

I.3.3. Analgesia por inhalación.....	74
I.3.4. Bloqueo de nervios periféricos.....	75
I.3.4.1. Bloqueo paracervical.....	75
I.3.4.2. Bloqueo de pudendos.....	77
I.3.5. Analgesia regional.....	78
I.3.5.1. Analgesia epidural lumbar.....	78
I.3.5.2. Bloqueo intradural.....	85
I.3.5.3. Técnicas combinadas (Epidural/Intradural).....	88
I.3.5.4. Complicaciones asociadas al bloqueo espinal.....	90
I.4. FARMACOLOGÍA .....	97
I.4.1. Anestésicos locales.....	97
I.4.1.1. Estructura química y propiedades generales.....	97
I.4.1.2. Mecanismo de acción.....	98
I.4.1.3. Características de los anestésicos locales.....	101
I.4.2. Levobupivacaína.....	102
I.4.2.1. Estructura.....	102
I.4.2.2. Farmacodinámica.....	103
I.4.2.3. Farmacocinética.....	105
I.4.2.4. Uso terapéutico.....	106
I.4.2.5. Tolerabilidad.....	108
I.4.2.6. Posología y administración.....	110
I.4.3. Ropivacaína.....	112
I.4.3.1. Estructura.....	112
I.4.3.2. Farmacodinámica.....	113
I.4.3.3. Farmacocinética.....	114
I.4.3.4. Uso terapéutico.....	115
I.4.3.5. Tolerabilidad.....	118
I.4.3.6. Posología y administración.....	119
I.4.4. Bupivacaína.....	121
I.4.4.1. Estructura.....	121
I.4.4.2. Farmacodinámica.....	122
I.4.4.3. Farmacocinética.....	124
I.4.4.4. Uso terapéutico.....	126
I.4.4.5. Tolerabilidad.....	127
I.4.4.6. Posología y administración.....	127
I.4.5. Opiodes.....	130
I.4.5.1. Mecanismos de acción de los opiodes.....	130
I.4.5.2. Clasificación.....	132

I.4.6. Fentanilo.....	134
I.4.6.1. Estructura.....	134
I.4.6.2. Farmacocinética y farmacodinámica.....	134
I.4.6.3. Efectos farmacológicos.....	136
I.4.6.4. Utilización clínica.....	139
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	143
III. OBJETIVOS.....	145
III.1. OBJETIVO FUNDAMENTAL.....	147
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	147
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	149
IV.1. INFORMACION GENERAL.....	151
IV.1.1. Tipo de solicitud.....	151
IV.1.2. Título del ensayo.....	151
IV.1.3. Descripción de los productos en estudio.....	151
IV.1.3.1. Denominación internacional.....	152
IV.1.3.2. Fórmula molecular.....	152
IV.1.3.3. Composición cuali –cuantitativa.....	152
IV.1.3.4. Forma farmacéutica.....	153
IV.1.3.5. Dosis y vía de administración.....	153
IV.1.3.6. Proveedor de la medicación.....	153
IV.1.4. Datos del promotor.....	153
IV.1.5. Datos del monitor.....	153
IV.1.6. Datos de los investigadores.....	153
IV.1.7. Centros donde se propone realizar el estudio.....	155
IV.2. TIPO y DISEÑO.....	155
IV.2.1. Fase de desarrollo, tipo de diseño y control.....	155
IV.2.2. Aleatorización.....	155
IV.3. SELECCIÓN de SUJETOS.....	157
IV.3.1. Criterios de inclusión / exclusión.....	157
IV.3.2. Número de sujetos.....	159
IV.3.3. Criterios de retirada.....	159

IV.4. DESCRIPCIÓN del TRATAMIENTO.....	159
IV.4.1. Dosis, posología, vía de administración y protocolo analgésico.....	159
IV.4.2. Medicación de rescate.....	160
IV.5. DESARROLLO del ENSAYO y EVALUACIÓN de la RESPUESTA.....	161
IV.5.1. Desarrollo del ensayo.....	161
IV.5.2. Evaluación de la respuesta.....	163
IV.5.2.1. Variable principal.....	163
IV.5.2.2. Otras variables en estudio.....	163
IV.6. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	164
IV.6.1. Definición.....	164
IV.6.2. Descripción.....	164
IV.6.3. Registro de los acontecimientos adversos.....	166
IV.6.4. Notificación.....	166
IV.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	166
IV.7.1. Consideraciones generales.....	166
IV.7.2. Consentimiento informado.....	167
IV.7.3. Confidencialidad.....	168
IV.8. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	168
IV.8.1. Responsabilidades de los participantes en el ensayo.....	168
IV.8.2. Condiciones de archivo de los datos.....	170
IV.8.3. Identificación de la medicación.....	170
IV.8.4. Condiciones de publicación.....	171
IV.9. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA.....	172
IV.9.1. Análisis descriptivo.....	172
IV.9.2. Análisis inferencial.....	172
IV.9.3. Análisis principal de eficacia.....	172
IV.9.4. Análisis de tolerabilidad y aceptabilidad.....	173
IV.9.5. Nivel de significación.....	173
IV.9.6. Tratamiento de los valores <i>missing</i> .....	173

V. RESULTADOS .....	175
V.1. FLUJO DE PARTICIPANTES.....	177
V.2.RECLUTAMIENTO.....	180
V.3.CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OBSTÉTRICAS.....	180
V.4.NÚMERO DE PACIENTES ANALIZADO.....	181
V.5.VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA.....	183
V.6. GRADO DE DOLOR.....	185
V.7.ANESTESICO LOCAL.....	196
V.7.1. Dosis inicial.....	196
V.7.2. Anestésico local durante el periodo de dilatación.....	200
V.8.BLOQUEO MOTOR.....	205
V.9.BLOQUEO SENSITIVO.....	217
V.10.HEMODINÁMICA, EFECTOS ADVERSOS Y SATISFACCIÓN MATERNA.....	218
V.11.CARACTERÍSTICAS DEL PARTO.....	222
V.12.CACTERÍSTICAS DEL RECIÉN NACIDO.....	225
VI. DISCUSIÓN.....	227
VII. CONCLUSIONES.....	251
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	255

## ANEXOS

- I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.
- II. ESCALA ANALÓGICA VISUAL, ESCALA DE SATISFACCIÓN MATERNA y ESCALA MODIFICADA DE BROMAGE.
- III .HOJA DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES.
- IV. HOJA DE INFORMACIÓN AL VOLUNTARIO Y CONSENTIMIENTO POR ESCRITO.
- V. DECLARACIÓN DE HELSINKI.





## ABREVIATURAS

5-HT = 5-hidroxitriptamina o Serotonina  
ACTH= adenocorticotropina  
ADME= asta dorsal medular  
AICP= analgesia intravenosa controlada por el paciente  
AINES= antiinflamatorios no esteroideos  
AMM= asociación médica mundial  
ARD= amplio Rango Dinámico  
DCI= denominación internacional  
ATP= adenosíntrifosfato.  
BK= bradisinina  
Ca<sup>++</sup>= calcio  
CAM= concentración alveolar mínima.  
CDR= cuaderno de recogida de datos  
CFR= factor estimulante ACTH o corticoliberina  
CGRP= péptido relacionado con el gen de la calcitonina, del inglés “calcitonin gene related peptide”  
CK= colecistocinina  
cm= centímetros  
Cm= concentración mínima inhibitoria  
Cmáx= concentración plasmática máxima  
CO<sub>2</sub>= dióxido de carbono  
CONSORT= normas consolidadas para las publicaciones de ensayos clínicos  
COX= ciclooxigenasa  
CRF = factor estimulador de ACTH ó corticoliberina  
CYP= citocromo P450  
D= daltons  
DAG= diacilglicerol  
DE= desviación estándar  
EC<sub>50</sub>= concentración efectiva en el 50% de los pacientes  
ECCA= ensayo clínico controlado aleatorizado  
ECG= electrocardiograma  
ED<sub>50</sub>= dosis efectiva en el 50% de los pacientes  
ED<sub>95</sub>= dosis efectiva en el 95% de los pacientes  
EEG= electroencefalograma  
Etc= etcétera

EVA= escala analógica visual  
Fc= frecuencia cardíaca  
Fig= figura.  
FSH= hormona foliculoestimulante  
GABA= Acido gammaaminobutírico  
GMP<sub>c</sub> = guanosin monofosfato cíclico  
H<sup>+</sup>= hidrógeno  
h= horas  
HTM = high treshold mechanoreceptors  
Hz= herzio  
IASP = asociación internacional para el estudio del dolor.  
IC 95%= intervalo de confianza del 95%  
IL = interleucinas  
IP<sub>3</sub> = 1,4,5-inositol -trifosfato  
ITT= población de intención de tratar  
IU Dexeus= institut universitari Dexeus  
K<sup>+</sup>= potasio  
kg= kilogramos  
l= litros  
LCR= líquido cefalorraquídeo  
LH= hormona luteoestimulante  
LIF= factor inhibidor de la leucemia  
LOCF= last observation carried foward  
log= logaritmo  
m= metros  
mEq= miliequivalentes  
Mg<sup>++</sup>= magnesio  
mg= miligramos  
min= minutos  
MIR = médico interno residente  
ml= mililitros  
MLAC= concentración local mínima analgésica  
mm= milímetros  
mM= milimoles  
mmHg =milímetros de mercurio.  
MMLAC= concentración mínima de anestésico local que provoca bloqueo motor en el 50% de los pacientes  
mseg= milisegundos  
n= número

Na<sup>+</sup>= sodio  
NGF= factor de crecimiento nervioso  
NK<sub>1</sub>= receptores para neurocininas tipo 1  
NKA= neurocinina A  
nM= nanomoles  
NOS= óxido nítrico sintetasa  
O<sub>2</sub>= oxígeno  
ON= óxido nítrico  
ORL1= opioid receptor like 1  
osm= osmoles  
PAF= factor de activación plaquetario  
PaO<sub>2</sub>= presión arterial de oxígeno  
PCEA= analgesia epidural controlada por la paciente  
PCIA= analgesia intravenosa controlada por la paciente  
PCA= Analgesia controlada por la paciente  
PG= prostaglandina  
PkA= proteincinasa A  
PKC= proteincinasa C  
PMN= polimodal nociceptors units  
PP= población por protocolo  
PPI= present pain index o índice de la intensidad del dolor  
PRI= pain atring index o índice de valoración del dolor  
QT<sub>c</sub>= QT corregido.  
rango interc= rango intercuantil  
Seg= segundos  
SGPA= Sustancia Gris PeriAcueductal  
SNC= Sistema Nervioso Central  
SNP= Sistema Nervioso Periférico  
SP= sustancia P  
SSF= suero salino fisiológico.  
TAC= tomografía axial computerizada  
TAs= tensión arterial sistólica  
tel= teléfono  
TENS= estimulación nerviosa transcutanea de nervios  
TNF<sub>a</sub>= factor de necrosis tumoral alfa  
trk-A= receptor de alta afinidad o tirosincinasa A  
TSH= hormona tiroestimulante  
UK= United Kingdom  
VIP= polipéptido intestinal vasoactivo



# **I. INTRODUCCIÓN**



## I.1. El parto a través de la Historia

El parto, tal como lo conocemos actualmente, es fruto de una evolución en la que no solo han intervenido los avances de la medicina, sino también la evolución que ha experimentado el ser humano y sus antecesores.

El parto es el conjunto de movimientos que debe realizar el feto en su paso por el canal del parto, que es el hueco que dejan los huesos coxales y sacro que forman la pelvis ósea. Las estructuras firmes de la madre (pelvis) y el feto (cabeza y hombros) son los dos componentes con participación fundamental en el mecanismo del parto.

Las partes más importantes del feto en el mecanismo del parto son la cabeza y los hombros, que son estructuras firmes y poco compresibles. La pelvis materna tiene una importancia funcional ortopédica para la deambulación, y otra obstétrica, ya que de su amplitud y forma puede depender la sencillez o dificultad del parto. La morfología de la pelvis guarda relación con la forma de deambulación: cuadrúpeda, semierecta o bípeda. Podemos diferenciar tres partes en la pelvis: estrecho superior, que es el orificio superior de entrada; estrecho inferior, que es el orificio de salida y se relaciona con el suelo pélvico y pelvis media o excavación, que es el espacio existente entre los dos orificios (fig 1).

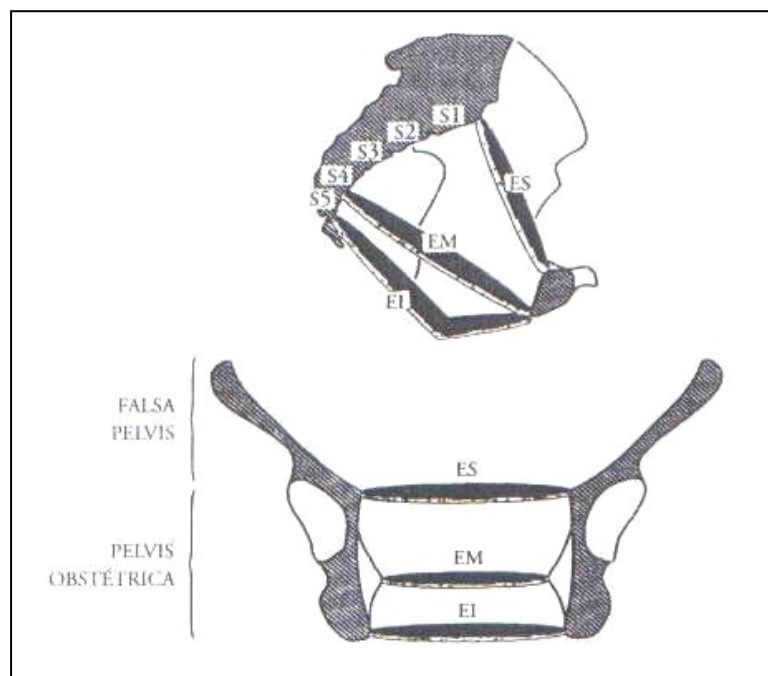


Fig 1. Pelvis ósea de la mujer. ES =estrecho superior. EM = estrecho medio. EI= estrecho inferior (1).



La forma del parto ha ido cambiando con la evolución humana. En los homínidos, el mecanismo del parto depende de la morfología de la pelvis y de la cabeza fetal (2). Para estudiar las características del parto de nuestro primer antecesor se deberían conocer las características pélvico-fetales. Esto por el momento no es posible porque no han aparecido restos del protohomínido que formó el tronco ancestral del que se segregaron primeramente los póngidos (orangután, gorila y chimpancé) hace entre 5 y 8 millones de años (3) y posteriormente los homínidos. El último póngido segregado es el chimpancé, por lo que se considera el más próximo en la evolución a los homínidos. Se ha producido un cambio radical entre el parto de nuestros ancestros (que se puede homologar al parto del chimpancé) y el del *Homo sapiens* actual, tanto en el mecanismo como en la forma de asistencia. Para averiguar cómo, cuándo y por qué se produjo ese cambio hasta llegar al mecanismo de parto de la mujer actual, hemos de apoyarnos en el estudio de la pelvis que correspondan a fósiles de distintos periodos de evolución. El estudio se puede basar en tres grupos de homínidos de épocas cronológicamente diferentes: *Australopithecinae* (4-2,5 millones de años)(4); *Homo erectus* (2-1 millones de años) (5) y *Homo neanderthalensis* (60.000 años) (6).

El hominoide ancestral del que procedemos debía tener formas semejantes a la de los antropomorfos, pero en algún momento comenzó a andar sobre las piernas; en ese momento dejaron de ser protohomínidos y se convirtieron en homínidos, denominándose *Australopithecus*. En la evolución humana primero fue la bipedestación y después el desarrollo cerebral. La bipedestación, datada en 3,5 millones de años, ocasionó unos cambios morfológicos en la pelvis radicales. Se pasa de la antropiote del chimpancé (con diámetro mayor anteroposterior) a la platipeliote del *Australopithecus* (con diámetro mayor transverso) (7); además, se inició el desarrollo de la musculatura del suelo pélvico. Esto significa el primer cambio evolutivo fundamental en los homínidos y en el transcurso del parto.

El feto del australopiteco realizó dos nuevos movimientos respecto al parto del chimpancé, debido a las modificaciones de la pelvis ósea y el refuerzo del suelo pélvico: el primero, la orientación del eje sagital de la cabeza del feto, que se orienta hacia el eje transversal del estrecho superior de la pelvis materna; el otro, la rotación interna a nivel perineal.

La pelvis del *Homo erectus* presenta unas características morfológicas similares al *Homo sapiens* actual (1). La encefalización es manifiesta. El feto a término del *Homo erectus* tenía un volumen craneal semejante al feto actual de 32 a 33 semanas, por lo que seguramente no tendría necesidad de realizar acabalgamiento óseo para reducir su tamaño. En el *Homo erectus* se mantienen los movimientos que realiza la cabeza del *Australopithecus*, y además aparecen otros dos movimientos: la flexión, que reduce las dimensiones y la rotación externa, que

orienta los hombros adecuadamente. La madre no puede realizar este movimiento sólo, necesitando de la ayuda de otra persona. Rosenberg y Trevathan (8) que esta figura, además de ayudar en el giro de la cabeza y la expulsión de los hombros, participa de forma activa y distinta a la observación que ocurría en los antropomorfos. Podemos decir que se requiere de la ayuda de una persona entendida: “la matrona”.

Por lo tanto, ya que el *Homo erectus* disponía de suficiente amplitud en la pelvis respecto al volumen del feto, el parto debió de evolucionar de forma sencilla y posiblemente rápida. Los movimientos de rotación de la cabeza fetal que se producen en el parto actual ya se iniciaron hace 1,5 millones de años.

El *Homo neanderthalensis* presenta un feto con una encefalización similar a la del feto actual (1). Esto debió suponer un problema para el paso de la cabeza, ya que la pelvis era voluminosa pero de amplitud reducida a nivel de la pelvis media. Sería necesario que se redujeran los diámetros de la cabeza fetal mediante el mecanismo de moldeado para poder atravesar la pelvis media. A pesar de esto, el paso de la cabeza por la pelvis media debió ser dificultoso e incluso pudo originar distocias (imposibilidad del paso de la cabeza).

Desde hace más de 2 millones de años, el parto por vía vaginal ha impuesto una limitación a la encefalización del feto y, probablemente, en la formación de una morfología de la pelvis en la mujer para facilitar el parto por vía natural.

El mecanismo del parto en el *Homo sapiens* moderno es complejo, tanto por la forma de la pelvis como por el proceso de encefalización fetal.

El feto humano debe recorrer una distancia de 13 centímetros en la que sólo existe una curva y un cambio morfológico de dirección; pese a esta corta distancia, su irregularidad la convierte en el trayecto más importante y comprometido que hemos de realizar en nuestra vida (1). Los movimientos que debe realizar el feto durante el parto son (fig 2):

- Flexión para reducir su diámetro sagital.
- Orientación de su diámetro mayor hacia los de la pelvis.
- Rotación interna de 90 grados en al excavación pélvica y descenso.
- Expulsión mediante un movimiento de deflexión.

-Rotación externa de 90 grados para adecuar el diámetro bihumeral al mayor del estrecho inferior, que es sagital, y poder así permitir la expulsión de los hombros.

El parto se convierte en una “actividad social” al necesitar la ayuda de otras personas (3). Precisamente esta colaboración es la que dio origen en su momento a una nueva profesión: la Obstetricia.

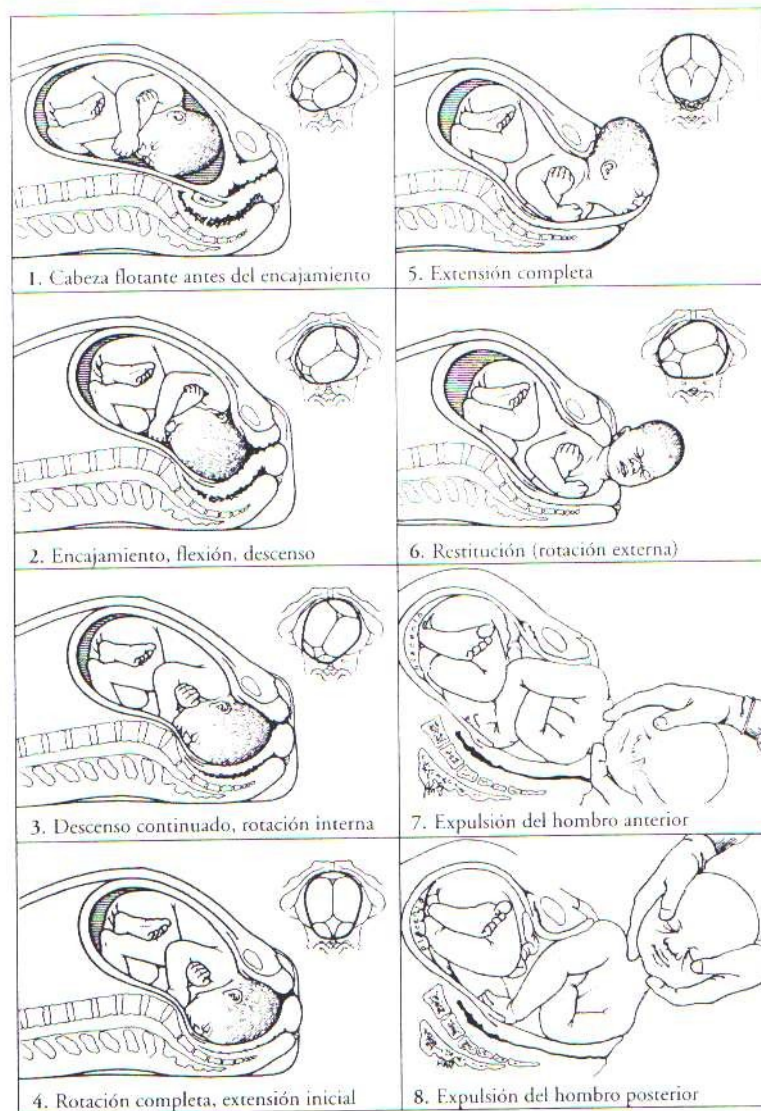


Fig. 2 Movimientos que realiza el feto en un parto eutócico. En el ángulo superior derecho aparecen las variaciones de la posición de la cabeza (1).

La ayuda a la mujer en el parto, durante más de un millón de años, se reducía a las acciones manuales durante el expulsivo.

A partir del siglo XVII, con la aparición de un instrumento metálico que se aplicaba a la cabeza fetal, el fórceps, se pudieron resolver situaciones de distocia de rotación interna o descenso fetal.

Pero en otras situaciones no es posible la solución por vía vaginal. Hay que extraer el feto por una vía que no es la natural: la abdominal mediante operación cesárea. Con esta forma de extracción fetal se evita el paso a través del canal del parto. Esta intervención es de aparición reciente: la mortalidad materna era tal que en el siglo XIX la cesárea estaba proscrita salvo en casos excepcionales. Al aparecer los avances relacionados con la cirugía, la anestesia y los antibióticos,

cambió la situación. Así, en nuestro país, los datos obtenidos por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en el estudio de 65.000 partos en el año 2001 (9) indican una frecuencia de cesáreas en la sanidad pública del 18,5%; en Estados Unidos esta frecuencia está próxima al 25%.

En la actualidad, en que se ha producido el traslado masivo de la asistencia al parto a los hospitales, continúan siendo contradictorios y confusos en nuestro mundo occidental temas tan cotidianos como la posición en que debe producirse el parto. La posición de la madre durante el parto está muy influenciada por factores culturales (10). Parece ser que Ambrosio Pare, en el Hôtel Dieu, introdujo la posición en decúbito supino. Su generalización se debe a François Mauriceau, que parece que la adoptó para facilitar al rey Luis XIV la visión del parto de su mujer.

La posición de decúbito supino se generalizó en el siglo XIX, cuando se abandonó el sillón de partos. Esta nueva posición era más confortable para el asistente. Sin embargo, se favorece la presión sobre los grandes vasos por el peso del contenido uterino, lo que produce efectos hemodinámicos desfavorables para la madre y el feto, además se altera el ángulo más favorable de penetración y descenso del feto en la pelvis, y evita que la fuerza de gravedad colabore para completar el expulsivo y el alumbramiento (fig 3 y 4). Es una posición que se debe evitar (11).

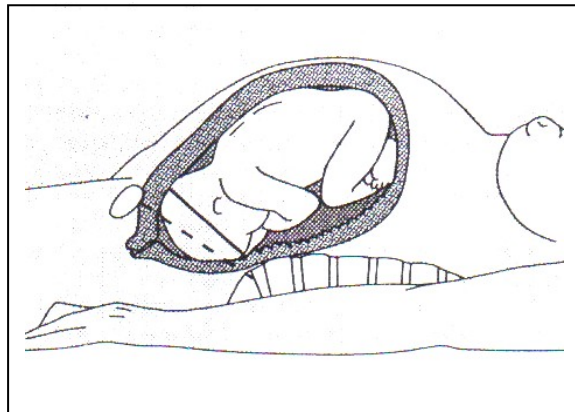


Fig 3. Posición en decúbito supino (11).

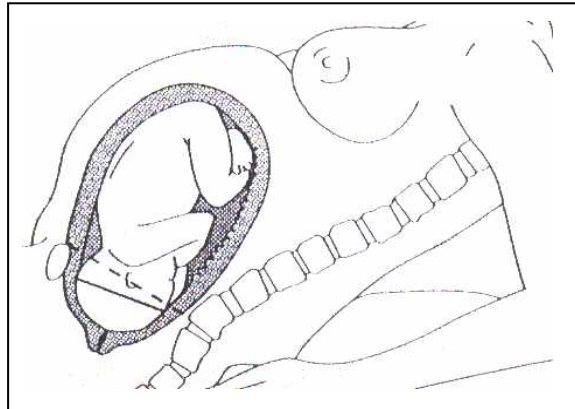


Fig 4. Posición con 45 grados de verticalidad (11).

Las posiciones con diferentes grados de verticalidad son las que se extendieron desde la antigüedad, buscando aprovechar la gravedad. La posición vertical (sentada, en cuclillas, de rodillas, colgada de un árbol según la práctica de algunas tribus), es aquella en la cual el torso de la mujer y su canal pelviano oscilan dentro de un ángulo de 45 ° y 90° con respecto al plano horizontal. El mantenimiento de una inclinación de unos 50 grados evita la presión de los grandes vasos y favorece la acomodación y descenso de la presentación. La inspiración profunda que realiza la mujer una vez iniciado el trabajo de parto hace descender el diafragma, lo cual se complementa con la acción contráctil de la prensa abdominal: entre ambas acciones se impulsa al feto hacia la abertura vulvar, como única salida. El feto, una vez iniciado su descenso, estimulado por las contracciones uterinas y por su propio peso, no puede retroceder. La posición horizontal neutraliza o entorpece esta mecánica.

Insertos en la articulación pubiana (en las ramas descendentes del pubis, en la parte interior de la ingle, y muy cerca de la parte interior de la rodilla), se encuentran los músculos abductores. Su función es colaborar en apertura de la sínfisis pubiana, es decir, ayudar a abrir el canal vaginal y la vulva. Para llevar a cabo esta acción, es necesario que la parturienta esté sentada o en cuclillas, de manera que los músculos se tensen y ejerzan su fuerza sobre la zona que debe abrirse; cuando la mujer está acostada se anula la acción fisiológica de esta musculatura.

Los estudios randomizados entre estas posiciones más verticales y la clásica de litotomía muestran una mayor rapidez evolutiva del expulsivo, con menor aplicación de la tocurgia extractiva, menos desgarros perineales posteriores, más desgarros perineales anteriores y una mayor magnitud de la pérdida sanguínea en las posiciones verticales, lo que se explica por la posición de declive

del periné y una frecuencia aumentada de pequeños desgarros perineales por un manejo menos fácil del hiato de salida. En todos los casos el estado fetal es mejor (12,13,14).

El alivio del dolor durante el trabajo del parto ha sido un objetivo que las madres, médicos y parteras que las atienden se han esforzado por conseguir durante siglos. La historia de la anestesia obstétrica empieza con James Simpson. Fue el primero en producir analgesia para el parto empleando el cloroformo en 1847 (15) para el alivio del dolor en una parturienta con la pelvis deformada. Se opusieron violentamente al empleo de anestésicos en obstetricia de una parte, el clero, de otra, los médicos. Sin embargo, años después John Snow la utilizó para la reina Victoria de Inglaterra en el nacimiento de su hijo Leopoldo (1853); a partir de entonces, la analgesia obstétrica se hizo muy popular (16).

La analgesia epidural ha sido practicada mediante una u otra técnica desde 1901, fecha en que los franceses Sicard y Cathelin la dieron a conocer de forma independiente mediante el abordaje caudal. Fidel Pagés Miravet fue un destacado cirujano militar español, pionero mundial de la anestesia epidural lumbar. Describió la técnica en 1920, pero murió 3 años después, y su trabajo cayó en el olvido. Entre 1931 y 1936 otros cirujanos de varias nacionalidades (entre ellos españoles) difundieron la anestesia epidural lumbar por todo el mundo. Fueron Dogliotti, Giordanengo, Martínez-Sagarra, Pi-Figueras, y Gutiérrez, entre otros. El primer paso hacia las técnicas actuales de alivio del dolor se dio en 1942, cuando Hingson y Edwards propusieron el uso de administración lenta y continua de anestésicos locales por vía epidural caudal para el alivio del dolor del parto (17). La eficacia de la técnica disminuyó por la duración relativamente breve de los anestésicos locales disponibles entonces, la aparición de toxicidad farmacológica materna, y el hecho de que los nervios de los que dependía la transmisión del dolor estuvieran 10 segmentos más arriba que el punto de entrada del catéter epidural caudal.

Hasta la década de los sesenta, la anestesia regional obstétrica estuvo olvidada y en desuso, excepto algún caso, debido a dos hechos (18):

En primer lugar, el mal recuerdo que había dejado el empleo de la anestesia intradural por sus complicaciones (incluso muertes). La mayoría de anesthesiólogos consideraban este método difícil de llevar a la práctica e incluso francamente peligroso en manos de no expertos.

En segundo lugar, la técnica del pentothal a dosis fraccionadas alcanzó una gran difusión. Liberaba a la mujer del dolor, pero permanecía inconsciente sin ver el nacimiento de su hijo.

La nueva tecnología creada en torno al parto hizo modificar la filosofía su asistencia al parto, ya que la importancia del sufrimiento fetal pasó a ocupar un

primer plano. Este hecho, junto con el cambio de mentalidad de las madres, que querían vivir plenamente el parto y ser conscientes del nacimiento de su hijo, encajó con las características de la anestesia regional, lo que facilitó la aceptación por parte de los obstetras, las madres y los anestesiólogos. Éstos vieron además, como cambiaba el riesgo del vómito y la broncoaspiración, y la reanimación de niños deprimidos por el barbitúrico. Se fue mejorando el material, con la aparición de la aguja de Tuohy y catéteres epidurales permanentes. Aparecieron nuevos anestésicos locales, como la bupivacaína (18).

Actualmente disponemos de equipos cada vez más perfectos, y de anestésicos locales con menor potencial de toxicidad, como la ropivacaína y más recientemente la levobupivacaína. Estos avances técnicos en agujas, catéteres y fármacos han contribuido a la disponibilidad y seguridad aumentadas de las técnicas epidurales.

## **I.2. Las vías del dolor en el parto y su implicación en cada estadio.**

El dolor propio del trabajo del parto es de naturaleza multidimensional. El anestesiólogo debe entender los mecanismos de transmisión del dolor durante el trabajo del parto y el expulsivo, y los muchos factores que influyen sobre la intensidad, duración, distribución y tipo de dolor, para ofrecer un cuidado anestésico óptimo a la embarazada. Así, el tratamiento racional del dolor exige conocer los mecanismos subyacentes comprendidos, y el modo en que las intervenciones farmacológicas y de otros tipos pueden actuar para alterar estos mecanismos.

### ***I.2.1. Definición de dolor: el dolor del parto.***

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define dolor como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe ocasionada por dicha lesión” (19). Esta definición aceptada de forma universal considera que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que reconoce además los componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa. Por otra parte, una de las mayores ventajas de esta definición es el hecho de que evita la causalidad entre daño tisular y dolor. Con ello elimina la visión más restringida del dolor como el adjunto psíquico de un reflejo protector que habíamos tenido

desde Sherrington, una definición que requiere una relación estrecha, no siempre existente, entre lesión y dolor.

El dolor del trabajo del parto es un dolor agudo, nociocectivo, con componentes de dolor somático y dolor visceral.

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor (20).

El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociocectivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. La diferencia más importante es la relación entre lesión y dolor, una relación casi siempre presente en los dolores agudos y que desaparece, o es difícil de precisar, en el dolor crónico.

En función de los mecanismos neurofisiológicos que originan el dolor, se definen dos tipos distintos, el nociocectivo y el neuropático.

El dolor nociocectivo se produce como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales, y en la mayoría de los individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión. Es el resultado de la activación de un sistema neurofisiológico constituido por nociocectores periféricos, vías centrales de la sensibilidad dolorosa y finalmente corteza cerebral. La intensidad y duración de las sensaciones de dolor nociocectivo dependen de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociocectiva, pero el dolor nociocectivo se debe siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión. A este dolor también se le denomina dolor normal o sensorial, y como tal, forma parte del repertorio fisiológico de sensaciones normales como la visión o el tacto (21). El dolor neuropático, llamado también anormal o patológico, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociocectiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. El sistema nociocectivo se comporta de manera anormal, y estas formas de dolor se pueden considerar como expresiones alteradas del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociocectivas.

Los mecanismos de dolor somático y visceral son diferentes, por lo que la naturaleza del dolor que surge a partir de estos dos tipos de tejidos muestra diferencias notorias.

El dolor somático afecta a la piel, músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Es un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis...)(22). A



menudo es un dolor constante (aunque a veces puede ser periódico). El dolor somático es el más estudiado experimentalmente en animales y en humanos.

El dolor visceral se origina en órganos internos. A veces aparece sin tener una relación directa con lesiones, mientras que algunos tipos de lesiones no causan dolor; además, no todas las vísceras son sensibles al dolor. El dolor visceral se caracteriza por ser difuso, sordo y vago, mal localizado y extenderse más allá del órgano lesionado. Se puede localizar en una superficie del órgano distante a la víscera que lo origina, y en estos casos se denomina dolor referido. Se acompaña con frecuencia de reacciones reflejas motoras y vegetativas, con náuseas, vómitos y sensación desagradable (22). A menudo es periódico y aumenta hasta alcanzar máximos (aunque puede ser constante a veces).

### ***1.2.2. Dolor en el trabajo del parto.***

El trabajo de parto es un modelo de dolor agudo. Para poder proporcionar analgesia debemos conocer los mecanismos de este dolor y los factores que influyen en él. Durante las etapas del trabajo del parto varían los mecanismos y factores que producen el dolor, por lo que se considerarán por separado.

Las cuatro etapas del trabajo del parto son : la primera, en la que se produce la dilatación cervical (hasta 10 cm); la segunda, en la que se produce el descenso del feto, que realiza una serie de movimientos para adaptarse al conducto pélvico; la tercera, que se inicia con el nacimiento del feto y acaba con la expulsión de la placenta; y la cuarta, que termina una hora postparto.

#### **1.2.2.1. Primera etapa del trabajo del parto.**

En esta primera etapa el dolor se produce por las contracciones uterinas, que causan dilatación, distensión, elongación y desgarro del cuello del útero y el perineo. En esta etapa, por lo tanto aparece: dolor visceral agudo del útero y el cuello uterino; y dolor referido a la piel y el músculo de la pared abdominal y el dorso; al final de esta etapa empieza a aparecer además dolor somático por distensión del piso de la pelvis, vagina y perineo; y dolor visceral secundario por distensión de órganos pélvicos (vejiga, uretra y recto) (23,24).

Por lo tanto aparece un dolor de tipo visceral que es difuso, poco localizado, sordo y a menudo referido a otra área. Es muy susceptible al bloqueo neural central. Se acompaña de reflejos vegetativos, que hacen que la paciente refiera una sensación generalizada de encontrarse mal. El dolor somático es definido, bien localizado donde está el estímulo y menos susceptible al bloqueo neural central.

La intensidad del dolor está relacionada con la intensidad de la contracción. La presión intrauterina debe exceder 25 mmHg para que aparezca dolor. El inicio de la contracción no coincide con el inicio del dolor (existe un retraso); el retraso es mayor al inicio y menor a medida que avanza el parto, como podemos observar en la figura 5.

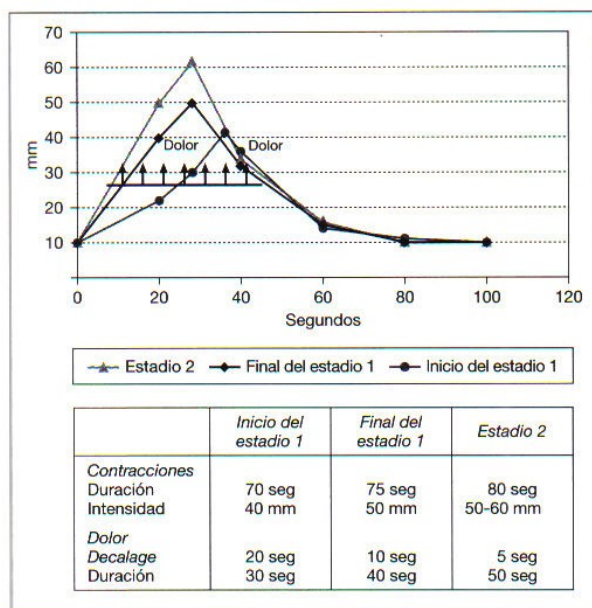


Fig 5. Duración de la contracción uterina frente a duración del dolor.

Puesto que la intensidad de la contracción debe alcanzar 25mmHg antes de que se desencadene dolor, hay un decalage de 20 seg durante el inicio del estadio 1 (el aumento de la contracción es más lento). A medida que progresa el trabajo de parto, la contracción alcanza su máximo con más rapidez, y el decalage se acorta (25).

Durante las fases iniciales de la primera etapa, menos del 45% del tiempo de contracción se relaciona con dolor, teniendo un retraso de unos 20 seg. Al final de la primera etapa, el 60% de la contracción se relaciona con dolor, con un retraso de unos 10 seg.

Otros factores que se correlacionan con la intensidad del dolor son: si el cuello uterino se dilata con mucha lentitud o una posición anómala del feto. El útero se contrae entonces de manera isométrica, contra obstrucción (26).

La lesión de los tejidos periféricos y las contracciones producen sensibilización del sistema nervioso periférico y central, aumentando su respuesta (hiperalgesia) (27). La sensibilización periférica reduce el umbral de descarga de receptores sensoriales periféricos de las fibras A<sub>δ</sub> y C. Produce hiperalgesia

primaria en el sitio de la lesión. La sensibilización central produce un aumento en la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal, lo que también se llama “excitación ascendente”. La hiperalgesia secundaria, que ocurre en un sitio distante de la lesión, es mediada por sensibilización central, que permite la activación de fibras A $\beta$  para producir dolor.

La transmisión nociceptiva desde el útero y el cérvix hacia la médula es por medio de los plexos uterino y cervicouterino, después mediante el plexo hipogástrico inferior, el medio y el superior. De ahí, las fibras pasan a la cadena simpática lumbar y viajan hacia la cadena simpática torácica inferior, de donde salen al tener una trayectoria a través de las ramas comunicantes blancas conectadas con los nervios espinales T10, T11, T12 y L1 (figura 6). Finalmente tienen una trayectoria a través de estos nervios y sus raíces posteriores para entrar en la médula espinal y hacer contactos con neuronas del asta dorsal (26).

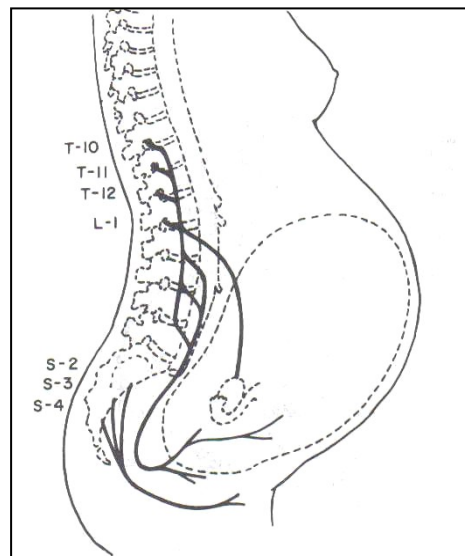


Fig 6. Esquema de las vías nociceptivas periféricas comprendidas en el dolor propio del parto (26).

En una primera fase (fig 7), el dolor queda limitado a los dermatomas T11-T12. Conforme va progresando el parto, el dolor se va extendiendo a dermatomas vecinos, llegando desde T10 a L1. La tracción de vejiga, uretra y recto, estiramiento de musculatura pélvica, distensión del peritoneo parietal y compresión de plexo lumbosacro que aparece en la fase transicional implican a los segmentos L1-L5 y S1.

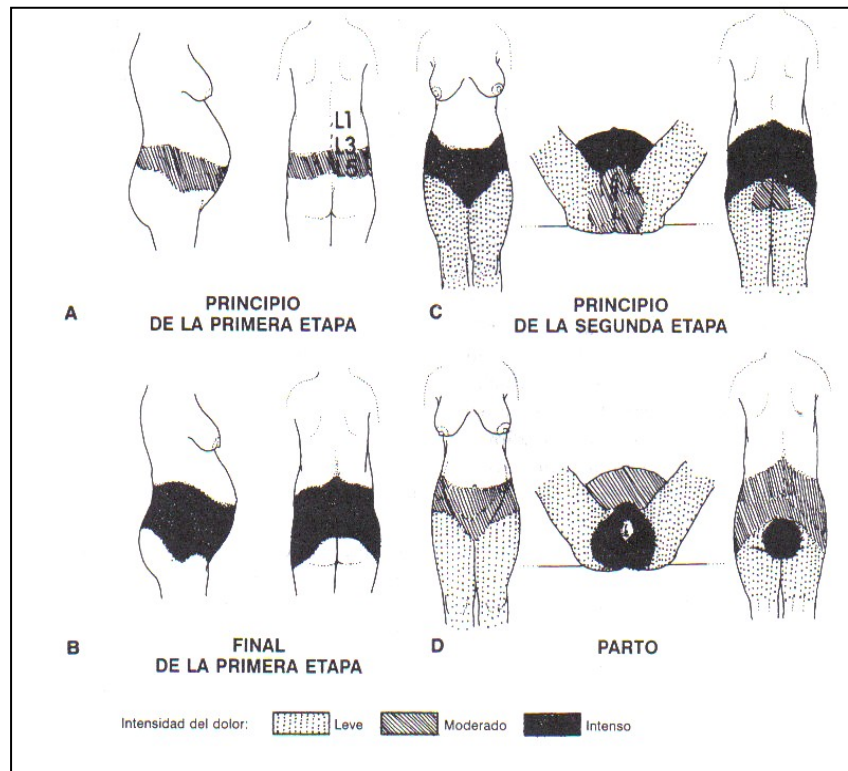


Fig 7. Intensidad y distribución del dolor propio del parto durante las diversas fases del trabajo del parto y parto (26).

### I.2.2.2. Segunda etapa del trabajo del parto.

Persiste la estimulación nociocaptiva del cuello, pero ahora totalmente dilatado el dolor que provoca disminuye. La presión que ejerce la presentación del feto sobre las estructuras de la pelvis va en aumento, y da lugar a dolor somático. La distensión estira más la aponeurosis y los tejidos subcutáneos de vagina y estructuras subyacentes y las desgarran (uretra, vejiga, aponeurosis y músculos de la cavidad pélvica, peritoneo).

Las fibras nociocaptivas de las estructuras perineales tienen una trayectoria a través del nervio pudendo interno, y llegan a la médula espinal por medio de las raíces posteriores de los nervios espinales S2, S3 y S4 (fig 6). A veces aparece también dolor en las piernas, que podría ser reflejo de la hiperalgesia secundaria que afecta a los dermatomas L1-L3 y S2 (fig 7).

### **I.2.2.3. Tercera y cuarta etapa del trabajo del parto.**

Durante el momento del parto el componente perineal es la causa primaria de dolor. Es un dolor somático intenso y muy bien localizado, al igual que el dolor que antes acompañó al descenso fetal.

El estado hiperalgésico periférico y central debido al parto va disminuyendo conforme se recuperan los tejidos viscerales y somáticos dañados. La hiperalgesia mecánica puede persistir durante varios días después de la incisión o el corte de tejidos (como en la episiotomía) (27).

Por tanto, la información nociceptiva va desde el útero, cuello uterino y perineo al asta dorsal. De allí se transmite a otras partes de la médula espinal, y después por medio de las vías espinotalámicas y otras vías ascendentes hacia el sistema límbico y centros superiores del cerebro.

## **I.2.3. Vías de transmisión nociceptivas**

### **I.2.3.1. Bases anatómicas del dolor: neuroanatomía.**

Para la percepción del dolor se requieren unas estructuras anatómicas:

1. Receptores, que captan los estímulos nociceptivos.
2. Aferencias nociceptivas al SNC (neuronas de primer orden): son fibras nerviosas que vehiculizan la sensación nociceptiva hasta el asta posterior medular.
3. Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden): en el asta posterior de la médula se establecen conexiones y relevos entre las fibras nerviosas aferentes y las vías de conducción central ascendentes.
4. Vías ascendentes.
5. Áreas cerebrales, donde se integra la sensación nociceptiva como dolor.

#### I.2.3.1.1. Receptores

En la mayor parte de órganos y sistemas del organismo existe un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores. Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias (fibras A  $\delta$  poco mielinizadas y fibras C amielínicas) (28).

Los nociceptores se encuentran distribuidos en la piel, fascias, periostio, cápsulas articulares, músculo esquelético, córnea, dientes, paredes de los vasos sanguíneos (excepto los del cerebro y médula espinal) corazón, pleura, pulmón, vejiga, uréter, testículos, cavidad abdominal, mesenterio, útero, vagina, y árbol biliar, entre otros (29).

La característica esencial de un nocioceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido a que son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o lo hacen irregularmente ante estímulos de una intensidad baja. El umbral de estimulación de los nocioceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre el nocioceptor (22). En función de su localización y de sus características se distinguen tres grupos: cutáneos, musculares-articulares y viscerales.

**Nocioceptores cutáneos:** son hasta el momento los más estudiados por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales (30):

-Alto umbral a la estimulación cutánea, se activan sólo frente a estímulos nocivos intensos.

-Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos.

-Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Existen dos tipos fundamentales de nocioceptores cutáneos en función de las vías que utilizan para transmitir las señales del dolor, según las investigaciones de Bessou y Perl (31).

Los *nocioceptores A- $\delta$* , son las terminaciones de fibras mielínicas tipo A $\delta$  de pequeño diámetro, que transmiten señales de dolor agudo a velocidades entre 6 y 30 m/s. Responden, casi exclusivamente, a estímulos nocivos de tipo mecánico (30). Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el tacto. Se les ha denominado *High threshold mechanoreceptors units* (HTM).

Los *nocioceptores de tipo C*, son las terminaciones de fibras amielínicas de tipo C, que transmiten señales de dolor crónico a velocidades entre 0,5 y 2 m/seg (32). Se sitúan en la dermis y responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos (30). Entre las sustancias químicas que excitan a estos nocioceptores se incluyen: la bradiquinina, la histamina, capsaicina, algunos ácidos fuertes, la acetilcolina y los iones de potasio (son sustancias liberadas por el daño tisular). Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado receptores polimodales o *polimodal nocioceptor units* (PMN).

Descubrimientos realizados posteriormente encontraron varios subtipos de receptores no incluidos en la clasificación de Bessou y Perl. Cabe destacar los Termorreceptores, Termonocioceptores y Mecanotermonocioceptores. Además cabe citar la existencia de otras unidades nocioceptivas cuya caracterización definitiva

está aún por resolver (33): Mecanonocioceptores de alto nivel de activación tipo C y Nocioceptores polimodales tipo A- $\delta$ .

**Nocioceptores musculares-articulares:** A nivel muscular las unidades nociocaptivas son terminaciones nerviosas de fibras del tipo A- $\delta$  (llamadas fibras del grupo III en nervios musculares ) y de fibras tipo C (llamadas fibras del grupo IV en nervios musculares) (33).

Las fibras del tipo III responden a sustancias que pueden producir dolor, tales como iones de potasio, la bradicinina y la serotonina, así como a contracciones sostenidas del músculo (34). Estas fibras sensoriales podrían tener un papel en la mediación de sensaciones de dolor muscular pero, al parecer, juegan un papel más importante como ergorreceptores, es decir, receptores sensoriales que miden el trabajo muscular a los efectos de adaptación cardiovascular al ejercicio.

Las fibras musculares tipo IV (amielínicas) responden a estímulos nocivos musculares tales como presión o calor (34), así como a la isquemia muscular, que es un método muy efectivo de evocar dolor muscular intenso.

Las articulaciones están inervadas por nocioceptores que responden a movimientos articulares nocivos y que son las terminaciones sensoriales de fibras aferentes amielínicas (grupo IV) y mielínicas (grupo III). Se localizan en la cápsula, los ligamentos, el periostio y la grasa, pero no en el cartílago. Al igual que los nocioceptores musculares, los articulares responden también a la presencia de factores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por una inflamación local de la articulación.

**Nocioceptores óseos:** A nivel óseo el periostio y la parte esponjosa reciben terminaciones nerviosas libres de fibras A- $\delta$  y C ; el periostio constituye una de las fuentes nociocaptivas más importantes en caso de agresión, ya que es la estructura somática profunda que presenta el umbral de dolor más bajo (35).

**Nocioceptores viscerales:** son los menos conocidos. La mayor parte de los nocioceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, que transcurren en los nervios simpáticos y que constituyen una pequeña porción del influjo aferente total a la médula espinal. Esta inervación sensitiva visceral podría ser una de las razones fundamentales que explican el carácter difuso que caracteriza al dolor de origen visceral (36).

Se piensa que los nocioceptores viscerales participan en sensaciones generadas por estímulos de origen interno tales como la isquemia cardiaca,

irritación del árbol traqueobronquial, congestión y embolismo pulmonar, lesiones testiculares, cólicos renales y biliares o dolor del parto.

Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC.

#### I.2.3.1.2. Aferencias nociceptivas al SNC (neuronas de primer orden):

Las fibras aferentes primarias que inervan los nociceptores periféricos tienen sus somas celulares en los ganglios raquídeos o de la raíz dorsal, sus ramas centrípetas alcanzan la médula espinal a través de las raíces dorsales, y terminan en la sustancia gris del asta posterior medular. Sin embargo, en las raíces anteriores de la médula también se han encontrado fibras aferentes tanto mielínicas como amielínicas (35). Independientemente de su puerta de entrada, la sensibilidad nociceptiva llega a la sustancia gris del asta posterior medular donde se establecen conexiones neuronales antes de ascender a centros superiores (figura 8).

Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden, y en la transmisión sensitiva, también se denomina *primera neurona sensorial*.

#### I.2.3.1.3. Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden).

La inyección de distintos órganos y tejidos periféricos con marcadores que se transportan centralmente a través de fibras nerviosas aferentes, ha permitido visualizar la organización somatotópica de los patrones de proyección de fibras aferentes primarias. Los datos obtenidos han permitido establecer que los patrones anatómicos de terminación de fibras sensoriales aferentes dependen en gran medida de las propiedades funcionales de los receptores sensoriales a los que inervan.

La localización anatómica en la médula espinal de los distintos tipos neuronales y de las terminaciones nerviosas aferentes se suele hacer con referencia al esquema laminar de Rexed (37), por el cual la sustancia gris está dividida en diez láminas o capas de las cuales, las seis primeras (lámina I a VI) ,y funcionalmente también la X, corresponden al asta posterior.



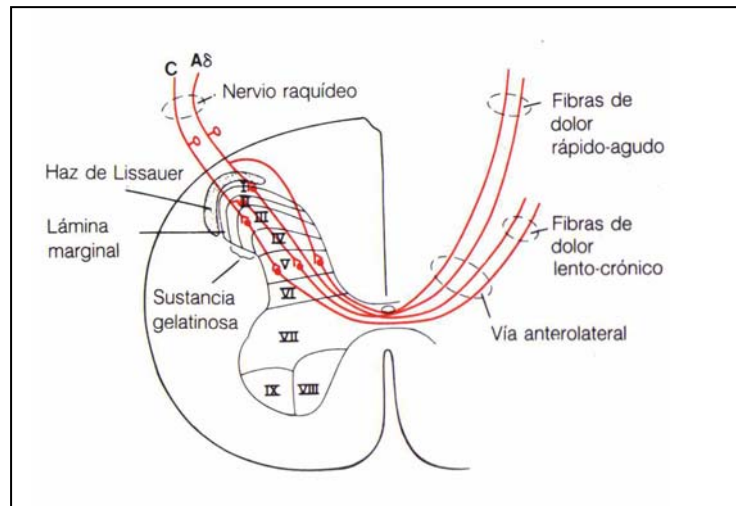


Fig 8 .Transmisión de las señales de dolor hacia la médula y a su través, hacia el tallo cerebral (32).

Las fibras aferentes miélicas de gran calibre ( $A\beta$ ) conectadas con mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral terminan en las láminas III, IV y V y en la porción dorsal de la lámina VI (Fig 9), evitando las láminas superficiales. Las fibras aferentes miélicas de carácter más pequeño ( $A\delta$ ) conectadas con mecanorreceptores de los folículos pilosos terminan en la lámina III y penetran en la zona ventral de la lámina II. Por lo que respecta a los *nocioceptores cutáneos*, los del tipo  $A\delta$  terminan fundamentalmente en la *lámina I*, con ramas profundas que alcanzan la lámina V. Los de tipo C (conectados con fibras amielínicas) terminan básicamente en la *lámina II* (también denominada sustancia gelatinosa de Rolando), y en menor proporción en la zona ventral de la lámina I y en la dorsal de la lámina III.

Las fibras procedentes de los *nocioceptores musculares* y articulares sinapsan en las *láminas I, V y VI*, y los *nocioceptores viscerales* lo hacen en las *láminas I, V y X* (38). Por tanto, las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nocioceptor (cutáneo, visceral, músculo-articular) y del tipo de fibra que transmite el estímulo.

Las neuronas nocioceptivas de la médula espinal son las llamadas *neuronas de segundo orden*. La mayor parte se encuentran situadas en la zona de terminación de las fibras aferentes conectadas con nocioceptores, es decir, las láminas superficiales I y II, y las profundas IV, V y VI (especialmente en la lámina V).

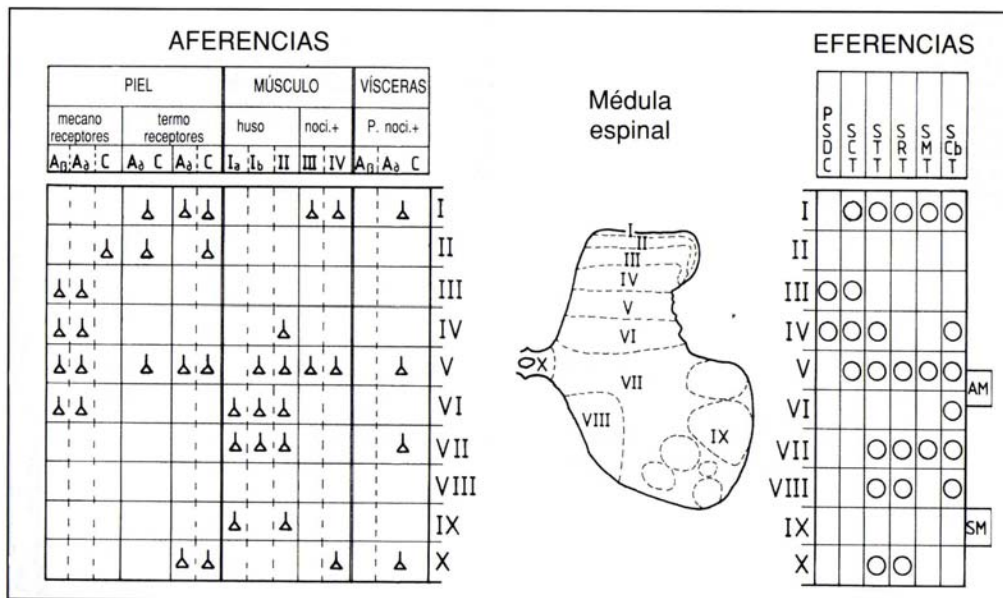


Fig 9. Aferencias y eferencias de la médula espinal. La figura muestra la organización laminar de la sustancia gris de la médula (centro), los patrones de terminación de las fibras aferentes primarias (izquierda) y los lugares de localización de los somas de origen de las vías ascendentes (derecha). PSDC= vías postsinápticas de las columnas posteriores; SCT= tracto espino-cervical; STT= tracto espino-talámico; SRT= tracto espino-reticular; SMT= tracto espino-mesencefálico; SCbT= tracto espino-cerebeloso; AM= motoneuronas simpáticas; SM= motoneuronas somáticas (38).

Tradicionalmente se han considerado dos grupos principales de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas (39):

**-Neuronas clase II:** son neuronas activadas tanto por estímulos de bajo umbral no nociceptivos y por aferencias nociceptivas. Por este motivo se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD). Se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y en menor cuantía en las capas superficiales (I y II). Reciben aferencias de los receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir estímulos inocuos de estímulos nocivos y carecen de la capacidad de localización precisa de estímulos periféricos. Por otra parte, estas neuronas codifican muy bien la intensidad de los estímulos, y poseen características plásticas que las hacen candidatas ideales para mediar los procesos de integración sensorial y de plasticidad entre distintas modalidades de sensación cutánea.

**-Neuronas clase III:** la mayor parte se encuentran en la lámina I, y en menor número en la V. Exclusivamente activadas por aferencias nociceptivas (se llaman neuronas nocirreceptoras), tienen un papel importante en la identificación

del carácter nocivo del estímulo. También participan en los procesos de localización final de estímulos periféricos nocivos. Una proporción importante de neuronas de clase III posee axones que se proyectan a regiones supraespinales, especialmente al área parabraquial y al tálamo.

**-Neuronas de clase I:** son neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral no nociocéptivas (son las neuronas mecanorreceptoras). Se encuentran fundamentalmente a nivel de las láminas III, IV y V.

Además en el asta posterior medular podemos encontrar otras estructuras celulares no directamente relacionadas con la recepción del estímulo nociocéptico.

**Interneuronas intrínsecas espinales:** en la lámina II existen neuronas que sinapsan con aferencias primarias (nociocéptivas o no) y con neuronas de segundo orden situadas principalmente en la lámina I. Generalmente se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan con aquellos de bajo umbral, como el tacto. Estas neuronas están implicadas en la inhibición de otras neuronas nociocéptivas.

**Otras neuronas del asta posterior:** en las láminas VI y VII existe una gran densidad de “células complejas” que poseen grandes campos receptores, con frecuencia bilaterales y que se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo.

#### I.2.3.1.4. Vías ascendentes.

Una gran proporción de las neuronas nociocéptivas medulares envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos. La mayor parte de las vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociocéptivas.

En los últimos años se está intentando evitar hablar de fascículos o vías ascendentes como vías unidireccionales directas, ya que trabajos recientes sugieren la presencia de múltiples conexiones capaces de transmitir la información en sentido bidireccional (40).

#### **Tracto espinotalámico**

Es el mejor caracterizado de los tractos nociocéptivos ascendentes. Sus neuronas están localizadas sobre todo en las láminas I, IV, V y VI del asta posterior medular. Está formada por dos fascículos: *espinotalámico lateral*, que vehiculiza la sensibilidad térmica y dolorosa, y *espinotalámico anterior*, que vehiculiza la sensibilidad táctil protopática.

Los fascículos espinotalámicos atraviesan el asta posterior, cruzan al lado contrario de la médula a través de la comisura anterior y van a situarse en la región anterolateral de la sustancia blanca, para ascender por el sistema anterolateral hasta el cerebro. En su trayecto ascendente ambos fascículos se separan a nivel bulbar, donde el fascículo anterior se confunde con las fibras que conducen la sensibilidad táctil epicrítica y propioceptiva consciente y que forman parte del sistema columna dorsal-lemnisco (columnas dorsales ascendentes de la médula y lemnisco medial). El fascículo lateral, por su parte, atraviesa sin interrupción alguna el bulbo, la protuberancia y el pedúnculo cerebral a cuyo nivel se une de nuevo al fascículo espinotalámico anterior que acompaña a las fibras del sistema columna dorsal-lemnisco. El trayecto de ambos fascículos se esquematiza en la figura 10.

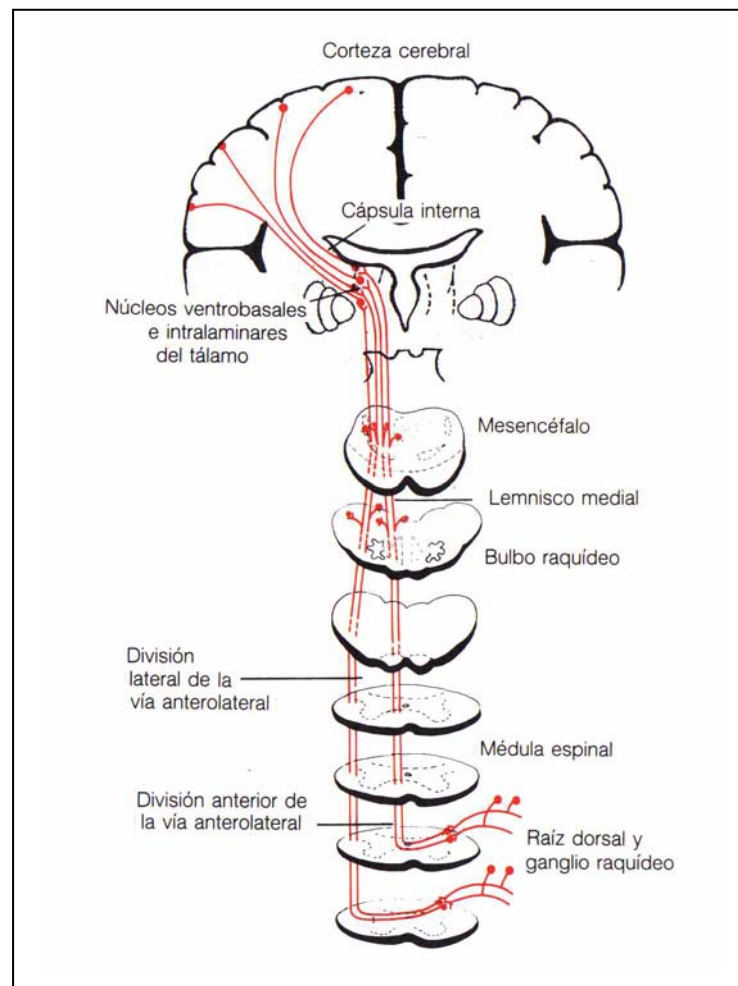


Fig. 10. Divisiones anterior y lateral de la médula espinal (41).

El *fascículo espinotalámico lateral* presenta dos componentes (neoespinotalámico y paleoespinotalámico), que se diferencian a partir del mesencéfalo (Fig 11).

El *componente neoespinotalámico* se localiza externamente. Parece estar constituido por fibras de gran longitud que establecen la segunda sinapsis neuronal en los núcleos ventral posterolateral y posterior del tálamo. Esta vía posee una velocidad de conducción elevada (debido al carácter oligosináptico y al tipo de fibra que la integra) por lo que se le relaciona con el denominado primer dolor (rápido, bien localizado y de duración corta).

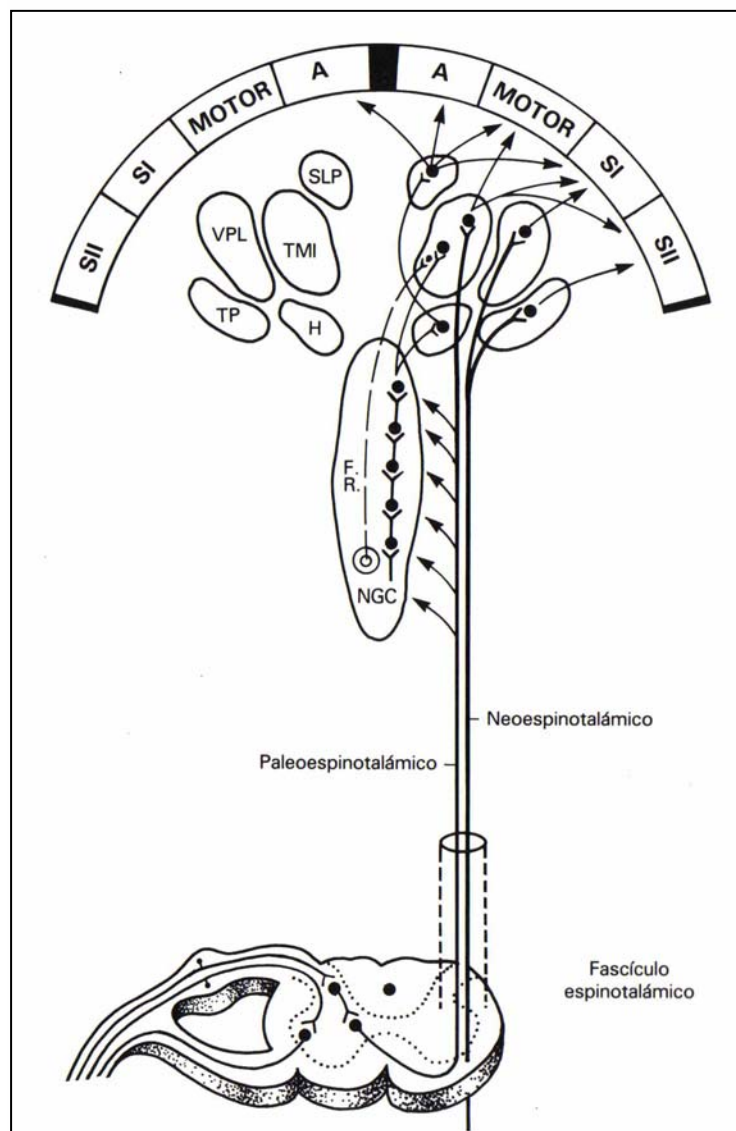


Fig 11. Vía espinotalámica (42). SLP=sistema límbico; TMI=tálamo medio difuso; VPL=ventroposterolateral; TP=tálamo posterior; H=hipotálamo; FR=formación reticular; SI=áreas somestésicas; NGC= núcleo gigantocelular; A=área asociativa.

El *componente paleoespinotalámico*, más antiguo y primitivo en la escala filogenética, se sitúa más cercano a la línea media y está compuesto por fibras amielínicas de trayecto corto que establecen numerosas sinapsis a lo largo de su recorrido.

Sólo entre una décima y una cuarta parte de las fibras siguen hasta el tálamo. El resto termina principalmente en una de éstas tres áreas diferentes (30): a) los núcleos reticulares del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo; b) el área tectal del mesencéfalo hasta los tubérculos cuadragéminos anteriores y posteriores y c) la sustancia gris periacueductal que rodea al acueducto de Silvio.

Desde el área reticular del tallo cerebral las señales de dolor hacen relevos en múltiples neuronas de fibra corta en su ascensión hasta los núcleos intralaminares y paralaminares del tálamo, hipotálamo y sistema límbico. Este sistema participa en la transmisión del denominado segundo dolor (lento, de naturaleza difusa, poco localizado pero más persistente), al ser de conducción lenta (por la clase de fibra y naturaleza polisináptica de la misma). El sistema paleoespinotalámico determina la intensidad y vigilancia de la percepción sensorial y no está dedicado exclusivamente al dolor. El sistema neoespinotalámico proporciona la agudeza y cualidades epicríticas de la percepción sensorial.

### **Tracto espinoreticulotalámico**

El origen de esta vía se sitúa en las láminas VII y VIII del asta anterior medular, y según algunos autores las láminas IV, V y VI parecen estar también involucradas. Está constituida por dos componentes (43):

1. Componente espinoreticular bulbar: sus fibras terminan en la formación reticular del bulbo, predominantemente en el núcleo reticular gigantocelular y núcleo reticular lateral.
2. Componente espinomesencefálico: las fibras que lo integran terminan en la formación reticular mesencefálica, con preferencia por el área cuneiforme, sustancia gris periacueductal y láminas profundas de los colículos superior e inferior.

La proyección final de la vía espinoreticulotalámica son los núcleos intralaminares del tálamo.

### **Tracto espinocervicotalámico**

Se origina en las láminas III y IV del asta posterior, con preferencia por esta última. Sus axones ascienden hasta el núcleo cervical lateral (situado anterolateralmente en el asta posterior medular de los segmentos cervicales C1 y C2). A este nivel cruzan la línea media y siguen su trayecto ascendente formando

parte del cordón anterior para unirse, a nivel bulbar, con el lemnisco medial y proyectarse conjuntamente hasta el núcleo ventral posterolateral del tálamo.

### **Cordón posterior**

Al entrar en la médula espinal procedentes de las raíces nerviosas dorsales de la médula, las grandes fibras mielínicas de los mecanorreceptores especializados pasan por el centro hacia el margen lateral de las columnas blancas dorsales. Casi inmediatamente, cada fibra se divide para formar una rama medial y una rama lateral. La rama lateral entra en el asta dorsal de la sustancia gris medular y se divide muchas veces, estableciendo sinapsis con neuronas prácticamente en todas partes de las porciones intermedias y anteriores de la sustancia gris medular. La rama medial gira hacia arriba en la columna dorsal, pasando sin interrupción hasta el bulbo, donde hacen sinápsis en los núcleos de la columna dorsal (Fig 12). Desde aquí, neuronas de segundo orden cruzan inmediatamente al lado opuesto y luego prosiguen su ascensión hasta el tálamo a través de los lemniscos mediales.

Esta vía se había asociado tradicionalmente con la transmisión de sensibilidad propioceptiva consciente. Sin embargo, estudios electrofisiológicos (39) sugieren la existencia, al menos en felinos, de fibras capaces de transmitir información de carácter nociocéptico a través del cordón posterior. Estas fibras serían de naturaleza postsináptica con su origen a nivel de las láminas IV y V, e incluso VI del asta posterior medular. Sugiriendo la misma teoría, podemos citar estudios en pacientes a los que se realizaba sección quirúrgica del cuadrante ventral de la médula espinal para aliviar dolores intratables. En la mayor parte de los casos se provocaba una anestesia total al dolor y a la temperatura en la zona opuesta del cuerpo por debajo del punto de lesión. Sin embargo, en pacientes con mayor esperanza de vida a los que se ha estudiado meses o años después de la intervención se ha observado con gran frecuencia un retorno paulatino de la sensibilidad dolorosa. Ello se ha atribuido al hecho de que los cordones posteriores medulares contienen neuronas nociocéptivas que pueden suplir las funciones sensoriales normalmente llevadas a cabo por neuronas con axones en el cuadrante ventrolateral.

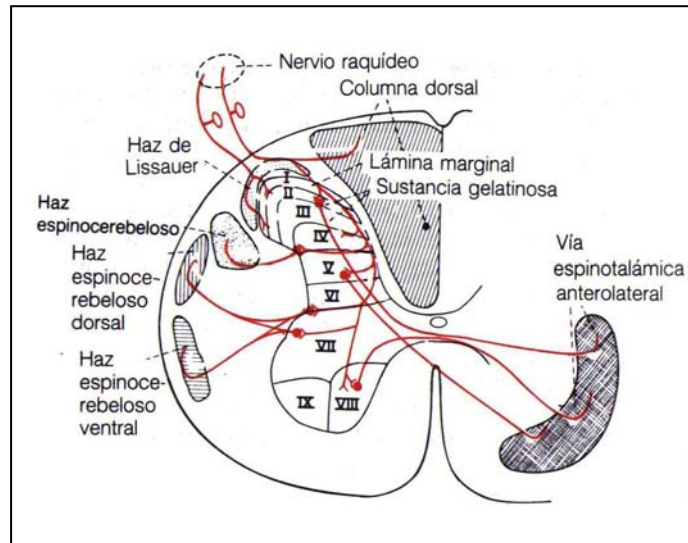


Fig 12. Corte transversal de la médula espinal, mostrando las láminas anatómicas de la sustancia gris medular y los haces sensoriales que ascienden por las columnas blancas de la médula espinal (41).

### **Tractos propioespinales multisinápticos**

Las neuronas de axón corto de las láminas más profundas del asta posterior medular que establecen numerosas sinapsis con otras neuronas, forman sistema multisináptico ascendente. Se proyecta hacia la formación reticular del tallo cerebral y de ahí a los núcleos talámicos intralaminares.

Por otra parte, existen otras vías que se han relacionado, en mayor o menor medida, con la transmisión nociceptiva y que son el tracto de Lissauer y el tracto dorsal intracornual (42). El tracto de Lissauer es un paquete de fibras longitudinales que se extienden desde la periferia del asta posterior hasta la superficie medular (Fig 12). La mayor parte de estas fibras se originan en la sustancia gelatinosa y ascienden en este tracto a lo largo de cinco a seis segmentos medulares. El tracto dorsal intracornual consiste en pequeñas fibras mielinizadas que discurren longitudinalmente a través de la parte interna o medial de las láminas IV y V. Parecen proceder de neuronas intrínsecas de la médula espinal.

Se ha sugerido la existencia de una conexión directa entre la médula y el hipotálamo (44). El influjo nociceptivo que alcanza la estructura hipotalámica no es competencia exclusiva de un sistema de transmisión multisináptico, sino que puede asociarse a otras vías oligosinápticas.



Finalmente, las vías ascendentes encargadas de transmitir hasta los centros superiores la información nociceptiva, pueden agruparse en dos grandes sistemas: el medial y el lateral (35) (Fig 13).

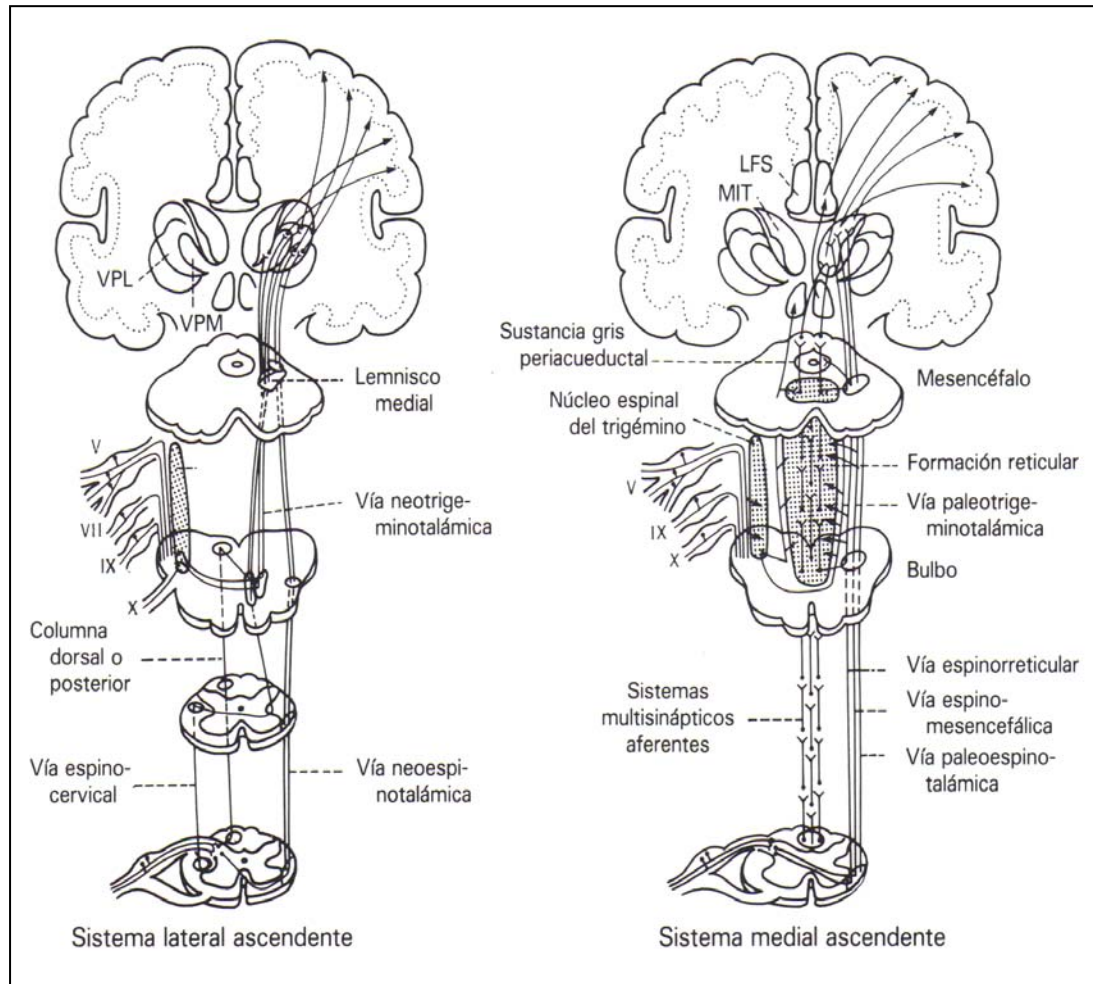


Fig 13. Sistema medial y lateral ascendente (35). VPL= núcleo ventroposterolateral; VPM= núcleo ventroposteromediano; LFS= estructura límbica prosencefálica; MIT= núcleos mediales e intralaminares del tálamo.

*El sistema lateral* está formado por el fascículo espino-cervicotalámico, el fascículo neoespino-talámico y las fibras postsinápticas de los cordones posteriores. Se denomina lemniscal por la escuela de Albe-Fessard (45) porque alcanza el tálamo a través de la cinta de Reil media. Posee una velocidad de conducción elevada e informar rápidamente del inicio de una agresión; además permite identificar el origen, severidad y lugar de la agresión ya que lleva también otras sensaciones no nociceptivas, como el tacto.

*El sistema medial* está formado por los fascículos espinoreticulotalámico, paleoespinalámico y por vías propioespinales multisinápticas. Este sistema se proyecta, después de establecer numerosos relevos en la formación reticular, sobre los núcleos intralaminares y paralaminares talámicos, sobre el hipotálamo, sistema límbico y córtex frontal. Posee una velocidad de conducción es lenta, pero la información que transmite es de mayor duración; así el organismo se percata de la persistencia de la agresión y mantiene un estado de alerta mientras dure. El sistema medial, denominado extralemniscal por Albe-Fessard, posee una precisión limitada (dolor difuso) si se compara con el sistema lateral (dolor preciso y agudo); se relaciona con aspectos motivacionales y afectivos del dolor.

#### I.2.3.1.5. Corteza cerebral

Tradicionalmente se había considerado que el dolor como sensación afectiva, carecía de representación cortical y que la integración final de los componentes discriminativos, sensoriales y afectivos del mismo se hacía a nivel subcortical, especialmente en el tálamo y los núcleos diencefálicos subtalámicos. Hoy se sabe que la estimulación eléctrica de la corteza en humanos puede producir sensaciones dolorosas (45) y se ha descrito que, en pacientes epilépticos, la hiperactividad cortical induce auras de dolor. En animales de experimentación se han registrado neuronas corticales con claras aferencias nociocéptivas, tanto en el tálamo como en la corteza.

Por todo ello, parece claro que los centros corticales, y no sólo los talámicos, participan en la integración final de las sensaciones de dolor (47). Así pues, la sensibilidad nociocéptica, vehiculizada hasta el tálamo por una serie de haces ascendentes, se proyecta sobre unas determinadas áreas corticales responsables de su integración última.

La transmisión nociocéptica se dispersa a partir de los diferentes núcleos talámicos, distinguiendo en este sistema de proyección cuatro componentes: afectivo-motivacional, discriminativo-sensorial y memorístico(40).

#### **Componente afectivo-motivacional**

El componente afectivo-motivacional de la sensación dolorosa está mediado por los núcleos talámicos mediales, el complejo posterior, los núcleos intralaminares y submedio. Un gran número de las neuronas de proyección de estos núcleos talámicos alcanzan zonas de la corteza cerebral, como la corteza frontal y especialmente la supraorbital, que participan en aspectos afectivos y complejos de integración superior.

El componente afectivo-motivacional define la capacidad del individuo para identificar el dolor como experiencia emocional desagradable, e incluye respuestas de tipo vegetativo, los efectos reflejos viscerales (cardiovasculares y gastrointestinales fundamentalmente), los cambios hormonales, motivaciones negativas desagradables y la experiencia asociada al sufrimiento (47).

### **Componente discriminativo-sensorial**

Se encarga de identificar el origen y localización del estímulo nociocectivo, así como para discriminar las características de intensidad, duración y cualitativas del mismo. El sustrato anatómico de la percepción dolorosa son el complejo ventro-basal del tálamo y las áreas corticales somatosensoriales S1 y S2, localizadas en las regiones parietales paracentral e inferior respectivamente.

### **Componente memorístico**

Su sustrato anatómico cortical es la porción inferointerna del lóbulo temporal, que recibe proyecciones de los núcleos talámicos mediales y del pulvinar además de impulsos procedentes de los sectores corticales parietales y frontales a través de diversas fibras de asociación intracortical. Por lo tanto, la actividad nociocectiva que llega al tálamo y se proyecta a las áreas corticales correspondientes (áreas somatosensoriales y asociativas) se transfiere al sistema de almacenamiento de memoria, por lo que se integran en la memoria las experiencias dolorosas(47).

#### I.2.3.1.6. Modulación inhibitoria de la nocioccepción.

Los estímulos nociocectivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del Asta Dorsal Medular (ADME) donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocioccepción. Diversos sistemas endógenos de proyección supraespinal modulan la información nociocectiva aferente. El sistema de control inhibitorio descendente mejor caracterizado es el que desde la sustancia gris periacueductal (SGPA), la formación reticular encefálica, el bulbo rostral medial y el tegmento pontino dorsolateral, proyecta hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula.

### I.2.3.2. Neuroquímica funcional del dolor

Los estímulos nociocéptivos periféricos activan fibras sensoriales A $\delta$  y C, que conducen esta información nociocéptica hasta el asta dorsal medular (ADME). Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros) que actúan sobre los receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociocéptica se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso (48). Actualmente no se conoce con exactitud si estos transmisores excitatorios se liberan simultánea o secuencialmente en relación al tipo/duración/intensidad del estímulo periférico. A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociocéptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nociocéptión están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el opiode, el  $\alpha_2$  -adrenérgico, el colinérgico y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociocéptico, y podrían actuar de forma sinérgica.

En base a los conocimientos actuales sobre los procesos de transición /modulación nociocéptica, sería posible obtener analgesia bloqueando la transmisión excitatoria y/o activando los sistemas inhibitorios endógenos que modulan la transmisión sensorial. Sin embargo, las características del estímulo (modalidad, duración) modifican el procesamiento de la información nociocéptica en el SNC y es probable que influyan en la respuesta a los distintos analgésicos de que se dispone en la actualidad. La transmisión nociocéptica es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores excitatorios e inhibitorios, que actúan tanto a nivel periférico como central, confluyendo especialmente en la médula espinal.

#### I.2.3.2.1. Mecanismos de activación y modulación de los nociocéptores.

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones sensoriales periféricas o nociocéptores. Entre otras encontramos: iones ( $H^+$  y  $K^+$ ), aminas (serotonina, noradrenalina, histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociocéptor C (polimodal), mientras que otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes (20).

La activación e inactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio, potasio y calcio, que pueden ser producidos por acción directa sobre el canal iónico, o mediante la apertura de canales iónicos asociados a receptores de membrana. En la tabla 1 se muestran los tipos de receptores que han sido caracterizados en las terminaciones sensoriales primarias, de los que se han descrito cuatro tipos: tipo I) implicados en la excitación-inhibición neuronal rápida, del orden de milisegundos; tipo II) asociados a procesos de modulación, y que actúan en una escala de segundos-minutos; tipos III y IV) producen efectos a partir de cambios en la transcripción genética, actuando en periodos de horas-días.

RECEPTOR	UNION AL CANAL IONICO	EJEMPLO	EFECTO CELULAR	
TIPO I	Directa	Capsaicina H <sup>+</sup> 5HT <sub>3</sub>	ATP(P <sub>2</sub> ) Glutamato GABA (GABA-A)	Excitación
TIPO II	Acoplados a proteínas G	GABA(GABA-B) Somatostatina Opiodes Adenosina	α <sub>2</sub> adrenérgicos Neuropéptido Y 5HT <sub>1-2</sub>	Inhibición de la liberación de transmisores: inhibición pre-sináptica.
TIPO II	Acoplados a proteínas G	Bradicinina 5HT <sub>1-2</sub> Histamina	Eicosanoides PGE <sub>2</sub>	Excitación y/o sensibilización
TIPO III	Ninguna	Factor de crecimiento nervioso(NGF)		Modificación Expresión Genética

Tabla 1. Tipos de receptores presentes en las terminaciones periféricas de neuronas sensoriales y sus efectos celulares (49).

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, hecho que genera un

potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente, pero no claramente lesivo, aparecerá dolor, recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecerán fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo (50).

Un gran número de sustancias exógenas y endógenas pueden activar o sensibilizar los receptores. En el grupo de sustancias endógenas encontramos un conjunto de mediadores como histamina, serotonina, bradicinina, eicosanoides, neuropéptidos y citocinas. Asimismo existen un conjunto de estímulos físico-químicos que también inducen la activación de los nociceptores, como son las variaciones locales del pH (relacionado directamente con los niveles de hidrogeniones), la osmolaridad, el entorno iónico (especialmente iones potasio) y los niveles de radicales libres y de óxido nítrico. Respecto a las sustancias exógenas, la capasaicina, la formalina, el aceite de mostaza y otros irritantes estimulan intensamente los nociceptores (39-41).

### **Histamina.**

Es liberada por los mastocitos durante su degranulación, originando vasodilatación y extravasación de plasma. Actúa sobre los nociceptores con lo que aparecen sensaciones tanto de prurito como de dolor cuando las concentraciones locales de histamina son elevadas. Al igual que otros muchos mediadores, la histamina también sensibiliza a los nociceptores, especialmente a los nociceptores polimodales de las vísceras.

### **Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)**

Durante la inflamación, las plaquetas liberan serotonina de sus gránulos citoplásmicos. Asimismo, los mastocitos o células cebadas, muy abundantes en las zonas de inflamación, también movilizan serotonina durante el fenómeno de desgranulación. La serotonina, liberada por cualquiera de estos tipos celulares, puede actuar directamente y producir dolor o sensibilizar los nociceptores. De los siete subtipos de receptores serotoninérgicos, los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> son los implicados en la mediación de la hiperalgesia inflamatoria. Se encuentran a nivel del SNC y en la periferia. En el SNC, la serotonina participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción. A nivel periférico, la serotonina activa los nociceptores a través de receptores 5-HT<sub>3</sub> situados en fibras C.

### **Bradicinina y derivados**

El nonapéptido bradicinina y otros compuestos relacionados, como la calidina, son generados por la acción enzimática de proteasas tisulares y plasmáticas (calicreínas) sobre un polipéptido plasmático, el cininógeno. La bradicinina y la calidina son rápidamente metabolizadas a des-arg-bradicinina y des-arg-calidina, respectivamente. Estos y otros metabolitos están implicados en la activación de los nociceptores, especialmente de los C polimodales y los A $\delta$  mecanosensibles. La bradicinina y sus derivados son los inductores de dolor más potentes presentes en exudados inflamatorios, tejidos lesionados y ambientes ácidos. Además de activar neuronas sensoriales, la bradicinina tiene actividad mitogénica, estimula la secreción, contrae la fibra muscular lisa, estimula las células endoteliales y activa la síntesis de prostanoïdes a partir del ácido araquidónico. La bradicinina y la calidina actúan preferentemente sobre los receptores B<sub>2</sub>, mientras que la des-arg-bradicinina y la des-arg-calidina lo hacen sobre los receptores B<sub>1</sub> de los nociceptores, ambos receptores acoplados a las proteínas G. Los receptores B<sub>2</sub> se expresan constitutivamente en las fibras nociceptivas, mientras que la expresión de los receptores B<sub>1</sub> viene inducida por la lesión tisular o por una infección. Las células inmunocompetentes que aparecen en la lesión liberan citocinas, interleucina-1 (IL-1) e interleucina 2 (IL-2) que estimulan la síntesis del receptor B<sub>1</sub>.

La bradicinina (BK) activa los nociceptores al interactuar con los receptores B<sub>2</sub> que a su vez activan las fosfolipasas C y A<sub>2</sub>. La activación de la fosfolipasa C genera dos segundos mensajeros intracelulares, el 1,4,5-inositol – trifosfato (IP<sub>3</sub>) y el diacilglicerol (DAG). El DAG es el responsable de los principales efectos de la bradicinina, mediante la activación de la enzima proteincinasa C (PKC), la cual fosforila varias proteínas celulares, entre las que se encuentran receptores de membrana y canales iónicos. La PKC genera una corriente despolarizante excitatoria en los nociceptores al abrir canales para cationes monovalentes (preferentemente sodio). Asimismo, la despolarización de los nociceptores por la bradicinina abre canales de calcio dependientes de voltaje, con una importante entrada de éste desde el medio extracelular. Por otra parte, el IP<sub>3</sub> formado por la activación de la fosfolipasa C también induce un aumento de los niveles de calcio citosólicos, al movilizar los iones acumulados en el retículo endoplásmico.

El guanosin monofosfato cíclico (GMP<sub>c</sub>) juega un importante papel en la regulación funcional del receptor B<sub>2</sub>. Los niveles elevados de calcio intracelular provocan la activación de la calmodulina-dependiente de calcio, la cual a su vez estimula la óxido nítrico sintetasa (NOS) que genera óxido nítrico (ON). El ON estimula la guanilatociclasa e incrementa los niveles de GMP<sub>c</sub> en el citosol. Ello

conlleva una sensibilización del receptor, ya sea por un efecto inhibitorio sobre la proteína G o sobre la fosfolipasa C. Por último, la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> conduce a un aumento de los niveles de ácido araquidónico y de prostaglandinas, que estimulan a su vez la fosfolipasa C e incrementan la sensibilización del nocioceptor (51).

### **Eicosanoides**

Constituyen un conjunto de sustancias derivadas del ácido araquidónico, un ácido graso constituyente de todas las membranas plasmáticas de las células eucariotas. Este precursor es formado por la actividad hidrolítica de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, cuya actividad está influenciada por los niveles citosólicos de iones calcio. El ácido araquidónico libre en el citosol es rápidamente transformado por las ciclooxigenasas en prostanoides (prostaglandinas y tromboxanos) o bien por las lipooxigenasas en leucotrienos.

Los eicosanoides normalmente no estimulan directamente los nocioceptores sino que los sensibilizan. Esta acción depende tanto del tipo de eicosanoide como de la naturaleza del estímulo lesivo. Así, mientras que las prostaglandinas PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> son capaces de sensibilizar a los nocioceptores, la PGD<sub>2</sub> no tiene ningún efecto. Por otra parte, la PGE<sub>2</sub> es un potente sensibilizador de la activación química mediada por bradicinina, pero las mismas concentraciones de PGE<sub>2</sub> no tienen capacidad sensibilizadora de los nocioceptores cuando están asociados a estímulos térmicos o mecánicos.

Los efectos sensibilizadores de las prostaglandinas vienen mediados por los receptores de las PGE y de las prostaciclina acoplados a la adenilatociclasa, responsable de la síntesis y aumento de los niveles de adenosín-monofosfato cíclico (AMP<sub>c</sub>) en la fibra nocioceptiva. Por otra parte, los efectos debidos a los leucotrienos están asociados a la fosfolipasa C y a los niveles citoplasmáticos de IP<sub>3</sub> y DAG (52).

### **Neurotransmisores purinérgicos**

El adenosin-trifosfato (ATP) se encuentra presente en concentraciones minimolares en todas las células, y es mayoritariamente utilizado por éstas como fuente energética. Sin embargo, el ATP también actúa como neurotransmisor o neuromodulador, y en sí mismo causa dolor o hiperalgesia cuando se aplica a concentraciones elevadas. A concentraciones micromolares, el ATP induce un aumento de la permeabilidad del nocioceptor (sin discriminación iónica) por activación del receptor purinérgico P<sub>2</sub>. es interesante resaltar que los macrófagos también poseen receptores purinérgicos cuya activación origina la secreción de citocinas y eicosanoides capaces de sensibilizar a los nocioceptores.



### **Neurotransmisores catecolaminérgicos y colinérgicos**

La adrenalina y la noradrenalina son liberadas tanto por las terminales postganglionares del sistema nervioso simpático como por la glándula adrenal hacia el torrente sanguíneo. En condiciones normales, los nociceptores no responden a las catecolaminas; sin embargo, son muy sensibles tras lesiones tisulares. El contacto de la noradrenalina con estas fibras lesionadas, que expresan  $\alpha$ -adrenorreceptores, conduce a la excitación de las mismas. Asimismo, también se incrementa la sensibilización de estas fibras lesionadas a través de la síntesis de PGI<sub>2</sub>.

La acetilcolina provoca un dolor quemante cuando se aplica por iontoforesis en la piel. La inyección intraperitoneal de acetilcolina también desencadena comportamientos vinculados al dolor. Recientemente se ha demostrado que los queratinocitos sintetizan, almacenan y secretan acetilcolina, la cual juega un papel importante regulando las interacciones célula-célula pero, tras una lesión cutánea, puede ser secretada por estas células (53). La acetilcolina actúa preferentemente sobre las fibras nociceptivas termo y mecanosensibles tipo C presentes en la epidermis, a través tanto de receptores nicotínicos como muscarínicos.

### **Neuropéptidos**

Una variedad de neuropéptidos son sintetizados por las neuronas sensoriales ganglionares, transportados hacia terminales nerviosas y liberados tras despolarización de las mismas o por interacciones humorales. Se han atribuido a los neuropéptidos una multitud de potentes acciones biológicas, entre ellas el fenómeno de la inflamación neurogénica. Los neuropéptidos mejor identificados en las neuronas sensoriales son la sustancia P (SP), la neurocinina A (NKA) y el CGRP. De todos ellos el mejor estudiado es la SP; su liberación produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, atracción de leucocitos, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Todos estos efectos contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la propia sensibilización de los nociceptores. La aplicación dérmica de SP también induce dolor y prurito, como consecuencia de la liberación secundaria de histamina por los mastocitos. La actividad de la sustancia P sobre los nociceptores estaría mediada por receptores para neurocininas tipo 1 (NK<sub>1</sub>) que, acoplados a fosfolipasa C y proteinasa C, incrementan los niveles de calcio intracelular y la activación de las fibras aferentes (54,55).

**Factores tróficos: NGF, LIF**

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es sintetizado y liberado por los tejidos inervados por el nociceptor, como los fibroblastos y los queratinocitos abundantes en la dermis y epidermis., respectivamente, o las células de Schwann, glía del sistema nervioso periférico que rodea a todos los axones aferentes y eferentes. La producción de este factor aumenta en los tejidos inflamados y lesionados, y puede regular la expresión de diversos genes en las neuronas sensoriales. Así, estimula la síntesis de diversos péptidos (SP, CGRP) que, a su vez, a través de la activación de macrófagos y la liberación de IL-1, pueden estimular la síntesis de NGF. Este hecho podría dar lugar a un circuito de retroalimentación importante en procesos asociados con inflamación e hiperalgesia térmica y mecánica. Estudios recientes (56) demuestran que la administración aguda o crónica de NGF produce un aumento de la sensibilidad de los nociceptores cutáneos y viscerales a estímulos mecánicos y térmicos nocivos. Los efectos del NGF sobre los nociceptores vienen mediados por la interacción de este factor a su receptor de baja afinidad o  $p75^{NGFR}$ , y entre estos cambios cabe citar, la sobreexpresión de receptores vanilloides, ciertas clases de canales iónicos de sodio (canales dependientes de voltaje implicados en la sensibilización de las fibras C), canales activados por hidrogeniones, receptores para SP y CGRP y receptores B de la bradicinina. Por el contrario, los cambios inducidos sobre la expresión génica de las neuronas sensoriales están mediados por la interacción con el receptor de alta afinidad o tirosinasa A (trk-A), que permite su internalización y transporte retrógrado hacia el soma neuronal.

El factor inhibidor de la leucemia (LIF) es sintetizado, después de una lesión nerviosa, por las células de Schwann que rodean a los axones sensoriales así como por las terminales simpáticas. Este factor trófico, captado por las fibras nociceptivas, es transportado retrógradamente hasta el soma neuronal induciendo cambios de la expresión génica en estas fibras sensoriales. Asimismo, la inyección cutánea de LIF induce alodinia mecánica.

En conjunto, los factores tróficos, que aparecen en el proceso inflamatorio o durante la lesión nerviosa, causan cambios fenotípicos de las neuronas sensoriales encaminados, entre otras cosas, a incrementar la sensibilidad de los nociceptores a una gran diversidad de mediadores químicos.

**Citocinas: interleucinas y factor de necrosis tumoral**

Las citocinas, como las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF_{\alpha}$ ), constituyen una familia de proteínas liberadas por los monocitos y macrófagos activados durante el proceso inflamatorio gracias a la movilización y activación de otras células inmunocompetentes. Asimismo, las interleucinas  $1\beta$ , 6

y 8 y el  $\text{TNF}_\alpha$  generan hiperalgesia tras ser inyectadas en la piel. Aun cuando su mecanismo de acción sobre los nociceptores no es claro, parecen actuar de forma indirecta a través de la activación de la síntesis y liberación de prostaglandinas.

### **Péptidos opioides**

Los linfocitos T y B, así como los monocitos y macrófagos, sintetizan y liberan péptidos opioides durante el proceso inflamatorio. Dicha secreción está favorecida por el factor estimulador de ACTH o corticoliberina (CRF), hormona liberada por la adenohipófisis y es potenciada por citocinas (especialmente la IL-1). Además de producir analgesia por acción a nivel del SNC, los opioides actúan en la periferia modulando la función de los nociceptores. De las tres clases principales de ligandos para receptores opioides ( $\mu, \kappa, \delta$ ), los ligandos de receptores  $\mu$  son los más potentes como analgésicos periféricos. Su acción es mediada a nivel del nociceptor por la inhibición de la síntesis de  $\text{AMP}_c$  acoplada a proteínas G. La activación de receptores  $\kappa$  y  $\delta$  situados sobre las terminaciones postganglionares simpáticas reduce la hiperalgesia por interferencia con la síntesis de prostaglandinas. Además de los efectos analgésicos, los opioides endógenos liberados por las células inmunocompetentes también inducen una reducción de la síntesis y liberación de neuropéptidos (SP, CGRP) por parte de los nociceptores, mecanismo que reduce la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias.

### **pH e hidrogeniones**

Los ácidos son sustancias que inducen dolor cuando contactan con la piel o las mucosas. En determinadas situaciones patológicas se produce una acidificación del líquido intersticial que rodea a las células; este es el caso del proceso inflamatorio, donde el pH del líquido intersticial de la zona inflamada puede llegar hasta 5,6. Dos mecanismos conducen a la acidificación inflamatoria. El primero es la acumulación, en la zona inflamada, de células con un metabolismo netamente anaeróbico (células productoras de  $\text{CO}_2$  y de ácidos orgánicos). El segundo es el bombeo de ácido láctico e hidrogeniones desde el citosol de estas células anaeróbicas hacia el espacio intersticial de la zona inflamada. La acidificación del líquido intersticial y, por consiguiente, los hidrogeniones presentes en este líquido son capaces de interaccionar con canales de sodio dependientes de hidrogeniones, induciendo una corriente de entrada de sodio en el nociceptor y la despolarización del mismo. Esta corriente iónica se prolonga en el tiempo en presencia de prostaglandinas, serotonina e histamina, mediadores frecuentes en la zona inflamada.

### **Osmolaridad**

Los exudados generados a partir de cavidades pleurales inflamadas, articulaciones o abscesos frecuentemente presentan un aumento de la presión osmótica. La actividad secretora de las células inflamatorias, la extravasación de proteínas plasmáticas y la digestión enzimática de macromoléculas del exudado son los factores responsables del aumento de la presión de dicho líquido. Exceptuando el aumento de la concentración de los iones potasio y de los hidrogeniones, la composición del resto de electrolitos, en particular de los iones sodio y cloro, no está alterada. Así pues, se han observado los efectos osmóticos relacionados con el dolor al aplicar soluciones hipertónicas, las cuales inducen un dolor quemante en la zona inyectada. La intensidad del dolor es dependiente de la concentración salina, y se observa un umbral de sensibilidad a una osmolaridad de 0,6 osm/L. Estas soluciones hipertónicas excitan al 85% de los nociceptores y al 30% de los mecanorreceptores de bajo umbral inervados por fibras A $\beta$  y C, a causa de un flujo de sodio, a favor de gradiente hacia el citosol del nociceptor con la consecuente despolarización del mismo.

### **Óxido nítrico**

El ON es sintetizado y liberado por las células endoteliales y los macrófagos durante el proceso inflamatorio. Una vez generado, por su alta liposolubilidad, puede atravesar las membranas celulares, entre ellas las de las fibras nociceptoras, e induce dolor. De hecho, inyecciones intradérmicas de ON causan dolor, cuya intensidad es dependiente de la dosis aplicada, y se observa un umbral de sensibilidad a los 12 nM. Una vez en el interior del citosol, son varias las vías intracelulares activables por el ON inductoras de la sensibilización y excitación del nociceptor. El ON es capaz de activar la guanilato-ciclasa e incrementar los niveles citosólicos de GMP<sub>c</sub>, los cuales regulan la actividad de determinados canales iónicos de los nociceptores.

### **Ambiente iónico: potasio**

El potasio es el catión predominante en el líquido intracelular (aproximadamente 140 mM), pero su concentración extracelular puede aumentar rápidamente tras la lesión celular. Debido a su capacidad despolarizante, el potasio es un candidato para producir dolor. De hecho, la inyección de soluciones isotónicas de sales de potasio inducen dolor quemante, cuya intensidad es dependiente de la dosis aplicada, con un umbral de sensibilidad a los 55mM. De hecho el potasio extracelular no activa directamente el nociceptor sino que inhibe el flujo saliente de potasio durante la fase de repolarización. Así pues, su efecto es

alargar la fase de despolarización del nociceptor, inducida por cualquier otro mediador de la región lesionada.

### **Canales iónicos de los nociceptores**

Algunos de los algógenos interaccionan con complejos receptor-canal iónico presentes en la membrana plasmática de los nociceptores e inducen la apertura directa de los mismos; otros actúan vía proteínas G acopladas a receptores, lo que genera la formación de segundos mensajeros intracelulares que, en última instancia, regulan la apertura o cierre de canales iónicos de la membrana. En conjunto, todo ello conduce a la despolarización de la membrana del nociceptor por encima de un potencial umbral, con la generación de un impulso nervioso o potencial de acción. Ello se consigue gracias a cambios de la permeabilidad iónica de la membrana del nociceptor, ya sea por un aumento de la permeabilidad a determinados iones, especialmente sodio y calcio; o por una disminución del potencial umbral.

Los principales canales iónicos identificados exclusivamente en los nociceptores son: receptor de la capsaicina, canales activables por calor, canales sensibles a ATP y a protones, y determinados canales de sodio dependientes de voltaje. La identificación de estos receptores en las fibras nerviosas del dolor tiene una gran importancia clínica pues abre las puertas al desarrollo de terapéuticas farmacológicas selectivas, que supriman el dolor sin afectar otros tipos de sensaciones (57).

### **Radicales libres**

El peróxido de hidrógeno y los radicales de oxígeno, el anión superóxido y el radical hidroxilo son productos generados por los leucocitos reactivos de la zona de inflamación. Si bien estos compuestos no estimulan directamente a los nociceptores, sí que inducen un aumento de los niveles de otros mediadores que son los responsables de sensibilizar a los nociceptores, tales como las prostaglandinas y los tromboxanos.

### **Algógenos exógenos: capsaicina, formalina, aceite de mostaza**

La capsaicina es el compuesto picante de la pimienta. La aplicación tópica de capsaicina causa dolor quemante, inflamación neurogénica e hiperalgesia a estímulos térmicos y mecánicos. La capsaicina abre un canal de sodio, modulado por hidrogeniones, produciendo un flujo de entrada de iones sodio y calcio que despolariza el nociceptor. El aumento de calcio intracelular inhibe la conductancia dependiente de voltaje para el calcio, con la consecuente reducción

en la liberación de neurotransmisores. Esta acción secundaria se relacionaría con el efecto antinocioceptivo de corta duración de la capsaicina. La exposición a elevadas concentraciones de capsaicina bloquea la conducción de fibras tipo C y puede causar neurotoxicidad selectiva. De hecho, se ha comprobado que la capsaicina produce una degeneración dependiente de la dosis de las fibras nerviosas dérmicas e intraepidérmicas inmunorreactivas a CGRP y SP (58). La neurotoxicidad depende de dos mecanismos: lisis osmótica y lesiones enzimáticas promovidas por el incremento de calcio intracelular.

A diferencia de la capsaicina, que es considerada un alógeno externo, otras sustancias como la formalina y el aceite de mostaza son consideradas como agentes irritantes. Si bien se ha constatado que estos irritantes son susceptibles de inducir sensaciones de dolor, el mecanismo de acción sobre los nociceptores es aún desconocido. La formalina es una solución diluida de paraformaldehído, aunque también contiene trazas de metanol, metales pesados (especialmente plomo), cenizas de sulfato, iones hierro y cloruro. Se ha sugerido que la formalina causaría una lesión cutánea con la aparición de una respuesta inmunitaria e inflamatoria donde se generan mediadores que sensibilizan a los nociceptores (59,60). Este efecto inflamatorio es más evidente al aplicar aceite de mostaza, que causa extravasación y edema. Diluido en etanol o en aceite de parafina, atraviesa con facilidad la piel e induce sensación de dolor quemante, que desaparece tan sólo cuando se elimina de la piel o cuando se evapora. Registros microneurográficos demuestran que la sensación de dolor está relacionada con la excitación de fibras C polimodales y mecanorreceptores de bajo umbral (61).

En resumen, resulta cada vez más evidente que la activación de los nociceptores, especialmente en presencia de inflamación o lesión importante, es el resultado de complejas interacciones entre neuronas y otras células, especialmente células del sistema inmunitario, con la participación de una alta variedad de mediadores químicos. Por otra parte, la activación inicial de las fibras aferentes induce un reflejo axónico y la liberación de neuropéptidos sensoriales (62). Estos péptidos cambian la excitabilidad de las fibras sensoriales y simpáticas vecinas. También son capaces de activar a las células inmunitarias, con un aumento del flujo sanguíneo y de la liberación de otros factores por extravasación plasmática. Así, la excitación inicial de los nociceptores conlleva la liberación de neuropéptidos que promueven nuevas acciones alógenas. Si este ciclo de acción conjunta se prolonga en el tiempo, conduce a la aparición de dolor crónico. Asimismo, algunas de estas sustancias tienen la capacidad de sensibilizar nociceptores silentes, con lo que aumentan las señales aferentes al SNC. Por tanto, la activación y sensibilización de los nociceptores es un fenómeno

bidireccional entre las fibras nerviosas, las células lesionadas y células inmunocompetentes que aparecen en la zona de inflamación.

#### I.2.3.2.2. Transmisión en las aferencias primarias

La activación de los nociceptores periféricos, cutáneos o viscerales, alcanza la médula espinal a través de las vías aferentes primarias, las cuales se proyectan hacia las diferentes láminas (descritas por Rexed) de las astas dorsales de la médula espinal. Así pues, las neuronas sensoriales primarias, cuyo soma se localiza en los ganglios de la raíz dorsal, transfieren la información de los cambios ambientales desde la periferia hasta el SNC. Esto implica la liberación de neurotransmisores que producen los potenciales postsinápticos en las neuronas medulares de segundo orden. Dependiendo de las condiciones de estimulación de las aferencias primarias, se detecta en neuronas de las astas dorsales la presencia de potenciales despolarizantes rápidos (de decenas de mseg) y lentos (que persisten durante segundos o minutos), mediados por diferentes neurotransmisores. Las sustancias químicas candidatas a desempeñar el papel de neurotransmisor sensorial de las aferencias primarias son, fundamentalmente, de tres tipos: aminoácidos, purinas y péptidos.

#### **Péptidos**

Las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal expresan una multitud de neuropéptidos cuya concentración y expresión se ve alterada tras axotomía. Entre estos cabe citar la SP, CGRP, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistocinina (CK), somatostatina, galanina y neuropéptido Y (63,64). Son pocos los neuropéptidos que actúan como verdaderos neurotransmisores; la mayoría de ellos ejercen un efecto neuromodulador de la transmisión nociceptiva en la médula espinal.

La SP fue el primer neuropéptido identificado. Las aferencias primarias que contienen sustancia P se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Se postula que actúa como un neurotransmisor excitatorio lento potenciando los efectos del glutamato; sin embargo algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales se inhiben por la SP, por lo que en ocasiones podría inducir un efecto antinociceptivo.

El CGRP se encuentra en terminaciones que se concentran en la lámina I, II y V del asta dorsal y es liberado por estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y eléctricos. Aunque *per se* tiene efectos escasos, potencia el efecto de la SP y del glutamato, ya que tiene una acción reguladora de la liberación de este último a nivel de las aferencias primarias.

La somatostatina y galanina, al igual que la SP, tienen efectos excitatorios pero también inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

La neurotransmisión rápida de la información sensorial a las astas posteriores está mediada por la liberación de glutamato y ATP, mientras que la neurotransmisión lenta depende de los diferentes neuropéptidos. No hay que olvidar que muchos de estos péptidos se encuentran localizados entre sí y con el glutamato, con sinergismos y modulaciones mutuas. Las interacciones de estos neurotransmisores y neuromoduladores sobre las neuronas espinales causa una activación de las mismas, como consecuencia de un influjo de iones calcio, la subsecuente activación de varias enzimas intracelulares, tales como la PKC, inductora de la abertura de nuevos canales iónicos, la NOS, generadora de ON que a su vez activa la guadenilatociclasa incrementando los niveles intracelulares de GMP<sub>c</sub>. Este segundo mensajero tiene una gran variedad de acciones en la neurona, como la fosforilación de proteínas, el aumento de la conductancia de los canales iónicos y la regulación génica. Pero también son capaces de activar fosfolipasas neuronales, como la fosfolipasa C, lo que genera IP<sub>3</sub> y DAG, segundos mensajeros que potencian la actividad de la PKC. La activación de las neuronas espinales por los neurotransmisores liberados desde las aferencias primarias amielínicas conducen a un estado de excitabilidad que puede persistir durante largo tiempo, incluso mucho después que el estímulo generador halla finalizado. Este progresivo aumento de las respuestas de las neuronas espinales del asta dorsal a los *inputs* de las aferencias amielínicas se conoce como el fenómeno de *wind-up*, responsable de los procesos relacionados con la hiperalgesia (65).

### **Aminoácidos**

El glutamato, el aspartato, el ácido cisteico, el ácido homocisteico y el N-acetilaspargilglutamato son los principales aminoácidos excitadores. De todos ellos el L-glutamato es el transmisor excitador más importante en el SNC, está presente en el 50% de las neuronas sensoriales aferentes, y es el más directamente implicado en la transmisión de la información por las aferencias nociceptivas. Los receptores activados por el glutamato pueden dividirse en dos tipos: los metabotrópicos, cuya activación conlleva, a través de una proteína G, la formación secuencial de segundos mensajeros con diversos efectos funcionales; y los inotrópicos, receptores que incluyen en su estructura un canal iónico y cuya activación conlleva el aumento de la permeabilidad de la membrana a iones sodio, potasio y, en algunos casos, calcio (55). Los receptores inotrópicos son los implicados en la transmisión de la información de dolor.



### **Purinas**

El ATP es otro de los candidatos a actuar como neurotransmisor sináptico rápido. Los efectos excitadores del ATP están mediados por receptores de la familia  $P_{2x}$  ( $P_{2x2}$ ,  $P_{2x3}$ ,  $P_{2x4}$ ), receptores inotrópicos permeables a los iones calcio, localizados tanto en las neuronas medulares como en las terminales centrales de las aferencias primarias A $\delta$  y C. La activación de los receptores presinápticos regula positivamente la liberación de glutamato. Así pues, la co-liberación con el glutamato favorece la transmisión, mientras que la posterior degradación de la adenosina suprime dicha transmisión medular (55, 66).

#### I.2.3.2.3. Sistemas endógenos de control inhibitorio de la nocicepción.

En el Asta Dorsal Medular existe dos mecanismos principales de control inhibitorio que se encuentren también a nivel supraespinal. Están formados por mecanismos intrínsecos espinales (interneuronas inhibitorias) y sistemas descendentes supraespinales que proyectan a las láminas superficiales del asta dorsal de la médula. Los transmisores implicados en la regulación inhibitoria de la nocicepción son:

#### **Inhibición de estímulos de alta intensidad:**

##### **Acetilcolina**

En estudios realizados en animales la inhibición de la colinesterasa espinal produce un incremento dosis-dependiente en la latencia de la respuesta a estímulos nociceptivos; los efectos se antagonizan mediante la administración de atropina, lo que indica una participación de receptores muscarínicos.

##### **Serotonina**

Las vías inhibitorias descendentes más importantes en relación con el control de la nocicepción son serotoninérgicas; se originan en el Bulbo Rostral Ventro Medial y terminan en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal. Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitorias, dependiendo del tipo de estímulo nociceptivo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A nivel supraespinal el efecto inhibitorio se produce por la activación de receptores 5-HT<sub>2-3</sub>. Inducen una anti-nocicepción difusa, pero localizada y esta es la razón por la que los agonistas 5-HT tienen escasa eficacia analgésica.

##### **Noradrenalina**

Es el principal transmisor del sistema noradrenérgico inhibitorio descendente. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en los

núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones antinocioceptivas en el ámbito espinal son mediadas preferentemente por receptores  $\alpha$ -2, mientras que a nivel supraespinal participan tanto receptores  $\alpha$ -1 como  $\alpha$ -2 adrenérgicos.

### **Péptidos opiodes**

En general se comportan como neurotransmisores inhibidores; la acción agonista sobre sus receptores ( $\mu, \delta, \kappa$ ) se acompaña de una disminución de la actividad bioeléctrica y de una reducción de la liberación de los neurotransmisores que participan en la transmisión nocioceptiva y participan asimismo en los mecanismos periféricos de la inflamación. Sin embargo, aunque ello es totalmente cierto para las encefalinas y la  $\beta$ -endorfina, no lo es para la dinorfina, implicada por varias evidencias en la producción de hiperalgesia. Los péptidos opiodes se encuentran distribuidos ampliamente en todas las áreas de la transmisión nocioceptiva y participan asimismo en los mecanismos periféricos de la inflamación (54), pero quizá su papel fisiológico más importante lo ejercen en el sistema nervioso central, tanto en el asta posterior como en la sustancia gris periacueductal y en el bulbo rostral ventromedial. De hecho, éste último constituye uno de los lugares más sensibles a la administración de opiodes.

En la sustancia gris periacueductal predominan los receptores  $\mu$ , mientras que en las neuronas espinales pueden encontrarse los tres tipos de receptores. Por ello, la administración de agonistas  $\mu, \delta$  o  $\kappa$  en la médula espinal se acompaña de analgesia. Sin embargo, la inexistencia de agonistas  $\delta$  para su administración clínica o el bajo techo analgésico y los efectos indeseables de los agonistas  $\kappa$  condicionan que los agonistas  $\mu$  sigan constituyendo la opción más realista en el tratamiento del dolor por la modulación de receptores opiodes.

Recientemente se ha descubierto un nuevo neuropéptido denominado nocioceptina u orfanina FQ (67,68), un heptadecapéptido de estructura parecida a la de los péptidos opiodes endógenos, especialmente la met-enkefalina y la dinorfina 1-17. Se cree que es el ligando endógeno para un receptor denominado ORL-1, de estructura similar a la de los receptores opiodes (69). Este receptor se encuentra tanto en la médula espinal como en estructuras cerebrales (hipocampo, tálamo, amígdala, corteza cerebral), y especialmente en las capas superficiales del asta posterior y en la sustancia gris periacueductal (70). Aunque la mayoría de datos apuntan a que la nocioceptina inhibe la transmisión dolorosa (71), algunos autores han observado que puede ser hiperalgesica (72).

**Inhibición de estímulos de baja intensidad:****Acido γ aminobutírico (GABA)**

Este neurotransmisor actúa sobre receptores post-sinápticos GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>, y como consecuencia se produce una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato (73).

Los conocimientos actuales referentes a la modulación inhibitoria de la nocicepción podrían explicar la analgesia inducida por métodos poco convencionales como son ciertas formas de acupuntura, maniobras de contrairritación, hipnosis, analgesia por placebo, etc. Estos procedimientos podrían activar los sistemas antinociceptivos endógenos (incluyendo el opioide) y producir analgesia. Por otra parte, la implicación de estructuras supraespinales en procesos cognitivos, discriminativos y afectivos y de memoria pone en marcha toda una serie de procesos neuroquímicos, casi totalmente desconocidos, que podrían afectar de forma sustancial la percepción del dolor y la respuesta al mismo. Por tanto, un mejor conocimiento en el futuro de estos sistemas endógenos de modulación del dolor ayudarían a aumentar la eficacia de los tratamientos analgésicos

I.2.3.2.4. Plasticidad neuronal

La idea de que lesiones tisulares periféricas capaces de activar los sistemas nociceptivos pueden inducir alteraciones en funcionales del SNC no es reciente (74) ; su demostración científica se debe a los trabajos de Woolf y cols (75) quien fue el primero en aportar evidencia de que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central. La plasticidad neuronal consiste por tanto, en la capacidad de las neuronas para cambiar su estructura, su función, o su perfil génico (76). Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las neuronas aferentes primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior (neuronas de segundo orden) y de centros superiores, pudiendo distinguirse tres fases distintas: activación, modulación y modificación (77).

**Activación**

Tal como se ha comentado anteriormente, en condiciones fisiológicas, la transmisión nociceptiva se inicia por activación de los nociceptores por estímulos químicos, térmicos o mecánicos. Si el estímulo es lo suficientemente intenso se origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal. Esta primera fase de plasticidad neuronal, se manifiesta por un aumento

progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos (78) . Este fenómeno ocurre o se manifiesta a dos niveles:

a) A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado heterosensibilización).

b) A nivel del asta posterior de la médula espinal: la activación de los nociceptores por estímulos de baja frecuencia, origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos en las neuronas del asta posterior, que determinan el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo nociceptivo. Estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neurotransmisores (como SP y glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos) que se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el  $Ca^{++}$  intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción (79). El resultado final es una amplificación del potencial de acción (fenómeno denominado “windup”).

### **Modulación**

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad neuronal (aférentes primarias y neuronas del asta posterior) debido a la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas del asta posterior.

a) Modulación en los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por los mediadores de la inflamación (PGE<sub>2</sub>, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inmunes. Esta sensibilización es el resultado de la activación de quinasas intracelulares, proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa Cε (PKCε) después de la disociación de las proteínas G de membrana unida a los receptores. Estas quinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de  $Na^{++}$  durante la despolarización. Se ha observado que distintos mediadores actúan sobre distintos receptores periféricos, pudiendo producir efectos similares, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar la sensibilización periférica.

b) Modulación en el asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la

transmisión sináptica excitatoria y probablemente disminuyen la modulación inhibitoria. Este fenómeno se produce no sólo a nivel de las sinapsis activadas por el estímulo nociceptivo (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y aparezca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la sensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada (80). En el ADME, la potenciación homosináptica a nivel de receptores AMPA se puede inducir experimentalmente mediante estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y aparentemente depende de la activación de receptores NMDA. En cambio la potenciación heterosináptica se inicia cuando estímulos de baja frecuencia (1 Hz) excitan sinapsis no activadas, induciendo un aumento de tamaño de los campos receptores.

Así, siempre que existe una activación continua de nociceptores tipo C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente relevante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático (81). La implicación de los receptores NMDA se produce por dos mecanismos; en primer lugar por una despolarización mantenida (por la sumación de potenciales lentos) que lleva a la supresión del bloqueo por  $Mg^{++}$  de los canales asociados a estos receptores; y en segundo lugar por la apertura de estos canales que se favorece por la convergencia de la activación de receptores acoplados a la proteína G (NK1, EP, o mGlu). Un punto clave en esta fase es la activación de proteinkinásas que incrementan las corrientes de  $Ca^{++}$  y el  $Ca^{++}$  intracelular, que a su vez incrementa la actividad de las proteinkinásas y facilita la activación de receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales (82).

Otro aspecto importante en esta fase es la disminución de la actividad de los mecanismos inhibitorios espinales que aparentemente se produce a nivel de la sustancia gelatinosa.

### **Modificación**

Este fenómeno aparece también a nivel de las terminaciones primarias y en el SNC, por lo que se revisaran estos dos aspectos individualmente:

a) Modificaciones en la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal (83). En general su síntesis aumenta tras la inflamación y disminuye después de una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana. Durante la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad,

y por otra parte aumenta la síntesis de neuromoduladores como la sustancia P y factores neurotróficos (78).

Además se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A $\beta$  (no nociceptivas) son capaces de producir SP y factores neurotróficos.

Por otra parte, después de una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son opuestos a los observados tras la inflamación, de tal forma que pueden disminuir la SP, el CGRP y los receptores VR1, SNS y opioides  $\mu$  (84). Sin embargo, otras modificaciones son similares, como el aumento en la liberación de factores neurotróficos. Las lesiones nerviosas inducen además una disminución en la densidad de neuronas sensoriales aferentes primarias, que afecta principalmente a las fibras C y en menor proporción a las fibras A $\delta$ ; este hecho determina una reorganización central de estas fibras, dando lugar a nuevas sinapsis (85), que podrían ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean de difícil tratamiento.

b) Modificaciones en las neuronas del asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios significativos en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en la transducción/transcripción de receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) y enzimas (COX, NOS). A este nivel se han descrito dos patrones distintos, en uno de ellos la inflamación periférica induce un aumento en la expresión de aquellos receptores/transmisores que están incrementados en las neuronas aferentes primarias (83). En el segundo, la lesión nerviosa produce una reducción en la modulación inhibitoria como consecuencia de la disminución en la expresión de transmisores, receptores o de la densidad (número) de neuronas inhibitorias.

En conclusión podríamos decir que los fenómenos de hipersensibilidad nociceptiva son la expresión de la plasticidad neuronal, la cual está determinada por los patrones de activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de transformaciones neuronales. Por tanto el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información nociceptiva desde la periferia hasta la corteza, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC en relación a múltiples cambios neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica (en especial cuando hay lesión nerviosa), se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden ponerse en evidencia como una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados

(dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos pueden persistir después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen en las primeras fases del dolor patológico después de la agresión cuando la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor después de curar la lesión tisular es debida a cambios permanentes en la morfología y función del SNC, que están en relación con la neuroplasticidad (76).

#### ***1.2.4. Factores que influyen sobre el dolor del parto***

No hay duda de que el dolor propio del parto es uno de los dolores más intensos que se experimentan, pero la percepción del dolor varía de manera notoria entre los individuos: algunas mujeres tienen dolor muy intenso, en tanto otras casi no lo perciben (86,87). Las escalas de intensidad de dolor pueden usarse en la clínica para guiar la provisión de analgesia y cuantificar el dolor, constituidas por una línea con dos extremos que pueden ser numéricos ( de 0 “sin nada de dolor”) a 10 cm “peor dolor posible), o categóricos (que van de “sin dolor” a “peor dolor posible”) (27)(fig 14).

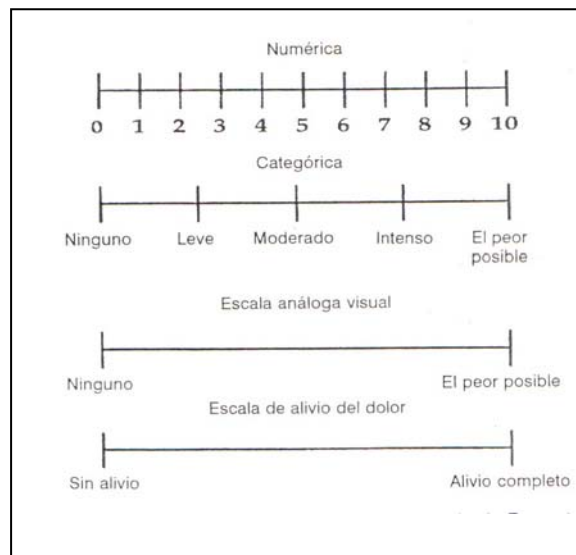


Fig 14. Escalas de intensidad de dolor (27).

El *McGill Pain Questionnaire* (88) es un cuestionario de descripción del dolor que valora tanto la calidad como la intensidad del síntoma. Consta de 20 grupos de palabras que describen dimensiones sensoriales, afectivas, evaluativas y misceláneas de la experiencia dolorosa (fig 15). Permite una valoración multidimensional del dolor y abarca los dos componentes que lo integran:

sensorial y emocional. Además introduce una escala evaluativa para valorar la intensidad del dolor. Cada palabra tiene asignada una puntuación; las que elige el paciente reflejan el modo en que evalúa su dolor y permiten valorar la influencia que ejercen los factores emocionales y sensoriales que integran la experiencia dolorosa. Los dos índices que se obtienen del cuestionario son el Pain Rating Index (PRI) o índice de valoración del dolor, que es el resultado de la suma de los valores de las palabras elegidas de cada grupo, y el Present Pain Index (PPI) o índice de la intensidad del dolor de 0 a 5.

McGILL PAIN QUESTIONNAIRE	
Nombre de la paciente _____	
Fecha _____	Hora _____
1 RAPIDO Y LIGERO (titilante)	11 AGOTADOR
TREPIDANTE	EXTENUANTE
PULSATIL	12 DEBILITANTE (REPUGNANTE)
SORDO	SOFOCANTE
BATIENTE	13 ATEMORIZANTE (AMENAZADOR)
TRITURANTE	HORRIBLE
2 SALTANTE	ATERRADOR
CENTELLANTE	14 PUNITIVO
FULGURANTE	ABRUMADOR
3 PRURITICO	CRUEL
TEREBRANTE	REITERATIVO
TALADRANTE	MORTAL
COMO PINCHAZO (PICADURA)	15 FUNESTO
LANCINANTE	CEGADOR
4 AGUDO	16 FASTIDIOSO
CORTANTE	PROBLEMÁTICO
LACERANTE	ATROZ
5 PELLIZCANTE	INTENSO
POR PRESION	INSOPORTABLE
MORDICANTE	17 EN EXPANSION
COLICO	REFERIDO
APLASTANTE	PENETRANTE
6 DE TRACCION	DESGARRADOR
TIRANTE	18 OPRESIVO
TIPO TORCEDURA	ENTUMECIMIENTO
7 ARDIENTE	TIRANTE
QUEMANTE	DE COMPRESION
ESCALDADURA	DESGARRANTE
CHAMUSCANTE	19 ATEMPERANTE
8 HORMIGUEANTE	FRIO
PRURIGINOSO	CONGELANTE
PENETRANTE	20 MOLESTO
COMPUNGIVO	NAUSEANTE
9 SORDO	INSOPORTABLE
DE ULCERA	TERRIBLE
MOLESTO	TORTURANTE
SORDO	PPI
AGOBIANTE	0 Sin dolor
10 HIPERSENSIBLE	1 LEVE
TIRANTE	2 MOLESTO
IRRITANTE	3 MUY MOLESTO
PENETRANTE (AGUDO)	4 ATORMENTADOR
	5 EXCRUCIANTE

Fig 15. McGill Pain Questionnaire (88). Índice de valoración del dolor (PRI=pain rating index): sensorial (1 al 10); afectiva (11 al 15); evaluativo (16) y miscelánea (17 a 20). Índice de la intensidad del dolor (PPI= present pain index): escala de 0 a 5.

Además de la influencia esperada de factores como la intensidad, duración, tipo y modelo de contracciones sobre la magnitud del dolor relacionado con el trabajo de parto y el parto, hay muchos otros factores que se sabe



contribuyen al dolor, aunque en grados variables. Estos incluyen factores neurohormonales, físicos, psicológicos, y etnoculturales, y determinan la intensidad, duración y tipo de dolor de la mujer durante el parto.

#### **I.2.4.1.Cambios neurohormonales**

Los cambios neurohormonales que ocurren durante el embarazo pueden modificar las respuestas al dolor (89). El embarazo se vincula con un aumento de la tolerancia nociceptiva relacionado con un incremento de la concentración de  $\beta$ -endorfina plasmática. Al administrar un antagonista de opiodes, naltrexona, se revierte este efecto (89), sin aparecer el aumento del umbral nociceptivo. Esto sugiere que la hipoalgesia inducida por el embarazo está mediada por opiodes endógenos que se liberan en respuesta a estímulos dolorosos y poseen propiedades analgésicas potentes.

Con respecto a la sensibilización central, los cambios hormonales del embarazo pueden alterar los neuropéptidos del dolor en la médula espinal. El aumento en el umbral del dolor probablemente sea máximo hacia fines del embarazo, tal vez en relación con la actividad de opiodes de la médula espinal (90).

La sustancia P es una de las varias sustancias que pueden contribuir a la modificación de la respuesta al dolor. Una menor concentración plasmática de la sustancia P puede contribuir a la tolerancia alterada del dolor en el embarazo (91). Además, se cree que la progesterona aumentada modifica la inactivación de la sustancia P por una endopeptidasa (92), aunque no está clara la importancia de esto.

En clínica, las embarazadas necesitan casi 30% menos de anestésico local para anestesia epidural que las no embarazadas (93). Aunque algo de ese efecto puede deberse a una mayor sensibilidad a los anestésicos locales, algo también puede vincularse con cambios en la tolerancia al dolor por el embarazo.

Esta mayor sensibilidad a los anestésicos regionales y locales presente en el embarazo (94) puede deberse a varios factores: un efecto directo de la progesterona sobre la excitabilidad de membrana; acciones indirectas de neurotransmisores; aumento de la permeabilidad de la vaina nerviosa; potenciación del efecto analgésico de opiodes endógenos (95) y diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre embarazadas y no embarazadas.

En tanto los estudios en seres humanos señalan que el embarazo se vincula con una mayor susceptibilidad al bloqueo por anestésicos locales (94), hay alguna controversia al respecto. En un estudio, se encontró que las fibras C de los axones de raíces nerviosas ventrales y dorsales de ratas preñadas fueron menos sensibles a los anestésicos locales que las de no preñadas (96). En otro, tanto los

efectos somáticos como viscerales antinocioceptivos de la lidocaína epidural se potenciaron en ratas preñadas cerca del término. Sin embargo, dosis menores de lidocaína epidural fueron más eficaces para el dolor visceral que para el somático (97).

Se ha estudiado la placenta para valorar su posible participación en la antinociocepción. Se han encontrado ACTH,  $\beta$ -lipoproteínas y  $\beta$ -endorfinas en placenta, y esta última también en líquido amniótico (98). La placenta contiene unas sustancias parecidas a las  $\beta$ -endorfinas, cuyo significado biológico e importancia clínica está por determinar, pero podría ser un sistema natural de analgesia frente al dolor y estrés del parto.

#### **I.2.4.2. Determinantes obstétricos y físicos**

Las primigestas tienen un dolor más intenso, trabajo de parto más prolongado y consumen más analgésicos que las multíparas (99). El dolor del parto es menor en multíparas. Además, existen diferencias en la progresión del dolor: las primíparas presentan más dolor durante las etapas tempranas del parto que las multíparas; la segunda etapa es más dolorosa para las multíparas que para las primíparas.

Las mujeres más jóvenes tienen dolor más intenso durante el trabajo del parto (100). Además el envejecimiento altera la percepción del dolor. Aunque se afectan claramente las fibras  $A_{\delta}$  y C, hay pérdida preferencial de fibras mielinizadas. La sensibilidad vibrotáctil, que depende de fibras  $A_{\beta}$ , parece proveer la prueba más temprana detectable de trastornos vinculados con la edad en la función sensorial. Por lo tanto, las mujeres de mayor edad tienen trabajo de parto menos doloroso que las jóvenes (100). Sin embargo, el trabajo del parto en las primíparas de mayor edad puede ser más largo y producir una mayor sensación de dolor .

La frecuencia de las contracciones uterinas y el grado de dilatación son factores que influyen en el dolor de las primíparas, mientras que en las multíparas sólo influye la dilatación (101). La percepción dolorosa depende de la intensidad o pico de la contracción más que de su duración (fig 16) (102).

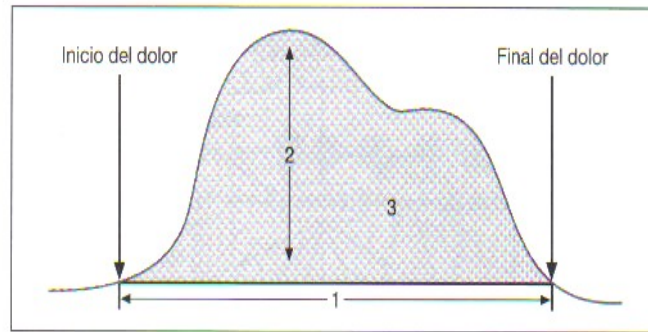


Figura 16. Representación de una curva tocográfica. 1= duración; 2= pico ; 3= área bajo la curva (102).

La dilatación rápida del cuello uterino comprendería más dolor que una primera etapa más prolongada. Sin embargo, en algunos casos se ha encontrado que el trabajo de parto más prolongado se relacionó con dolor más intenso, y en otros casos no se encontró relación (26).

Aparece más dolor cuando hay distocia por un feto grande o una presentación anormal (103). El dolor también aumenta cuando aumenta la relación peso/talla (100). La posición durante el trabajo del parto también parece influir en el dolor. Algunos estudios sugieren una disminución del dolor en la posición erecta (104).

Los antecedentes de dolor menstrual intenso y dorsal bajo se correlacionan con las puntuaciones de dolor en el trabajo del parto. El mecanismo común durante las menstruaciones y el trabajo del parto sería la producción excesiva de prostaglandinas, que produce contracciones uterinas de mayor intensidad (105).

Las parturientas presentan menor tolerancia al dolor si sufren pérdida de sueño, fatiga u otros padecimientos médicos.

#### **I.2.4.3. Consideraciones psicológicas y culturales**

La ansiedad y el estrés inducen secreción de adrenalina, que pudiera sensibilizar o activar directamente los receptores nociocéptivos periféricos (106). La colecistocinina también puede participar en la ansiedad y en la transmisión nociocéptica. Los antagonistas selectivos de colecistocinina A o B potencian la analgesia por morfina (27).

También se ha descrito que la ansiedad libera opioides endógenos y que puede inhibir la percepción del dolor distraendo la atención del estímulo doloroso.

Así, la ansiedad centrada en el dolor puede aumentarlo, pero dirigida a otras fuentes lo disminuye (27).

El temor y la ansiedad frecuentemente aparecen por falta de conocimiento del proceso del parto, o información errónea. Los datos disponibles sugieren que una madre preparada tendrá menos ansiedad y enfrentará mejor el dolor. Se debe tener en cuenta que en estos estudios suele haber un sesgo de selección: las madres que han asistido a clases tienen actitudes diferentes a las que no asisten. Aunque las clases de preparación para el parto pueden disminuir el dolor, el dolor sigue existiendo y puede ser severo (107).

La ansiedad puede aumentar por las acciones de individuos que rodean a la parturienta. Es controvertido el efecto de un acompañante: su presencia puede disminuir la ansiedad materna (108), pero también se ha descrito que la embarazada informaba de un aumento de la magnitud del dolor cuando estaba presente la pareja (109).

La experiencia previa de dolor no ginecológico puede relacionarse con dolor disminuido durante el parto. Podría ser porque proporciona la oportunidad de crear habilidades de afrontamiento (110).

El grupo étnico y la cultura de la embarazada puede influir en la percepción del dolor y en la expresión del mismo, dadas las actitudes sociales aprendidas. Existen fuertes relaciones entre la cultura y las respuestas y conductas ante el dolor. Más que diferencias de la experiencia sensitiva del dolor, las diferencias observadas en la expresión del dolor dependen de actitudes subyacentes hacia el dolor, que son muy diferentes entre grupos raciales y culturales.

### ***1.2.5. Efectos del dolor y de la analgesia epidural***

El dolor intenso, incluso cuando se relaciona con un proceso fisiológico como el parto, tiene consecuencias nocivas si se permite que persista. El dolor persistente y las respuestas reflejas asociadas como resultado de lesión hística pueden convertirse en maladaptativos, y producir complicaciones y estados anormales (111).

#### **1.2.5.1. Reflejos espinales**

Al final del estadio 1 y el estadio 2 se producen estímulos que sensibilizan las aferencias nociocéptivas y los eferentes simpáticos y también las neuronas del asta posterior, interneuronas, neuronas preganglionares simpáticas y neuronas

motoras anteriores (112). Esto provoca una serie de efectos en diferentes sistemas del organismo:

-Sistema gastrointestinal: disminuye el peristaltismo, con lo que aumenta el volumen gástrico. El riesgo de regurgitación y aspiración pulmonar es mayor si se tuviera que realizar una anestesia general urgente.

-Sistema cardiaco: aumento de la frecuencia cardiaca, del volumen sistólico, del trabajo cardiaco y consumo de oxígeno y, en casos de dolor severo, incluso arritmias. Esto se suma al estado hiperdinámico de la embarazada, ya que a lo largo del embarazo se ha ido produciendo un aumento progresivo del gasto cardiaco (113).

-Alteración de la contractilidad uterina: en un estudio realizado por Lederman (106), las embarazadas con más ansiedad tenían niveles más altos de adrenalina. Esto se relaciona con una fase de dilatación más prolongada y una actividad uterina más baja, con contracciones irregulares.

-Función urinaria: retención urinaria, oliguria.

### **I.2.5.2. Reflejos suprasegmentarios**

Resultado de la llegada de la información nociceptiva a centros superiores se produce:

-Cambios hemodinámicos: aumento del tono simpático y de las catecolaminas. Como consecuencia aumenta la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y la tensión arterial.

-Efectos neuroendocrinos: se produce una elevación de cortisol, adenocorticotropina (ACTH), glucagón, adenosinmonofosfato cíclico (AMP<sub>c</sub>), hormona antidiurética, hormona del crecimiento y renina. También aumentan la adrenalina y noradrenalina. Los mayores niveles de adrenalina se relacionan con el inicio del parto y los partos prolongados (106). Los niveles altos de cortisol también se relacionan con un primer estadio prolongado. No obstante, disminuyen las hormonas anabólicas como la insulina y testosterona. Los efectos sistémicos consisten en un aumento de la glucemia, los ácidos grasos libres, los lactatos y las cetonas, que produce una acidosis metabólica (110).

-Centro respiratorio: hiperventilación. La ventilación minuto aumenta en la primera etapa, y sobre todo en la segunda (114). Aparece hipocapnia y alcalosis respiratoria. Esto puede provocar náuseas, fatiga, mareo y sudoración (115). La alcalosis desvía la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, reduciéndose la oxigenación fetal (116). En la relajación uterina, al desaparecer el

estímulo doloroso, la madre hipoventila, disminuyendo la presión arterial de oxígeno.

### **I.2.5.3.Respuesta cortical**

El miedo y la ansiedad que se asocian a un proceso de dolor agudo e inesperado pueden provocar agregación plaquetaria, aumento de la viscosidad sanguínea y fibrinólisis (112).

El parto puede ser traumático desde el punto de vista psicológico. Pueden aparecer problemas psicológicos y emocionales causados por el dolor no aliviado.

Pueden aparecer depresión intensa, ansiedad, conductas obsesivo-compulsivas, síntomas fóbicos y problemas sexuales. Incluso puede aparecer una variedad de trastorno de estrés postraumático (109).

Además, el miedo y la ansiedad materna produce una hiperactividad materna que también tiene consecuencias en el feto. En el estudio de Lederman (106), las madres con más dolor y ansiedad presentaron una incidencia más alta de frecuencia cardíaca fetal anómala y puntuaciones de Apgar al minuto y a los cinco minutos más bajas.

### **I.2.5.4.Efectos de la analgesia epidural**

Al interrumpir la entrada de estímulos nociceptivos, la analgesia epidural evita que se desencadenen los reflejos espinales, suprasegmentarios y corticales:

- Evita los reflejos inhibitorios a nivel gastrointestinal. La ventaja sobre los opiáceos es que la analgesia epidural no tiene efectos en la función gástrica (117)

- Elimina parte del aumento del gasto cardíaco y presión arterial. Esto es muy beneficioso para las embarazadas que no toleran estos aumentos por presentar anemia severa, preeclampsia, hipertensión esencial, etc (118).

- Evita el aumento progresivo de catecolaminas (119). Se elimina casi por completo la acidosis metabólica materna, pero no la fetal. Ésta es el efecto del estrés del nacimiento para el feto (120).

- Evita los periodos de hiperventilación e hipoventilación. También disminuye el aumento del consumo de oxígeno secundario al dolor (121).

- Puede que el miedo del parto permanezca, pero al aliviar el dolor disminuye la ansiedad materna de manera significativa (110).

## **I.3. Posibilidades en el manejo del dolor del trabajo de parto**

### ***I.3.1. Alivio no farmacológico del dolor***

#### **I.3.1.1. Preparación para el parto**

##### I.3.1.1.1. Parto natural.

Grantly Dick-Read acuñó la denominación de parto natural, y sugirió que el dolor en el trabajo del parto surgía de expectativas inducidas por la sociedad en cuanto al nacimiento. Para eliminar el dolor del trabajo del parto, recomendó corregir las expectativas equivocadas en cuanto al parto y usar la relajación muscular progresiva. Introdujo ejercicios de respiración: ventilaciones profundas durante las etapas tempranas del trabajo de parto, más rápidas hacia el final del primer periodo, jadeo durante una contracción si no era deseable el pujar y contener la respiración durante el proceso del pujo (122). Este método del parto natural tiene sus limitaciones; incluso su autor admitió que el trabajo de parto normal incluía algo de dolor.

##### I.3.1.1.2. Psicofilaxis.

Nikolayev desarrolló una teoría de preparación para el parto en la Unión Soviética en 1954, técnica conocida como psicofilaxis presentada a los científicos occidentales por Velvosky (127). A semejanza de Dick-Read, postuló que el trabajo del parto no era una experiencia inherentemente dolorosa. El dolor cortical venía de impulsos neurales que surgen en el trabajo de parto y se producen por alteración de los procesos excitadores o inhibidores en la corteza y subcorteza. La psicofilaxis evitaría el desequilibrio de dichos procesos a través de: respiración profunda durante cada contracción; golpeteo de partes del abdomen en combinación con respiración profunda; y compresión en “puntos de prevención de dolor” en la parte baja de la espalda y cara medial de la espina iliaca anterosuperior (124).

##### I.3.1.1.3. Lamaze.

Un obstetra francés, Fernand Lamaze, empezó a utilizar la técnica de Velvosky con algunas variables (125). En primer lugar, agregó la respiración rápida durante el segundo periodo del trabajo de parto y el jadeo durante la coronación y

el nacimiento. En segundo lugar, recomendó el uso de la relajación muscular controlada. Eliminó el uso de golpeteo y los puntos de prevención de dolor de Velvosky.

El método Lamaze es el sistema más usado de parto preparado en Estados Unidos, aunque a menudo modificado con partes del método Dick-Read. Las diferencias en el método de preparación reflejan la variedad de entrenadores. Casi todos incluyen tres componentes: Información en cuanto a anatomía y fisiología normales del embarazo, trabajo de parto y parto; entrenamiento en relajación y técnicas de respiración. A estos tres componentes, muchos instructores agregan la participación del marido, que es activa en la determinación de la frecuencia de las contracciones, el recordar el uso de las técnicas de respiración y el aportar apoyo psicológico.

El entrenamiento para la relajación es el componente más activo desde el punto de vista terapéutico del esquema de Lamaze. Las clases de Lamaze instruyen a respirar, pujar y relajarse con la intención de dar a las madres la confianza de usar esas técnicas para una evolución exitosa del trabajo del parto.

#### I.3.1.1.4. Bradley.

Robert Bradley, sobre 1940, creyó que debía enseñarse a las mujeres a enfrentar el dolor del trabajo del parto como lo hacían los animales (126). Esta es la segunda forma más frecuente de instrucción para el parto en Estados Unidos. Hoy, los favorecedores del método Bradley siguen recalcando el nacimiento sin medicamentos, arguyendo que con una preparación adecuada y supervisión de apoyo, más de 9 de cada 10 mujeres pueden dar a luz sin medicamentos (126).

#### I.3.1.1.5. Apoyo emocional.

El aliento y el apoyo son aspectos importantes de los esquemas del parto natural. En un estudio (122) se revisaron los efectos de un acompañante sobre la duración del trabajo de parto y la integración de madre-hijo en primigestas sanas. En la muestra final, las mujeres con un acompañante dieron a luz 8,8h después del ingreso al hospital, en comparación con 19,3h en aquellas que estuvieron solas. Las madres con un acompañante estuvieron más despiertas después del parto y acariciaron, sonrieron y hablaron más a sus hijos que las madres sin acompañante. Las observaciones sugieren que el apoyo humano constante puede tener beneficios sustanciales. La menor ansiedad materna, y por lo tanto, la disminución de la concentración de catecolaminas pudiera ser la causa.



#### I.3.1.1.6.Hipnosis.

La hipnosis es un estado o condición en que la paciente es capaz de responder a sugerencias adecuadas con distorsiones de la percepción o de la memoria. Se ha demostrado de forma consistente que la hipnosis es muy eficaz para el control del dolor: se observa una relación significativa entre la capacidad para el trance y la disminución del dolor (128).

El control del dolor por medio de la hipnosis utiliza el hecho de que la experiencia de dolor es un fenómeno tanto psicológico como físico. En el fondo se trata de una técnica basada en la autosugestión. La sugestión, a su vez, se basa en la subordinación de la paciente al terapeuta.

Para practicar la hipnosis es necesaria una motivación positiva y una buena capacidad para el trance. Por ello, la hipnosis tiene algunas limitaciones, y no todas las personas pueden beneficiarse de su aplicación.

#### **I.3.1.2. Estimulación sensitiva**

La teoría del control de compuerta emitida por Wall y Melzac (129) postula que el asta dorsal de la médula espinal es el sitio donde convergen los impulsos, algunos de los cuales son excitadores para la transmisión de impulsos nocivos, y otros inhibidores. Dependiendo del equilibrio de impulsos, la percepción consciente será de dolor de mayor o menor intensidad.

Las fibras A $\delta$  y C transmiten el impulso de dolor con lentitud relativa, pero sucede lo contrario para las fibras A $\alpha$  y A $\beta$  que tienen una trayectoria adyacente, y que transmiten estímulos inocuos (como contacto físico y presión). Estas fibras activan células localizadas en la sustancia gelatinosa en el asta dorsal, inhiben la transmisión de impulsos nocivos, y disminuyen la percepción de dolor. La transmisión más rápida por estas fibras ayuda a “cerrar” la compuerta para las sensaciones de dolor. Además, las fibras descendentes desde centros del tallo encefálico y la corteza hasta el asta dorsal pueden regular la excitabilidad de las células que transmiten la información sobre dolor (129).

Varios estímulos sensitivos accesorios, como acupuntura y acupresión, movimiento y cambios de posición, hidroterapia, TENS, y analgesia con música y audio, se han reconocido como eficaces para controlar el dolor propio del trabajo de parto.

#### I.3.1.2.1. Acupuntura y acupresión.

La acupuntura china se basa en la creencia de que la energía chi transcurre en 12 meridianos (conductos). Hay dos formas de energía (*ying* y *yang*), que deben estar en equilibrio, pues su desequilibrio produce enfermedad y dolor.

Puede recuperarse el equilibrio mediante la inserción de agujas en puntos de acupuntura, que se encuentran en los meridianos, y hacerlas vibrar suavemente. Por lo general, las vibraciones se generaban de forma manual, pero hoy son más frecuentes los estímulos eléctricos (130).

Se ha utilizado durante muchos años la acupuntura para ayudar a controlar el dolor del trabajo de parto en China. Su éxito depende de la selección y motivación de pacientes, así como de un acondicionamiento cultural. Puede causar un estado de hipoalgesia, que varía según el umbral de dolor de la paciente. No produce alivio completo del dolor. Los centros cerebrales superiores transmiten fuertes impulsos inhibidores hacia el asta dorsal, lo que “cierra” la compuerta para el dolor. Un segundo mecanismo propuesto es aumento de liberación de endorfinas endógenas después de la estimulación (126).

La acupresión es la aplicación de presión o de masaje profundo en los puntos de acupuntura tradicionales.

Los resultados de los estudios respecto a si disminuyen los requerimientos analgésicos son contradictorios. Lyrenas (131) encontró que no reducía la necesidad de analgésicos durante el trabajo del parto. Abouleish (132) encontró que 7 de 12 mujeres a las que se aplicó electroacupuntura encontraron un alivio del dolor del 66%. En otro estudio (133) se observó una disminución del uso de meperidina en el grupo de pacientes que recibió acupuntura. Asimismo, en un revisión realizada por Smith (134) concluyen que la acupuntura puede ser beneficiosa para el manejo del dolor del trabajo del parto.

#### I.3.1.2.2. Movimiento y cambio de posición de la madre.

Entre las mujeres primitivas, la posición preferida durante el trabajo de parto era erecta o semierecta con algo de inclinación.

En la actualidad, las mujeres quedan confinadas a una cama, con restricción del movimiento. La mayoría de mujeres prefiere la libertad de movimientos para acostarse y levantarse de la cama (135). La tendencia intrínseca es hacia la búsqueda de la comodidad, de modo que las posiciones preferidas son sentada, de pie, de rodillas, inclinada hacia delante y caminar. El fundamento para estas maniobras es alterar la relación entre la fuerza de la gravedad, las contracciones uterinas, el feto y la pelvis, así como para ofrecer distracción y activación de receptores articulares como estímulos para competir con el dolor por el reconocimiento a un nivel supraespinal.

En un estudio realizado por Adachi (136), encontró que las puntuaciones de dolor fueron menores en la posición sentada que para la posición en decúbito supino durante el periodo de dilatación.

#### I.3.1.2.4. Hidroterapia.

Los beneficios de la hidroterapia dependen de la combinación de varios mecanismos:

-El agua caliente proporciona relajación muscular.

-La flotabilidad y la presión hidrostática de la inmersión dan por resultado una sensación de ingravidez y alivio de la presión sobre el abdomen, así como relajación de la articulación sacroiliaca.

-Los receptores térmicos y táctiles superficiales son activados por la inmersión en el agua, y más si el agua se rocía (por medio de una ducha).

La columna dorsal recibe estímulos desde toda la periferia, y la compuerta del dolor se “cierra”, lo que inhibe la transmisión del impulso de dolor hacia la corteza.

En un estudio realizado por Benfield (137), no encontraron evidencias que indicaran que la hidroterapia aumentara la dilatación cervical, redujera la discinesia uterina, acortara el trabajo del parto, disminuyera el uso de analgesia ni disminuyera el porcentaje de cesáreas o hemorragia. Sin embargo, puede tener un efecto estabilizador del dolor, quizá mediado por la habilidad mejorada para relajarse entre las contracciones (138). En otro estudio mostraron una reducción de la tasa de cesárea, una segunda etapa del trabajo del parto más breve, menor requerimiento de analgésicos e incidencia más baja de traumatismo perineal en quienes usan hidroterapia (139). Hasta ahora, las pruebas no son concluyentes, de modo que se necesitan más estudios.

#### I.3.1.2.5.TENS

La estimulación nerviosa transcutánea de nervios (TENS) funciona al bombardear fibras aferentes de diámetro grande ( $A\alpha$  y  $A\beta$ ) con estímulos eléctricos inocuos, lo que “cierra” la compuerta para el dolor y libera endorfinas después de estimulación transcutánea de frecuencia baja e intensidad alta.

Se ha utilizado durante el trabajo del parto para afrontar el dolor de las contracciones uterinas. Dos grupos de electrodos se colocan en puntos estratégicos, uno en la zona paravertebral en las vértebras T10 a L1, y el segundo grupo en las vértebras S2 a S4. Se transmite una corriente eléctrica de bajo voltaje que da por resultado una sensación de “zumbido”, hormigueo o escozor. La paciente puede variar la intensidad, frecuencia y modelos de estimulación.

La TENS se reintrodujo en la práctica médica a mediados del decenio de 1970. Desde esa época, muchos estudios ha sugerido su utilidad para el tratamiento del dolor. Otros no han encontrado diferencias en comparación con el placebo. En una revisión, que incluyó 712, mujeres se sugirió que el uso de TENS produce una disminución del uso de analgésicos (140).

#### I.3.1.2.6. Analgesia con música y audio.

Las propiedades analgésicas de la música se explican por medio de la teoría de control de compuerta por la cual el aumento de las vías inhibitorias descendentes ocurre como consecuencia de diversos factores, por ejemplo, distracción, producción de endorfina, relajación y reforzamiento de otras conductas, como la respiración rítmica. Tanto la música que resulta familiar a la paciente, como el ruido blanco (sonido que consta de todas las frecuencias), que amortigua otros estímulos provenientes del ambiente y de otras partes del cuerpo, se han usado con éxito variable.

Tanto la música como el ruido blanco han sido objeto de estudios respecto a su eficacia para disminuir el dolor propio del parto. En un estudio se concluyó que las pacientes que escuchaban música al inicio del trabajo del parto tenían menos sensación de dolor que aquellas que no la escuchaban (141).

### **I.3.2. Analgesia sistémica**

En los últimos tiempos las técnicas analgésicas regionales han ido desplazando a los analgésicos sistémicos, sin embargo su uso continúa vigente en ocasiones por varios motivos:

- Temor y mala información sobre las técnicas regionales.
- Contraindicación de realizar una técnica regional.
- Complicaciones relativamente bajas de la analgesia sistémica si es utilizada por personal entrenado y en un entorno adecuado.

#### **I.3.2.1. Transferencia placentaria de fármacos**

Todos los analgésicos y anestésicos pueden cruzar la placenta (142). Los medicamentos inyectados en el torrente sanguíneo de la madre se distribuyen a todos los órganos, incluido el útero. El 80% del flujo sanguíneo uterino va a la placenta, y el 20% hacia el miometrio.

La mayor parte de los fármacos cruzan la placenta por medio de un mecanismo denominado difusión simple. Los factores que afectan la distribución a través de la placenta se describen por medio del principio de Fick (143).

$$Q/T = \text{tasa de difusión} = [KA (C_m - C_f)] / X$$

Donde:

K= constante de difusión del fármaco

A= área disponible de placenta (alrededor de 11m<sup>2</sup>)

C<sub>m</sub>= concentración sanguínea materna

$C_t$  = concentración en sangre fetal

X= espesor de la membrana

La constante de difusión del fármaco (K) depende del peso molecular, la configuración espacial, grado de ionización, liposolubilidad y la unión a proteínas.

El medicamento más liposoluble puede pasar con mayor libertad a través de la membrana placentaria. Una vez en el sistema fetal la liposolubilidad permite que el tejido fetal capte el fármaco con rapidez. Esto disminuirá la concentración sanguínea del fármaco. Casi todos los fármacos se encuentran en forma ionizada y no ionizada, y únicamente la forma no ionizada puede cruzar la placenta. El grado de ionización está influido por el pH de la sangre. Si el pH materno es normal (7,4) pero el fetal es bajo (7,0), la parte no ionizada del fármaco que cruza hacia el feto queda ionizada y permanece en este último, lo que en potencia produce efectos aumentados de los medicamentos en este feto acidótico (atrapamiento del ión).

### **1.3.2.2. Opiodes agonistas**

Son bases débiles, con diferente afinidad por las proteínas plasmáticas y peso molecular bajo (< 500 D). Los opiodes se han utilizado mucho en el alivio del dolor del parto, si bien actualmente se ha limitado su uso a medida que se han ido imponiendo las técnicas locorregionales (144).

Todos los opiodes cruzan fácilmente la placenta por difusión, por lo que pueden causar depresión cardio-respiratoria en el neonato y alteración de la frecuencia cardíaca fetal. Además pueden producir vasoconstricción de los vasos placentarios, lo cual puede dificultar el traslado de  $O_2$  y  $CO_2$ . La aparición de depresión respiratoria neonatal depende de varios factores, como la vía y momento de administración de los analgésicos. El grado de depresión respiratoria producido es mayor en prematuros, por lo que debería evitarse su uso en estos casos. El neonato puede estar afectado si los efectos farmacológicos del opioide están todavía presentes en la madre en el momento del nacimiento. El uso sistémico de opiodes debería limitarse a la fase temprana del parto (hasta 3-4 cm de dilatación).

La vía de administración puede ser:

-*Vía intramuscular-subcutánea*: su administración es fácil, aunque dolorosa. La concentración plasmática está influenciada por muchos factores (como el sitio de inyección y su grado de perfusión sanguínea). Existen variaciones del tiempo de inicio, calidad y duración de la analgesia.

-*Vía intravenosa*: se produce un inicio rápido, con posibles efectos adversos, y duración breve. Utilizando perfusiones continuas se producen menos

cambios en los niveles plasmáticos y por lo tanto de sus efectos analgésicos, sin embargo el riesgo de sobredosis es mayor.

-*Analgesia controlada por la paciente (PCA) por vía intravenosa* (145,146) :es el sistema que mejores resultados clínicos ha evidenciado. Implica el uso de un sistema electrónico de administración y una formación previa a la madre para que conozca su uso, lo que en determinadas circunstancias limita su utilización. Se produce una administración continua o intermitente mediante la bomba de infusión, con la posibilidad de que la paciente, en función de la intensidad del dolor, pueda autoadministrarse una dosis añadida que ha sido previamente fijada. Además, con el fin de prevenir efectos no deseados derivados de la excesiva autoadministración del fármaco, la bomba tiene una programación conocida como “intervalo de seguridad”. Es un periodo de tiempo, que se fija previamente, en que no obedece las instrucciones de la paciente. La dosis promedio total de opioides y la necesidad de antieméticos se reducen con la PCA, sin aumentar las complicaciones, si lo comparamos con una administración de dosis bolo. Parece que el riesgo de posibles complicaciones por sobredosificación es bastante menor.

#### I.3.2.2.2. Opiodes agonistas .

Los opioides, fundamentalmente la meperidina, se han utilizado mucho en el alivio del dolor del parto, si bien actualmente se ha limitado su uso, a medida que se han ido imponiendo las técnicas locorreregionales (Tabla 2). La sedación y la amnesia que provocaban y que antes era deseada, hoy no es considerada adecuada para que una madre colabore en el proceso del parto.

<i>Narcótico</i>	<i>Dosis usual (IV/IM)</i>	<i>Iniciación (IV/IM)</i>	<i>Duración</i>
Meperidina	25 mg IV 50 mg IM	5-10 min IV 40-45 min IM	2-3 h
Morfina	2-5 mg IV 10 mg IM	5 min IV 20-40 min IM	3-4 h
Fentanilo	25-50 µg IV 100 µg IM	2-3 min IV 10 min IM	30-60 min
Nalbufina	10-20 mg IV/IM	2-3 min IV 15 min IM/SC	3-6 h
Butorfanol	1-2 mg IV/IM	5-10 min IV/IM	3-4 h
Pentazocina	20-40 mg IV/IM	2-3 min IV 15-20 min IM/SC	2-3 h

Tabla 2. Opiodes usados para la analgesia del parto. IM=intramuscular; IV=intravenosa; SC= subcutánea (144).

**Morfina.** La limitación de su empleo en obstetricia radica en el inicio de acción lento, posibles efectos secundarios en la madre (sedación excesiva) y alta incidencia de depresión respiratoria en el neonato (146). El inicio de acción ocurre de 3-5 min después de su administración endovenosa, y a los 20 min de su administración intramuscular. El efecto dura 1,5-2 h tras administración endovenosa y 2.5-4h tras administración intramuscular. Por vía endovenosa o intramuscular puede producir hipotensión ortostática y liberación de histamina. Existen diferencias de opinión ante los efectos sobre el mecanismo del parto. Hay estudios que apoyan la afirmación de que la morfina inhibe la contracción del útero. Sin embargo, otros afirman que no repercute o incluso que puede acortar el parto en determinadas circunstancias, como en pacientes con falta de dinámica por inquietud y dolor (147).

Debido a los efectos depresores sobre el recién nacido, es mejor evitar el uso de morfina sistémico durante el trabajo del parto (148). La depresión fetal es máxima si el nacimiento tiene lugar al cabo de 2-3h de su administración. Su efecto depresor sobre el neonato parece superior al producido por la meperidina.

**Tramadol.** Para dolor intenso agudo es menos eficaz que la morfina. Para dolor durante el trabajo del parto, el tramadol por vía intramuscular funciona tan bien como la meperidina, y tiene menos probabilidades de causar depresión respiratoria neonatal. Los efectos adversos frecuentes son: mareos, náuseas, boca seca y sedación (149).

**Meperidina.** Es el fármaco por vía parenteral más utilizado para la analgesia obstétrica. La analgesia empieza en el transcurso de cinco min después de la administración endovenosa, y en el transcurso de 45 min después de su administración intramuscular. La vida media es de 2,5 h en la madre, pero de 18-23 h en el recién nacido, debido a la mayor capacidad para el metabolismo materno del fármaco. Se metaboliza en el hígado a normeperidina, ácido meperídico y ácido normeperídico.

La inyección por vía endovenosa rápida en la madre puede causar vasodilatación, taquicardia y liberación de histamina, así como deprimir el miocardio y el centro vasomotor. Además como efectos secundarios pueden aparecer depresión respiratoria, hipotensión ortostática, náuseas y vómitos. El efecto sobre el trabajo de parto es parecido al de la morfina, y depende del tiempo de administración. Si se administra durante la fase latente, puede retrasar la contracción del útero; durante la fase activa o en el útero hipertónico no tiene

efecto o incluso puede aumentar el progreso del trabajo del parto, por disminuir las concentraciones maternas de catecolaminas circulantes.

El tiempo óptimo para el parto después de la administración de meperidina es en el transcurso de la primera hora o a partir de la cuarta hora de una dosis única por vía intravenosa. Esto se debe a que la captación fetal máxima de normeperidina (el metabolito activo, que es un potente depresor respiratorio) ocurre 2-3h después de la administración materna. La normeperidina tiene una vida media de 60h en el recién nacido. Se excreta con mayor lentitud que la meperidina y puede causar cambios neuroconductuales durante 3-5 días en el recién nacido. Kuhnert encontró que las dosis múltiples de meperidina dieron por resultado mayor acumulación tanto de ésta como de normeperidina en el tejido fetal (150).

**Fentanilo.** Es un opiode sintético muy liposoluble, sin metabolitos activos, de inicio de acción rápida y de acción breve, por lo que posee escasos efectos sobre el neonato. Su uso durante el parto está restringido por la duración corta de la analgesia y por su capacidad de ocasionar depresión respiratoria repentina y profunda. Produce analgesia casi inmediatamente por vía endovenosa y dura 30-60 min. En las reservas grasas del cuerpo tienden a acumularse dosis repetidas, que son liberadas de nuevo a la circulación.

En un estudio se usó fentanilo en dosis de 50 a 600µg durante el trabajo del parto y hallaron que proporcionó efecto analgésico transitorio y que duró alrededor de 30min, con decremento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal pero sin diferencia en las puntuaciones Apgar ni la frecuencia respiratoria del recién nacido (151).

Su indicación en analgesia de parto sería en etapas tardías del parto, para la mujer “fuera de control” o en la sala de expulsión para practicar técnicas breves pero dolorosas (como en la aplicación de un fórceps).

**Alfentanilo.** Es un opiode sintético con inicio de acción rápido y duración breve. Se esperaba que por su breve duración de acción podría ser utilizado en perfusiones endovenosas en el parto, pero parece que su eliminación es más lenta en el neonato que en el adulto. Dado su estrecho margen terapéutico y la posibilidad de depresión fetal, no se recomienda su empleo para la analgesia durante el trabajo del parto.

**Remifentanilo.** Es un nuevo opiode metabolizado por esterasas plasmáticas, con depuración rápida, de inicio de acción rápido y duración muy



breve. Debido a que en su composición hay glicina, está contraindicada la administración mediante inyección epidural e intratecal.

No se ha obtenido la aprobación específica de ningún comité regulador para la anestesia obstétrica o durante el embarazo, sin embargo, se han publicado casos clínicos que describen la administración con éxito de remifentanilo en procesos obstétricos. Se ha utilizado en administración intravenosa en anestesia general para cesárea (152, 153) y en el dolor del parto cuando la analgesia regional está contraindicada (154, 155, 156). El riesgo de depresión respiratoria materna está directamente relacionado con la dosis, lo que obliga a una administración endovenosa lenta y continua para la analgesia del parto, con ajuste de dosis en función de la respuesta, siendo por este motivo la PCA la técnica recomendada para el alivio del dolor del parto. Su acción breve no sólo asegura una resolución rápida de los efectos adversos, sino también un inicio rápido del efecto analgésico. Cruza la barrera placentaria, por lo que también puede causar depresión respiratoria en el neonato, sin embargo, en los casos publicados no se ha descrito ningún efecto adverso fetal. El efecto secundario más frecuente en las madres fue un ligero grado de sedación.

Por lo tanto, parece que el empleo de remifentanilo intravenoso mediante la técnica de PCA puede constituir una alternativa aceptable en el manejo analgésico de las pacientes en las que las técnicas de analgesia epidural se encuentren contraindicadas, pero serán necesarios estudios prospectivos más extensos que avalen con absoluta certeza la seguridad fetomaterna de este nuevo opiáceo (157).

### **1.3.2.3. Opiodes agonistas-antagonistas**

Estos agentes presentan menos efectos colaterales maternos, fetales y neonatales (Tabla 2).

**Pentazocina.** La máxima analgesia se produce 10 min después de la administración endovenosa. La duración de acción es de 3-4 h. Los efectos secundarios, como depresión respiratoria, son similares a los otros opiáceos. Hay un efecto techo para la depresión respiratoria que ocurre a dosis de 50mg. Las ventajas posibles incluyen menos hipotensión postural, náuseas y vómitos. Repitiendo las dosis maternas de pentazocina no aumenta la depresión respiratoria neonatal proporcionalmente, mientras que la depresión con dosis repetidas de meperidina es cada vez mayor (158). Se han presentado trastornos psicomiméticos con agitación, alucinaciones y sensación de terror provocados por la estimulación de receptores  $\sigma$  por dosis terapéuticas de pentazocina, siendo muy frecuentes a

dosis mayores (159). Actualmente no se utiliza en analgesia del parto por este motivo.

**Nalbufina.** Es un opioide agonista/antagonista mixto ( $\kappa$  y  $\sigma$  agonista parcial;  $\mu$  antagonista). El comienzo de acción es a los 2-3 min tras su administración endovenosa, y a los 15 min por vía intramuscular. La duración de la analgesia es variable, siendo unas 3h de media a las dosis habituales. La vida media es 2,5-3,5 h, y se metaboliza en el hígado.

Se han hecho estudios comparativos con la meperidina en el alivio del dolor del parto, siendo sus efectos similares a dosis equianalgésicas, pero sin superarla claramente (160). Como la mayoría de opiodes agonistas/antagonistas, a pesar de que puede producir cierta depresión respiratoria hasta los 30 mg, a partir de esta dosis tiene un efecto techo que impide que incremente la depresión aunque aumente la dosis. No se han descrito importantes efectos depresores sobre el feto.

Se observa un cuadro de euforia después de la administración de 10mg de nalbufina intramuscular, siendo habitual una sedación parecida a la producida por butorfanol y mayor que la de la meperidina. La incidencia de náuseas y vómitos es baja. El efecto cardiovascular es mínimo. Los efectos derivados de la estimulación de los receptores  $\sigma$  se presentan con dosis altas (70 mg), tendiendo a producir irritabilidad, incapacidad de concentración, depresión y dolores de cabeza durante aproximadamente una semana.

**Butorfanol.** Es un opioide agonista/antagonista (agonista parcial de los receptores  $\sigma$  y  $\kappa$ , y antagonista de los receptores  $\mu$ ). Produce efecto muy rápidamente. Tiene una vida media de 3h, siendo metabolizado en el hígado un 95% a metabolitos inactivos. Ofrece buena analgesia, con sedación asociada, y produce menos náuseas, vómitos y mareos que la meperidina. La acción antagonista sobre los receptores  $\mu$  le confiere el efecto techo sobre la depresión respiratoria. El principal efecto adverso es la somnolencia. A veces surgen efectos psicomiméticos leves, pero ninguno tan intenso como los que produciría la pentazocina. Puede intensificar la resistencia vascular pulmonar y el trabajo del miocardio.

#### I.3.2.4. Opiodes antagonistas

**Naloxona.** Es un opioide antagonista puro, utilizado para revertir depresión respiratoria y otros efectos secundarios de los opiodes por vía neuroaxil como prurito, retención urinaria, náuseas y vómitos sin afectar significativamente la analgesia.

Para revertir los efectos de dosis altas de opiodes a la madre (0,4-2mg de naloxona) no debe administrarse poco tiempo antes del parto. La reversión brusca de la analgesia puede ocasionar hipertensión severa, arritmias, edema pulmonar e incluso parada cardiaca en la madre (161). Otros efectos secundarios incluyen vómitos, agitación y tiritona. Cuando la administración materna de opiodes haga sospechar posible depresión, la naloxona debería administrarse directamente al recién nacido (0,01mg/kg), si puede ser por vía endovenosa (aunque también puede darse intramuscular). Actúa a los pocos minutos y su duración es de 1-2h, por lo que la madre y el neonato deben ser observados cuidadosamente y repetir la dosis de naloxona si fuera necesario.

### I.3.2.5. Tranquilizantes

Los tranquilizantes pueden mejorar la actividad uterina en pacientes que presentan ansiedad pero, en dosis altas, pueden deprimir de manera indirecta la actividad uterina.

Dado que cruzan rápidamente la placenta, deben ser administrados a dosis adecuadas y en la fase temprana del parto (tabla 3).

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Inicio</i>	<i>Duración</i>
Pentobarbital	100-200 mg PO/IM	30-60 min	
Secobarbital	100 mg PO/IM		
Prometacina	25 mg IV 50 mg IM	20 min	4-5 h
Propiomacina	20-40 mg IV/IM	15-30 min IV 40-60 min IM	1-2 h IV 3-4 h IM
Hidroxidiona	50 mg IM	30 min	4 h
Diacepam	2-5 mg IV 10 mg IM	5 min	1-2 h 3-4 h
Loracepam	1-2 mg IV 2-4 mg IM	20-40 min	6-8 h
Midazolam	1-5 mg IV incrementos	3-5 min	1-2 h

Tabla 3. Tranquilizantes usados en obstetricia (144).

**Benzodiazepinas.** Pueden usarse como sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivos o relajantes musculares. Debido a sus importantes efectos secundarios no se usan de forma generalizada durante el parto.

Lorazepam. La vida media de eliminación es de 12h y su metabolito primario es un glucurónido inactivo. Puede potenciar la depresión respiratoria inducida por los narcóticos y asociarse con cierta amnesia. En algunos estudios se han demostrado efectos adversos sobre el neonato (retraso en la alimentación y depresión respiratoria) después de 1-2mg de lorazepam (162). Por lo tanto, no ofrece ventajas importantes sobre el diazepam en la analgesia obstétrica.

Midazolam. Su inicio de acción es rápido, y rápidamente se fragmenta produciendo compuestos con actividad mínima, lo que limita su duración. Como el diazepam, produce efectos mínimos cardiovasculares o respiratorios en la madre. No ocasiona tromboflebitis en el sitio de inyección. Cruza rápidamente la placenta, y los recién nacidos expuestos a una dosis de inducción de midazolam pueden presentar depresión respiratoria y disminución de la temperatura y el tono. A causa de su potente efecto amnésico puede disminuir el recuerdo materno del parto. Pudiera tener utilidad como parte de una técnica de sedación intravenosa en los casos en los que se realice una extracción manual de la placenta. Su uso principal ha sido relegado a la sedación durante la cesárea, donde es preferible administrarlo una vez ha nacido el niño.

Diazepam. Tiene una vida media de eliminación larga de 24-48h y su principal metabolito es un compuesto activo con una vida media de eliminación de hasta 120h. Sufre una recirculación enterohepática que puede ocasionar una nueva fase de somnolencia 6-8h después. Cruza la placenta y puede acumularse en el feto, cuya concentración llega a superar la materna.

En los recién nacidos se observa hipotonicidad e hipoactividad. Se observan también bajas puntuaciones de Apgar, periodos de apnea, rechazo del alimento y alteración de la regulación de la temperatura.

Se han preferido otros agentes, por los efectos nocivos de dosis mayores en el neonato, por provocar ardor en el sitio de inyección y aparición de tromboflebitis. Su uso está limitado por el prolongado tiempo de recuperación y posibilidad de sedación recurrente.

**Fenotiacinas.** En ocasiones se combinan con opiodes durante el trabajo del parto, ya que producen sedación y disminuyen el potencial de náuseas y vómitos inducidos por los opiodes. Aunque cruzan rápidamente la placenta, las dosis clínicas de estos fármacos no parecen ocasionar depresión respiratoria neonatal importante. La clorpromacina, promacina y proclorperacina pueden

ocasionar hipotensión materna por bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, lo que hace que rara vez se usen en obstetricia (163).

Prometacina. Es la más utilizada. Produce sedación efectiva con pocos efectos secundarios. Añadida a la meperidina puede mejorar la sedación de la parturienta y disipar su ansiedad sin aumentar la depresión del neonato. Es un leve estimulante respiratorio, por lo que puede contrarrestar la depresión respiratoria de los opiodes. Puede causar trastornos pasajeros del comportamiento y cambios en el EEG en el neonato que pueden durar hasta 3 días, por lo que algunos autores rechazaron su uso en el trabajo del parto (164).

Propiomacina. Utilizada con menos frecuencia. Tiene inicio y duración de acción breve en comparación con la prometacina. Puede provocar una depresión respiratoria leve en la madre que puede sumarse a la depresión ocasionada por un opiode. Sin embargo, produce poca depresión respiratoria neonatal añadida.

**Antihistamínicos: Hidroxicina.** Se utiliza para producir sedación y para impedir las náuseas y los vómitos maternos inducidos por los opiodes. Suele utilizarse en combinación con una dosis menor de un opiode (potencia la acción de opiodes y barbitúricos). No parece aumentar la depresión respiratoria neonatal. No suele administrarse por vía endovenosa porque irrita las venas y se asocia con tromboflebitis, por lo que se suele utilizar vía intramuscular.

**Barbitúricos: secobarbital y pentobarbital.** Son hipnóticos, no analgésicos. Se utilizan como sedantes e hipnóticos durante la etapa latente temprana del parto. A dosis 50-200mg producen relajación pero no son analgésicos, teniendo efectos mínimos sobre la ventilación materna o el tono uterino. Se absorben fácilmente vía oral, alcanzándose su distribución al cabo de 1-2h y durando su efecto 4h. Tras su inyección intramuscular, el efecto se produce a los 30 min y dura unas 2h.

La objeción a su uso está en sus prolongados efectos depresores sobre el neonato si se administran en la fase activa del parto. Si se administran 12-24h antes de la expulsión, no producen depresión del neonato. Las dosis elevadas (600-1000mg) pueden producir somnolencia, flacidez, hipoventilación y dificultad de alimentación en el neonato durante dos días.

**Ketamina.** Es un derivado de la fenciclidina que produce un estado disociativo de analgesia intensa con o sin amnesia. A dosis de 1mg/kg produce inconsciencia. Estimula el SNS, por lo que en pre-eclámpticas puede aumentar la hipertensión y no debería utilizarse. La inyección intravenosa de 10 a 20 mg provee analgesia para el parto vaginal, pudiendo repetirse cada 5 min, pero sin exceder

una dosis de 1mg/kg en 30 min o una dosis total de 100mg. Con estas dosis bajas no aparecen complicaciones significativas maternas o neonatales, produce una analgesia adecuada con baja incidencia de alucinaciones y sin llegar a la inconsciencia. Por ello podría utilizarse como una alternativa en la fase final del parto en madres descontroladas, con un fracaso de la analgesia epidural o para manipulaciones obstétricas, si bien presenta el inconveniente de presentar amnesia. Por su efecto vasopresor, podría utilizarse en la inducción de la anestesia general en situaciones de shock hipovolémico (desprendimiento de placenta o rotura uterina).

### **I.3.2.6. Agentes intravenosos de inducción anestésica.**

Los agentes intravenosos de inducción anestésica son utilizados para anestesia general en cesárea. Esta práctica es cada vez menos habitual dada la generalización de la anestesia regional.

Hoy en día no se utiliza la anestesia endovenosa para el expulsivo, debido a los riesgos que conlleva al no estar protegida la vía aérea (144).

**Tiopental.** Es un barbitúrico. Ha sido el agente más utilizado para la inducción de anestesia general (165). Su uso como elemento de inducción en la cesárea o fórceps sigue siendo válido, pero no es admisible su uso en bolos repetidos durante la última fase del parto (técnica que fue muy popular en nuestro país) dados los riesgos de depresión respiratoria de la madre, pérdida de los reflejos de protección de la vía aérea, amnesia, repercusión sobre la dinámica uterina, disminución de la perfusión uterina y posibilidad de depresión fetal a dosis altas.

**Etomidato.** Es un hipnótico derivado del imidazol carboxilado. Produce menos depresión respiratoria que los barbitúricos. Su utilidad en pacientes obstétricas podría limitarse a pacientes con cardiopatía, gracias a su poca repercusión hemodinámica. Usado a dosis de 0,2-0,3 mg/kg para la inducción anestésica no se han encontrado efectos adversos en el pH fetal ni en el test de Apgar.

**Propofol.** Es un derivado del alquifenol. Produce una inducción y recuperación rápidas. Los efectos hemodinámicos y las propiedades depresoras cardiovasculares del propofol 2,5mg/kg endovenoso (para inducción de anestesia general) parecen ser similares a las producidas por tiopental 4mg/kg endovenoso. Produce una depresión del sistema respiratorio en función de la dosis. La

recuperación materna de la anestesia ocurre más rápidamente que cuando se usa tiopental. Aunque el uso de propofol para la cesárea tenga ventajas evidentes para la madre, los datos publicados sugieren que dosis elevadas pueden causar depresión neonatal. La administración de 2,8mg/kg provocó resultados más bajos en el test de Apgar con hipotonía muscular y somnolencia transitoria que la producida por la administración de 5mg/kg de tiopental durante la inducción de la anestesia para la cesárea electiva (166).

### ***1.3.3. Analgesia por inhalación***

Consiste en la administración de concentraciones subanestésicas de anestésicos inhalados para aliviar en dolor en la primera y la segunda etapa del parto. Permite permanecer despierta a la madre para que sea capaz de cooperar y de mantener los reflejos protectores de la vía respiratoria. Si bien la analgesia inhalatoria en el parto fue muy popular, actualmente se utiliza muy poco. Proporciona cierto alivio del dolor, pero no es comparable al que se obtiene con la analgesia regional.

Durante el expulsivo, una combinación de analgesia de inhalación con un bloqueo pudiendo ser muy satisfactoria. Una ventaja particular de la analgesia por inhalación pertenece a la captación y excreción de los fármacos, con lo que el nivel deseado de analgesia puede ser fácil y rápidamente conseguido o terminado. El neonato puede excretar también los agentes de inhalación mediante sus pulmones (167).

Los agentes utilizados han sido: óxido nitroso, halotano, metoxiflurano, enflurano, isoflurano, desflurano y sevoflurano (tabla 4).

	<i>N<sub>2</sub>O</i>	<i>Isoflurano</i>	<i>Desflurano</i>	<i>Sevoflurano</i>	<i>Enflurano</i>	<i>Halotano</i>	<i>Metoxiflurano</i>
CAM con O <sub>2</sub>	110	1,15	5,7	1,71	1,68	0,75	0,16
CAM con N <sub>2</sub> O 70%	-	0,5	-	0,65	0,57	0,29	0,07
Dosis media en parto %	40/50	0,25/0,75	1/4	0,5	0,25/1	0,25/0,5	0,1/0,15
Gasto cardíaco	0	+1, 0, -1	+1, 0, -1	+1, 0, -1	-1	-2	-1, 0
Arritmias	0	+1	+1	0	+1	+3	0
Frecuencia cardíaca	0	+2	+2	0, -1	+2	-1, 0	0
Vasodilatación	0	+3	+3	0, +1	0, +1	+1	+1
Tensión arterial	0	-1	-1	0, -1	-3	-2	0, -1
Tono uterino	0	-2	-2	-2	-3	-3	-1
Flujo uterino	0	-1, 0, +1	-1	+1	-1	-1	0
Paso placentario (F/M)	0,83	0,72	-	-	0,6	0,87	-
Analgesia	+1	0	0	0	0	0	0
Amnesia	+1	+2	+3	+3	+3	+3	+2
Nefrotoxicidad	0	0	0	+1	+1	+2	+3

Tabla 4. Farmacología clínica de los agentes inhalatorios (167).

El principal riesgo de la analgesia de inhalación es una sobredosis anestésica accidental, con la pérdida de reflejos protectores de la vía aérea. Se pueden producir vómitos o regurgitación provocando asfixia o neumonitis de aspiración, lo que continúa siendo causa de mortalidad anestésica en parturientas, si bien cada vez menos debido a la menor utilización de estas técnicas.

Los agentes inhalatorios pasan rápidamente la placenta, pero se equilibran más lentamente en el SNC fetal que en el materno. Al ser utilizados a concentraciones analgésicas no parecen provocar depresión neonatal. No se han encontrado resultados adversos, evaluando el comportamiento neuroconductual del neonato, al utilizar concentraciones analgésicas de halotano, enflurano, isoflurano y óxido nitroso (168). La ventaja de estos agentes respecto a los opiodes es que la excreción se realiza por los pulmones (no depende del metabolismo). Así cuando se produzca depresión, puede utilizarse la ventilación artificial con la expectativa de una rápida mejoría.

Las dosis utilizadas de halotano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano (0,5 a 1,5 CAM) tienen poco o ningún efecto sobre la perfusión uterina. Planos más profundos de anestesia pueden provocar disminución de la presión arterial materna, del gasto cúbico y de la perfusión uterina.

Los agentes anestésicos halogenados producen una relajación del músculo liso uterino, que es directamente proporcional a la dosis. La inhalación de halotano 0,5% o enflurano 1% no disminuyó el tono uterino o la contractilidad y no alteró la respuesta uterina a la oxitocina en gestantes en el periodo de postparto inmediato (169).

La analgesia inhalatoria para el expulsivo con dosis habituales de metoxiflurano, enflurano o isoflurano tienen efectos mínimos sobre la depresión de la actividad uterina, duración del parto o pérdidas de sangre en el posparto. Así mismo, las pérdidas hemáticas maternas no aumentan con dosis bajas de halotano o enflurano.

### ***1.3.4. Bloqueos de nervios periféricos***

#### **1.3.4.1. Bloqueo paracervical**

Es una técnica realizada generalmente por el obstetra en el primer estadio del parto, donde el dolor se debe al estiramiento de las fibras musculares del cérvix y a las contracciones uterinas.

Debe realizarse al final de la primera mitad del periodo de dilatación (5cm en la primípara y 4 cm en la múltipara), ya que si se realiza cuando el cuello tiene



8 cm de dilatación aumenta mucho el riesgo de inyección del anestésico en la cabeza fetal. Se introduce la aguja por la vagina hacia los fondos de saco laterales, en la unión del cuello uterino con la mucosa vaginal. Se inyecta el anestésico local en la submucosa adyacente al cérvix, a ambos lados, con lo que se bloquea el plexo hipogástrico inferior, que inerva la parte inferior del útero y el cérvix (fig 17).

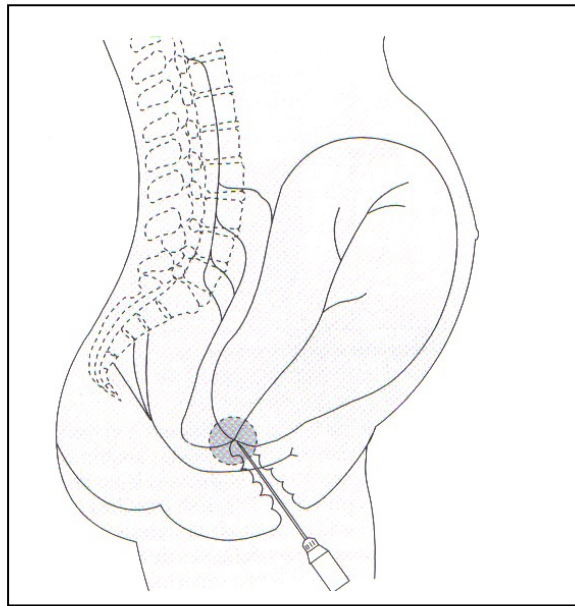


Figura 17. Lugar de interrupción de la transmisión del dolor de la primera fase del parto al efectuar bloqueo paracervical (170).

La seguridad de esta técnica requiere que se realice justo debajo de la mucosa, a 2-3mm de profundidad.

La complicación más frecuente y grave es la bradicardia fetal, que se asocia a acidosis fetal, reducción de la oxigenación y mayor riesgo de depresión neonatal. Se inicia a los 2-10 min del bloqueo y suele resolverse en 20 min (171). Se contraindica esta técnica en presencia de prematuridad, insuficiencia placentaria y distrés fetal previo.

También existe posibilidad de punción accidental del miometrio o de la cabeza fetal. En caso de punción miometrial puede aparecer hipertono y sufrimiento fetal agudo.

Otras complicaciones posibles son: inyección intravascular del anestésico local, bloqueo o neuritis del nervio ciático, hematoma del parametrio o síndrome vagal.

Las contraindicaciones para realizar este bloqueo son: negativa de la paciente, infección localizada donde se va a realizar el bloqueo, septicemia, shock hipovolémico, coagulopatía o tratamiento con anticoagulantes, anemia grave,

inestabilidad psíquica, alergia al anestésico local, parto de alto riesgo (insuficiencia placentaria), fase de dilatación excesivamente prolongada o enfermedad neurológica periférica preexistente (170).

#### **I.3.4.2. Bloqueo de pudendos**

Provee analgesia en el segundo periodo del trabajo del parto y el expulsivo. La distensión de la porción inferior de la vagina, la vulva y el perineo provocan dolor en este periodo, y el nervio pudendo es la principal fuente de sensibilidad en esta zona. Es una técnica muy utilizada por su simplicidad, eficacia, seguridad y ausencia de alteraciones fetales (171).

Existen dos vías de abordaje del nervio pudendo: la transperineal y la vaginal. En ambas vías se bloquea el nervio pudendo por fuera del ligamento sacroespinoso y por debajo de la espina ciática (fig 18).

La vía transperineal se utiliza menos, está indicada cuando la presentación de la cabeza fetal ocupa la vagina e imposibilita el abordaje mediante la técnica transvaginal. La vía transvaginal es más segura y fiable, ya que la aguja tiene que atravesar menos espesor de tejido al realizarla. Se palpa la espina ciática. El ligamento sacrociático menor se encuentra 1 cm por dentro y por detrás de la espina ciática. Se dirige la aguja a través del ligamento hasta una profundidad de 1 cm, y se inyectan unos 10ml de anestésico local a cada lado (170).

Es útil en pacientes que no tienen un catéter epidural funcional. También se utiliza para los partos instrumentados (espátulas, extracción por vacío o aplicación baja de fórceps) y la reparación del daño vaginal y perineal. No permite la manipulación obstétrica invasiva, por lo que solo debe aplicarse en caso de instrumentación baja con presentaciones en cuarto plano y con la rotación ya efectuada.

Parece tener poco efecto sobre la actividad uterina, aunque al eliminar la necesidad de pujar, puede prolongar ligeramente el segundo estadio del parto. En la madre pueden aparecer síntomas de toxicidad sistémica por el anestésico local debido a inyección intravascular. También puede aparecer hematoma retroperitoneal por lesión vascular de la arteria pudenda interna, así como abscesos e infecciones periólicas por introducción de bacterias con la aguja. Además se han descrito neuritis ciática, perforación rectal. La lesión fetal por traumatismo o inyección directa de anestésico local es muy rara. No se han descrito reacciones adversas fetales si la dosis de anestésico es correcta y el lugar de inyección adecuado.

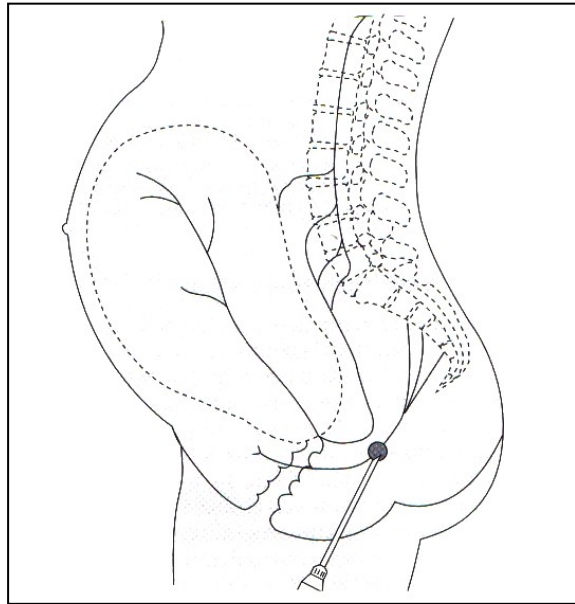


Figura 18. Lugar de interrupción de la transmisión del dolor de la fase 2 del parto al efectuar un bloqueo de nervios pudendos (170).

Además de las contraindicaciones generales a todo bloqueo, no debemos ejecutar esta técnica cuando se ha realizado un bloqueo paracervical 1h antes, ya que si se sobrepasan las dosis máximas de seguridad del anestésico local pueden aparecer signos de toxicidad sistémica. La vía transvaginal está contraindicada cuando la cabeza fetal está muy baja por riesgo de traumatismo fetal directo.

### ***1.3.5. Analgesia regional***

#### **1.3.5.1. Analgesia epidural lumbar**

La analgesia epidural ha sido ampliamente utilizada para el manejo del dolor del parto. Hoy en día es utilizada como referencia para contrastar la efectividad de otros métodos analgésicos (146). A pesar de ello no es una técnica completamente exenta de riesgos. Las ventajas e inconvenientes que presenta son (172):

Ventajas:

- Alta seguridad materno-fetal.
- Eficacia máxima en el alivio del dolor y corrección de las dinámicas uterinas discinéticas.

- Permite obviar la anestesia general.
- Puede aplicarse al inicio del parto activo.
- Mejora el flujo sanguíneo uteroplacentario en ausencia de hipotensión.
- Permite la participación activa materna.
- Permite todo tipo de maniobra obstétrica y puede extenderse fácilmente en caso de cesárea de recurso.

-Analgésia postoperatoria residual que puede extenderse en caso necesario.

-Mejoría de la reología vascular y disminución de la posibilidad de tromboembolismo pulmonar.

Inconvenientes:

-Complicaciones materno-fetales graves en caso de administración intravenosa o intradural inadvertidas.

-Lagunas y fallos analgésicos posibles, por aplicación tardía o deficiente de la técnica.

-Tiempo de latencia de 10-20 min, según la modalidad empleada.

-Elevada incidencia de temblores.

-Incidencia variable de hipotensión, según la técnica y/o posición materna.

-Riesgo elevado de cefaleas en caso de perforación dural accidental.

-Retención vesical postparto, en caso de dosis excesivas o dosis perineal.

-Incidencia variable de dolor de espalda durante el postparto.

- Aumento variable en la duración del parto y/o en la incidencia de instrumentación.

Además de conocer las ventajas e inconvenientes resulta esencial, de cara a su correcta aplicación, el conocimiento de las indicaciones y contraindicaciones (172):

Indicaciones de causa médica: Dolor; Estrés psicológico; Patología cardíaca (excepto si existe grave deterioro del funcionalismo); Patología respiratoria importante; Estados hipertensivos del embarazo (excepto si existen convulsiones y/o coagulopatía); Situaciones que no hacen aconsejable la hiperventilación producida por el dolor (epilepsia-tétanos); Situaciones que obligan a evitar los esfuerzos del expulsivo (desprendimiento de retina, aneurisma cerebral); Situaciones que aconsejan evitar la hiperreactividad simpática (feocromocitoma, tetraplejía o afectación similar); Situaciones que aconsejan evitar una anestesia general (obesidad, atopia, distrofias musculares, miastenia, ingesta reciente, intubación orotraqueal prevista difícil, etc.)

Indicaciones de causa obstétrica: Parto dirigido; Presentaciones posteriores y/o de nalgas; Distocias dinámicas; Embarazo gemelar; Extracción instrumental; Útero cicatricial.

Indicaciones de causa fetal: Prematuridad; Hijo de madre diabética.

Contraindicaciones absolutas: Hemorragia activa; Hipovolemia franca, Eclampsia; Pérdida de bienestar fetal agudo; Afección aguda del SNC; Sepsis; Alteraciones de la hemostasia/coagulación.

Contraindicaciones relativas: Rechazo de la técnica por parte de la paciente; Trastorno neurológico previo (absoluta, si presenta meningitis en los últimos 12 meses); Cardiopatía evolucionada (New York Heart Association III-IV); Deformidad a nivel de la columna vertebral; Hipertensión intracraneal benigna.

#### 1.3.5.1.1. Inicio de la técnica.

Se procede al registro de la tensión arterial y frecuencia cardíaca materna. Se realiza prehidratación con 500 ml de ringer lactato. Se coloca a la paciente en posición sentada o decúbito lateral izquierdo. La punción se realiza a nivel de L3-L4 ó L2-L3. Se procede a la identificación del espacio peridural (fig 19) mediante el método de la pérdida de resistencia con aire o SSF (fig 20) y en condiciones de asepsia estricta. Una vez identificado el espacio, se introduce un catéter 2-3 cm en el interior del mismo en dirección craneal y se fija a lo largo de la espalda.

El momento de colocación de la epidural depende de varios factores, existiendo controversia de cuándo sería el momento más adecuado. La intensidad del dolor es lo que debe dictar la instauración del bloqueo peridural, independientemente del grado de dilatación cervical existente en ese momento (172). Lo que debe hacerse es adecuar la administración farmacológica a la situación obstétrica.

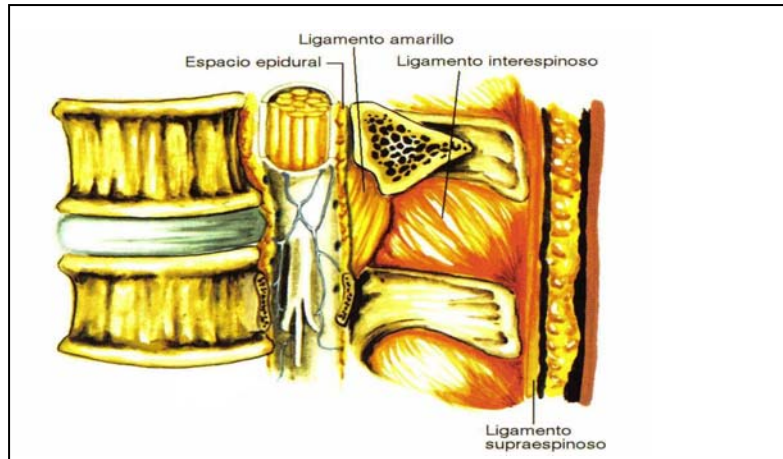


Figura 19. Anatomía del espacio epidural (corte sagital) (172).

Al realizar el bloqueo peridural se deben controlar una serie de parámetros que al mismo tiempo sirven para valorar la seguridad, eficacia y calidad del bloqueo. Estos controles incluyen:

- Grado de dolor.
- Altura y extensión del bloqueo sensitivo.
- Grado de bloqueo motor.
- Registro de la tensión arterial y frecuencia cardiaca maternas.
- Monitorización de la contractilidad uterina y frecuencia cardiaca fetal.

El anestésico local que utilizemos debería reunir una serie de condiciones que le permitan alcanzar un alto nivel de eficacia con una afectación mínima de la madre, trabajo de parto y feto. En general, las propiedades básicas de un agente ideal son las siguientes:

- Tiempo de latencia corto.
- Duración de acción prolongada.
- Capacidad discriminativa de bloqueo según la concentración empleada.
- Toxicidad materno-fetal baja.
- Acumulación y taquifilaxia mínimas.
- Transferencia placentaria baja.
- Metabolismo placentario y fetal adecuados.

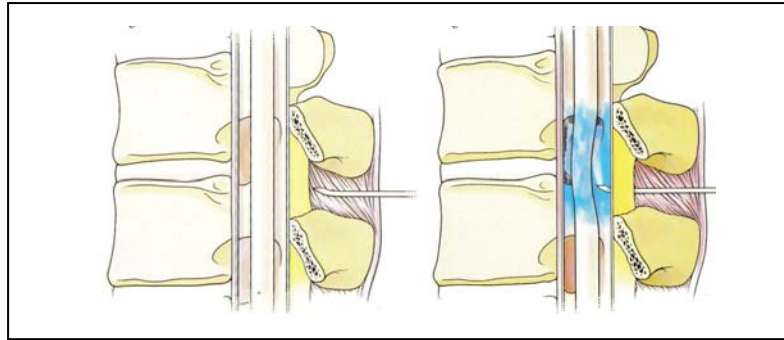


Figura 20. Identificación del espacio epidural (173).

La bupivacaína ha sido el fármaco más utilizado en obstetricia. Sin embargo, se han podido detectar efectos no deseados, como el bloqueo motor. Además, a la bupivacaína se le ha responsabilizado de cierta cardiotoxicidad. Es por ello que se planteaba la necesidad de disponer de un fármaco que gozara de la misma efectividad clínica pero con escaso bloqueo motor y cardiotoxicidad. En el momento actual, disponemos de la ropivacaína, y más recientemente de la levobupivacaína.

La adición de morfíno al anestésico local disminuye de forma significativa, entre un 20% y un 40%, los requerimientos de anestésico local (146).

El empleo de pequeñas dosis de anestésico local, llamado dosis test, (por ejemplo, 5mg de bupivacaína) antes de la administración del bolus anestésico inicial adquiere especial relevancia en el contexto obstétrico. Con esta dosis se descarta la colocación del catéter en un vaso sanguíneo o en el espacio intradural. Esto es así ya que la causa principal de mortalidad materna ligada al empleo de anestesia peridural es la administración intravenosa accidental de una dosis importante de anestésico local (174). Así mismo, la administración intradural inadvertida resulta también una complicación extremadamente grave (175). La dosis test nos debe proporcionar una identificación rápida y concluyente de una localización del catéter intravenosa o intradural con alta seguridad materno-fetal.

#### 1.3.5.1.2. Modos de administración del bloqueo epidural.

##### A. Administración en bolus.

Puede administrarse una sola dosis de anestésico local a través de la aguja, sin dejar catéter en el espacio epidural. Puede utilizarse en la cesárea. Para la analgesia del parto podría utilizarse al final del estadio 2. También puede realizarse como último recurso cuando la inserción del catéter no es posible.

La administración en bolus más utilizada se realiza administrando pequeñas cantidades de anestésico local a través del catéter epidural.

La analgesia se mantiene mediante la administración intermitente de bolos adicionales de una solución anestésica diluida con o sin opiáceos; cuando

empieza el dolor perineal del estadio 2, se inyecta un bolus suplementario en posición semisentada y, una vez han concluido los mecanismos de flexión y rotación interna, se administra una dosis relajante perineal a mayor concentración y con la paciente sentada. Los detalles de esta técnica, así como sus ventajas e inconvenientes, aparecen resumidos en la tabla 5.

<p>Colocación de la paciente en DLI  Punción peridural a nivel de L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> o L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> e introducción del catéter 3 cm en dirección cefálica  Administración de 3-4 ml de bupivacaína al 0,25% con adrenalina 1: 400.000 o 10 ml de bupivacaína al 0,125% con adrenalina 1: 800.000 (dosis-test)  Dosis inicial de 4-8 ml de bupivacaína al 0,25% o 10-14 ml de bupivacaína al 0,125% con adrenalina 1: 800.000 con o sin opiáceo (fentanilo 50 µg-sulfentanilo 10 µg)  Dosis de mantenimiento cada 60-90 min con 4-6 ml de bupivacaína al 0,25% o 10 ml de bupivacaína al 0,125% con adrenalina 1: 800.000 con o sin opiáceo  Control continuo del binomio materno-fetal y adecuación postural a la evolución del parto  Al comienzo del estadio 2, 10-12 ml de bupivacaína al 0,125% en posición semisentada  Al acercarse el final del estadio 2, 8 a 10 ml de bupivacaína al 0,5% o lidocaína al 1,5% en posición sentada para relajar el perineo y facilitar la expulsión fetal</p> <p><i>Ventajas</i>  Menor cantidad de anestésico local  Ausencia de efectos importantes sobre el reflejo de Ferguson  Ausencia de relajación perineal prematura  Bloqueo motor poco importante  Estabilidad hemodinámica preservada</p> <p><i>Inconvenientes</i>  Eficacia analgésica variable  Episodios de dolor entre las administraciones de mantenimiento  Cambios posturales frecuentes y necesarios  Prolongación frecuente del estadio 2  Incidencia variable de partos instrumentados  Relajación y analgesia perineales inadecuadas: dosis perineal casi siempre necesaria</p>
--

Tabla 5. Técnica de administración peridural en bolus (172).

#### B. Administración continua en perfusión.

Se administra un primer bolus para obtener analgesia adecuada, y el mantenimiento se consigue mediante una perfusión continua de una solución de anestésico local, con o sin un opiáceo. A medida que el parto avanza, se consigue una impregnación gradual de los segmentos sacros, por lo general ayudada por cambios posturales, que permite un expulsivo indoloro. Si es necesario se administran bolus adicionales de anestésico local. En la tabla 6 podemos ver los detalles de la técnica, así como sus ventajas e inconvenientes.

Con esta técnica conseguimos estabilidad analgésica, satisfacción materna y la posibilidad de obviar la administración de bolos importantes de anestésico local.



Colocación de la paciente en DLI  
 Punción peridural a nivel de L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> e introducción del catéter,  
 3 cm en dirección cefálica  
 Administración de 3-4 ml de bupivacaína al 0,25% con  
 adrenalina 1: 400.000 o 10 ml de bupivacaína al 0,125 %  
 con adrenalina 1: 800.000 (dosis-test)  
 Dosis inicial de 5-7 ml de bupivacaína al 0,25% o 10-14 ml  
 de bupivacaína al 0,125% con adrenalina 1: 800.000, con  
 o sin opiáceo (fentanilo, 50 µg; sulfentanilo, 10 µg)  
 Mantenimiento mediante una perfusión de bupivacaína al  
 0,125% o lidocaína al 0,75%, con o sin opiáceo, o de  
 bupivacaína al 0,0625% con adrenalina y fentanilo al  
 0,0002% a 8-12 ml/h, ajustando la perfusión a los niveles  
 deseados  
 Dosis de rescate en bolos según necesidades  
 Control continuo del binomio materno-fetal  
 Dosis perineal con 10 ml de lidocaína al 1% en la segunda  
 fase del estadio 2 con la paciente en posición sentada

*Ventajas*

Plano analgésico estable sin las fluctuaciones características  
 de la administración intermitente  
 Estabilidad hemodinámica alta  
 Bloqueo motor mínimo  
 Escasa interferencia con la dinámica del parto  
 Gran maniobrabilidad en el ajuste de dosis  
 Riesgo mínimo en caso de migración IV o intradural  
 del catéter (dosis bajas)  
 Mayor comodidad en el control tanto para comadronas  
 como para anestesiólogos

*Inconvenientes*

Disposición de aparatos apropiados  
 Analgesia perineal insuficiente en un 20-50% de los casos  
 Relajación perineal insuficiente para la salida fetal  
 Necesidad de efectuar correcciones posturales a medida  
 que el parto progresa  
 Dificultad en mantener un bloqueo estrictamente segmentario  
 Protocolo de aplicación y supervisión rigurosos

Tabla 6. Técnica de administración continua en perfusión (172).

### C. Analgesia epidural controlada por la paciente (PCEA).

Es una variante de las dos anteriores (bolus y perfusión continua). El mantenimiento de la analgesia se consigue mediante un sistema de perfusión autocontrolada por la propia paciente, mediante bolos a demanda o combinándolos con una perfusión basal prefijada por el anestesiólogo. Se emplea anestésico local con o sin opiáceo, y dadas las pequeñas cantidades de fármaco utilizadas, el bloqueo que se consigue es segmentario. Los detalles de la técnica pueden apreciarse en la tabla 7.

Esta técnica contempla una gran variedad de modificaciones que afecta a los bolos, tiempo de cierre, perfusión basal y a los agentes empleados.

La PCEA constituye un método seguro y eficaz para el tratamiento del dolor del parto; las escasas ventajas que parece presentar con relación a una perfusión continua ajustada convenientemente deben sopesarse frente al coste muy superior que comporta su empleo. La PCEA exige un control tanto por parte de la paciente como por parte del anestesiólogo (176).

<p>Colocación de la paciente en DLI  Administración de 4 ml de bupivacaína al 0,25% con adrenalina 1: 400.000 o 10 ml de bupivacaína al 0,125% con adrenalina 1: 800.000 (dosis-test)  Dosis inicial de 5-8 ml de bupivacaína al 0,25%, o 10-14 ml de bupivacaína al 0,125%, con adrenalina 1: 800.000, con o sin opiáceo (fentanilo 50 µg-sulfentanilo 5 µg)  Mantenimiento con 4 ml de bupivacaína al 0,125%, adrenalina 1: 800.000 y fentanilo 1 µg/ml en bolos de autodemanda con tiempo de cierre de 15 min  Mantenimiento con 4 ml de bupivacaína al 0,125%, adrenalina 1: 800.000 y fentanilo 1 µg/ml en bolos de autodemanda cada 20 min y perfusión basal de la misma solución a ritmo de 4 ml/h  Dosis de rescate con 4 ml de bupivacaína al 0,25%, según necesidades  Control continuo del binomio materno-fetal  Dosis perineal con lidocaína al 1,5-2% en posición sentada, según requerimientos</p> <p><i>Ventajas</i>  Mayor participación materna en el proceso del parto  Empleo de dosis mínimas de anestésico local (riesgo de toxicidad muy bajo)  Individualización de los requerimientos analgésicos  Interferencia mínima con la dinámica del parto</p> <p><i>Inconvenientes</i>  Selección necesaria de pacientes  Eficacia ligada a la modalidad empleada, a la utilización adecuada por parte de la paciente y al buen funcionamiento del aparato  Lagunas anestésicas más frecuentes  Dificultad en mantener un bloqueo estrictamente segmentario con perfusiones basales  Alto coste de la técnica</p>
--

Tabla 7. Técnica de administración peridural según PCEA (172).

### I.3.5.2. Bloqueo intradural

Se aplica cuando la analgesia peridural no es factible por razones de tiempo (177). En esas circunstancias, la intradural comporta numerosas ventajas, aunque también presenta inconvenientes:

Ventajas:

- Rapidez de acción.
- Efectividad muy alta.
- Facilidad de ejecución.
- Relajación perineal importante.
- Toxicidad materno-fetal mínima.
- Permite obviar la anestesia general.
- Permite cualquier maniobra obstétrica.

Inconvenientes:

- Incidencia de hipotensión elevada.
- Alto riesgo de cefalea postpunción.

- Dificultad en la adecuación del bloqueo analgésico.
- Duración limitada del efecto analgésico (excepto en las técnicas continuas).

Las indicaciones principales de la técnica intradural, siempre y cuando resulte imposible instaurar un bloqueo peridural, son:

- Parto vaginal en fase de expulsivo inminente (menos de 10 min).
- Episiotomía y/o reparación de desgarros perineales.
- Instrumentación urgente.
- Extracción manual de la placenta.
- Anestesia para cesárea.

Las contraindicaciones son las de la analgesia peridural, a las que hay que añadir la inestabilidad hemodinámica previa a la realización del bloqueo.

Según la indicación que motiva la realización del bloqueo adecuaremos la dosificación anestésica para lograr un bloqueo efectivo de los diferentes segmentos involucrados en la transmisión nociceptiva (178) (tabla 8).

<p>Premedicación antiácida con ranitidina 1 mg/kg IM o IV          Registro de la TA y FC maternas          Prehidratación con 1.000 ml de RL          Colocación de la paciente en posición sentada o decúbito lateral izquierdo según se trate de un bloqueo en silla de montar (S<sub>2</sub>-S<sub>3</sub>) o de un bloqueo más extenso (D<sub>10</sub> o L<sub>2</sub>-S<sub>3</sub>)          Punción intradural a nivel de L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> (fig. 14-27) con aguja Sprotte de calibre 25-26          Administración, durante la diástole uterina, de bupivacaína hiperbárica al 0,5%, 7,5 mg para el expulsivo normal o instrumentaciones bajas y 10 mg, en caso de instrumentación alta y/o riesgo elevado de cesárea, con fentanilo 5 a 10 µg          Mantenimiento de la posición sentada durante 5-10 min para la fijación anestésica (bloqueo en silla de montar) o colocación de la paciente en decúbito supino, lateralización izquierda y elevación de la cabeza alrededor de 20-30° (bloqueos más extensos), con el fin de evitar difusiones excesivas de la solución anestésica          Controles tensionales cada 5 min y corrección de descensos en la TAS ≥ 25% con bolos repetidos de efedrina, 5 mg, o perfusión continua (50 mg de efedrina en 500 ml SSF), iniciándola a 20-25 ml/min y ajustándola después según las necesidades          Administración sistemática de O<sub>2</sub> hasta la extracción fetal          Control estricto de la embarazada durante las 24 h siguientes, con el fin de tratar rápidamente la cefalea, en caso de que se presente</p>
---

Tabla 8. Requerimientos analgoanestésicos de la instrumentación y/o maniobras obstétricas (172).

#### 1.3.5.2.1. Técnica intradural.

Antes de realizar la técnica se procede al registro de la tensión arterial y frecuencia cardíaca materna. Se realiza prehidratación con 1000ml de ringer

lactato. Se coloca a la paciente en posición sentada o decúbito lateral izquierdo (según se trate de un bloqueo en silla de montar ( $S_2$ - $S_5$ ) o de un bloqueo más extenso ( $D_{10}$  ó  $L_2$ - $S_5$ ), respectivamente). La punción se realiza bajo condiciones estrictas de asepsia a nivel de  $L_3$ - $L_4$  con una aguja punta de lápiz hasta vencer la resistencia del ligamento amarillo. Se retira la guía y se ve refluir el líquido cefalorraquídeo a través de la aguja (fig 21).

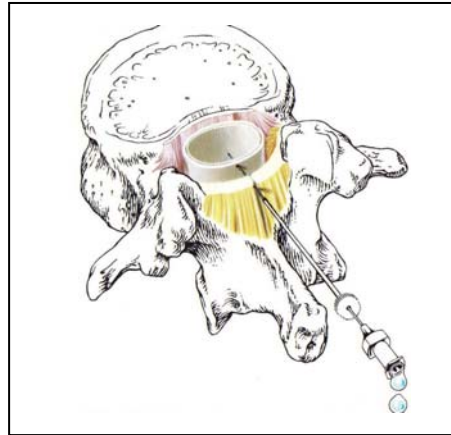


Figura 21. Realización de bloqueo intradural (173).

Cuando no existe contracción se administra bupivacaína hiperbárica al 0,5%: 7,5 mg para el expulsivo normal o instrumentación baja; o 10 mg para instrumentación alta o riesgo elevado de cesárea. Se puede añadir fentanilo 5-10 $\mu$ g.

Se mantiene la posición sentada durante 5-10min en caso de bloqueo en silla de montar. En caso de bloqueo más extenso se coloca en decúbito supino, con lateralización izquierda y elevación de la cabeza 20-30°, con el fin de evitar difusiones excesivas de la solución anestésica. Debido a la curvatura vertebral, la adopción de la posición supina sin levantar la cabeza puede conducir a que por efectos gravitacionales, el bloqueo se extienda hasta niveles dorsales altos, con los problemas que ello comporta.

Se realizarán controles de tensión arterial materna cada 5 min, con corrección de descensos en la tensión arterial de más del 25% con bolus repetidos de efedrina de 5mg. Se administra oxígeno hasta la extracción del feto. Se realiza control de la embarazada durante las 24h siguientes a la realización del bloqueo con el fin de tratar rápidamente la cefalea, en caso de que se presente.

#### 1.3.5.2.2. Intradural continua.

Existe la posibilidad de utilizar una analgesia intradural continua mediante la introducción de un catéter en el espacio subaracnoideo.

Al utilizar esta técnica, se pueden utilizar opiáceos intradurales como una alternativa al empleo de anestésicos locales para el alivio del dolor del parto, especialmente durante la fase de dilatación.

Pero esta técnica debería reservarse a situaciones concretas, como inestabilidad hemodinámica, alergia a los anestésicos locales o afecciones que contraindiquen la realización de un bloqueo epidural. La adición de mínimas dosis de anestésicos locales puede resolver muchos de los problemas ligados al empleo exclusivo de opiáceos, ya que además de potenciar sus efectos analgésicos no suele comportar alteraciones hemodinámicas ni bloqueo motor significativo, y permite conseguir una analgesia satisfactoria (179). Sin embargo, el riesgo de neurotoxicidad ante dosis repetidas de anestésico local, y la problemática ligada al empleo de microcatéteres intradurales hace plantearse si la técnica intradural continua comporta ventajas sustanciales con relación a la técnica peridural (180).

#### **1.3.5.3. Técnicas combinadas (Epidural/Intradural)**

También llamada “Walking epidural”. Cuando la paciente inicia la primera fase del dolor del parto se realiza la técnica peridural. Antes de introducir el catéter, se introduce una aguja intradural a través de la aguja de Thuohy. Se comprueba su correcta ubicación por el retorno de líquido cefalorraquídeo. Entonces se administra una dosis de morfina y una mínima dosis de anestésico local en el espacio intradural. Se retira la aguja intradural y se coloca a través de la aguja de Thuohy el catéter peridural. Esta primera dosis intradural permite alivio del dolor durante el inicio del parto sin prácticamente bloqueo motor, por lo que la paciente puede moverse e incluso caminar (de ahí el nombre de “Walking epidural”). Para el control del feto mientras la paciente pasea se necesita un registro por telemetría. Cuando el dolor reaparece, administramos anestésico local a través del catéter epidural ( a partir de ese momento la deambulación ya no es posible) (tabla 9).

Los posibles inconvenientes de la técnica son:

- Dificultad en alcanzar el espacio subaracnoideo o en la obtención del líquido cefalorraquídeo.

- Riesgo de bloqueo unilateral ante retrasos en la canalización de posterior peridural.

- Riesgo de extensión excesiva del bloqueo intradural tras los bolos peridurales.

- Imposibilidad de realizar la dosis test para el catéter epidural .
- Riesgo de cefalea post-punción.
- Invasividad de la técnica.

<p>Colocación de la paciente en DLI y prehidratación con 1.000 ml de RL</p> <p>Punción peridural a nivel L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> o L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub></p> <p>Inserción de una aguja intradural fina de calibre 25 o 26 G en punta de lápiz y de alrededor de 120 mm de longitud a través de la aguja de Tuohy peridural</p> <p>Una vez alcanzado el espacio subaracnoideo (aparición de LCR en la punta de la aguja intradural), administración de la solución anestésica elegida: 1 ml de bupivacaína al 0,25% o 2 ml al 0,1%, fentanilo 10 µg, sulfentanilo 5 µg, meperidina 10 mg, o una combinación de ambos</p> <p>Retirada de la aguja intradural y canalización de 2 a 3 cm del espacio peridural con catéter introducido a través de la aguja peridural</p> <p>Colocación de la paciente en decúbito supino con lateralización izquierda</p> <p>Mantenimiento posterior de la analgesia con 10 ml de bupivacaína al 0,125%, administrada a través del catéter peridural de manera intermitente, según las necesidades, suplementada o no con opiáceo y adrenalina 1: 800.0000</p> <p><i>Bolus</i> de rescate con bupivacaína al 0,25%, 4 ml, en caso de analgesia insuficiente, lagunas o bloqueo unilateral, junto con las modificaciones posturales pertinentes</p> <p>Control continuo del binomio materno-fetal y corrección con efedrina de los episodios hipotensivos que puedan presentarse</p> <p>Adecuaciones posturales a medida que progresa el parto y administración de una dosis perineal suplementaria, en caso necesario, con la paciente en posición sentada</p> <p>Seguimiento estrecho de la paciente durante las primeras 24 h, con el fin de objetivar rápidamente la aparición de cefalea postpunción</p>
--

Tabla 9. Técnica combinada intradural/peridural (172).

La principal ventaja de esta técnica radica en la capacidad de deambulación de las pacientes, que les permite además participar activamente en su proceso de parto, disfrutando al mismo tiempo de una analgesia satisfactoria y de instauración rápida.

Esta técnica supone un avance cualitativo en el tratamiento del dolor del parto, no sólo por la calidad analgésica y ausencia de bloqueo motor (181), sino también por la escasa incidencia de efectos indeseables que parece comportar su empleo. Norris et al (182) analiza la incidencia de complicaciones asociadas al empleo de la epidural y la técnica combinada. Los resultados no muestran diferencias significativas entre ambas técnicas por lo que se refiere a la incidencia de cefalea post-punción, hipotensión ni tasa de cesáreas. De acuerdo con la

impresión final de los autores, la técnica combinada constituye una alternativa válida y segura a la epidural tradicional.

#### **I.3.5.4. Complicaciones asociadas al bloqueo espinal**

##### 1.3.5.4.1. Relacionados con la técnica epidural.

###### A. Analgesia no efectiva.

Causado por una mala colocación de la aguja o del catéter, que ocasiona la inyección en la musculatura o en el espacio intervertebral. Cuando hay un fallo completo de analgesia, lo mejor es repetir la punción. En el cálculo de la dosis máxima se debe restar la administrada en la primera punción.

###### B. Analgesia incompleta.

El bloqueo incompleto de una o más raíces puede deberse a concentración insuficiente de anestésico local a nivel de la raíz correspondiente; al aumento de aferencias nociocéptivas sobre la raíz nerviosa, o a la introducción excesiva del catéter que provoca su salida por un agujero de conjunción o la situación de la punta en la parte anterior del espacio epidural. Sólo en este caso es eficaz retirarlo algunos centímetros e inyectar una nueva dosis.

###### C. Punción accidental de un vaso sanguíneo.

Su incidencia es del 1%, pero en la embarazada a término dada la ingurgitación de las venas epidurales, aumenta hasta el 10-12% (183). Puede provocar una analgesia incompleta, un cuadro de toxicidad sistémica o, excepcionalmente, un hematoma epidural. Afortunadamente, en la mayoría de los casos esta lesión vascular ocasionada por la aguja de Tuohy o por el catéter se asocia con un mínimo sangrado que se resuelve sin secuelas.

La inyección inadvertida de anestésico local provoca un cuadro de toxicidad sistémica aguda, que puede afectar al SNC y al sistema cardiovascular. Los síntomas neurológicos suelen preceder a los cardiovasculares. Inicialmente aparecen acúfenos, vértigo, visión borrosa, hormigueo en labios y lengua, sabor metálico. Cambios del habla (habla irracional), fasciculaciones musculares y trastornos psíquicos (inquietud) son más graves, y suelen preceder a las convulsiones tónico-clónicas de tipo gran mal. Si el cuadro es grave, se produce la pérdida de conciencia y convulsiones, apnea e hipoxia, que si no se trata rápidamente abocará en parada cardiocirculatoria. La toxicidad cardiovascular indica una situación más grave. Los signos iniciales cardiovasculares son hipertensión arterial y taquicardia asociados a las convulsiones; evolucionan a



hipotensión y colapso cardiovascular, trastornos de conducción, arritmias ventriculares y parada cardíaca. Con la bupivacaína es más probable que se produzca un colapso cardiovascular que con otros anestésicos locales. Este grave accidente se puede prevenir con la dosis test. Sin embargo, el cuadro de toxicidad sistémica se puede producir después de una dosis test negativa o en una de las reinyecciones por migración del catéter a través de una vena. Estos casos pueden ser los más graves por ser los más inesperados. De aquí la importancia de realizar una aspiración previa y de inyectar la dosis lenta y fraccionada, lo cual evitará alcanzar tasas plasmáticas elevadas (172). El tratamiento de las convulsiones se realiza con diazepam. Además se administrarán las medidas de soporte respiratorio y cardiovascular necesarias.

#### D. Punción accidental de la duramadre.

Cuando se perfora la duramadre con la aguja el diagnóstico suele ser claro, ya que sale líquido cefalorraquídeo por la aguja. En otros casos es al introducir el catéter cuando se perfora la duramadre, diagnosticándose al aspirar líquido cefalorraquídeo por el catéter. Debe retirarse la aguja o el catéter y repetir la punción en el espacio superior. Después se inyecta la dosis test y dosis pequeñas de anestésico local cada 5 min hasta conseguir analgesia adecuada. Es importante seguir estas normas de seguridad ya que existe el riesgo de difusión aracnoidea del anestésico local a través de orificio de la duramadre, lo que daría lugar a un bloqueo extenso o incluso bloqueo intradural masivo.

La punción de la duramadre con la aguja o catéter puede ser inadvertida. Si la inyección subaracnoidea es de la dosis test, en pocos minutos se produce un bloqueo hasta D<sub>7</sub>-D<sub>9</sub>, que se suele asociar a hipotensión arterial. El signo más fiable de bloqueo intradural accidental es la imposibilidad de levantar las piernas. Si se inyecta una dosis completa de anestésico local se puede producir bloqueo intradural total. Se acompaña de bloqueo sensitivo y motor de comienzo rápido, hipotensión arterial (puede llegar al colapso cardiovascular), bradicardia, dificultad respiratoria con hipoventilación alveolar que puede llegar a apnea, y por último, pérdida brusca de conciencia y midriasis. El tratamiento consiste en medidas de apoyo cardio-circulatorio y respiratorio hasta la reversión espontánea del cuadro.

La aparición de cefalea post-punción dural con aguja epidural es frecuente (70% de las punciones durales) (172). Es efecto de la tracción caudal de vasos y nervios meníngeos (estructuras cerebrales sensitivas) y vasodilatación secundaria de los vasos cerebrales al disminuir la presión de líquido cefalorraquídeo por su fuga a nivel del orificio dural. Se inicia a las 24-48h, aunque puede aparecer inmediatamente después de la punción o en el curso del trabajo del parto. Es una cefalea postural que se agrava cuando la paciente se



levanta y con las maniobras de Vasalva, y desaparece con el decúbito supino. Es de localización cervico-occipital y/o frontal, que puede ser retroorbitaria. En casos severos se asocia a malestar general, trastornos visuales y auditivos, náuseas, vómitos y anorexia. La intensidad puede ser moderada o muy severa e incapacitante, y suele durar 6-9 días sin tratamiento. El diagnóstico se basa en la historia clínica y el antecedente de punción dural. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con meningitis aséptica, meningitis infecciosa, cefalea tensional, migraña, hematoma cerebral, hematoma epidural y trombosis de las venas corticales.

Conducta a seguir frente a una punción dural:

1. Iniciar el tratamiento profiláctico de la cefalea.

-Evitar esfuerzos de pujo al final del estadio 2.

-Apoyo psicológico. Informar adecuadamente a la paciente de lo sucedido.

-Reposo en cama. Atenúa la intensidad de la cefalea, pero no disminuye su incidencia, por lo que no se debe imponer un reposo absoluto.

-Analgésicos menores y cafeína. Son útiles el paracetamol, codeína y cafeína. Ésta última se puede ingerir en bebidas que contengan cafeína.

-Inyección epidural de suero salino fisiológico. Al incrementar la presión epidural disminuye la fuga de líquido cefalorraquídeo. Se inyectan unos 20ml antes de retirar el catéter epidural, una vez finalizado el parto.

2. Realizar epidural con dextrano 40. Si a pesar del tratamiento profiláctico tenemos una cefalea persistente, y antes de recurrir al parche hemático, podemos realizar una epidural e inyectar dextrano 40. Debido a su viscosidad y al elevado peso molecular su absorción epidural es más lenta, lo cual aumentaría y prolongaría la presión en el espacio epidural que evitaría la pérdida de líquido cefalorraquídeo. La dosis única habitual es de 20-30 ml. No produce inflamación ni fibrosis, lo que sí ocurre con el parche hemático (184).

3. Aplicar un parche sanguíneo epidural. Consiste en realizar una epidural a nivel del mismo espacio que perforamos la duramadre e inyectar sangre autóloga (20ml) para obturar el orificio dural por el coágulo sanguíneo. Se suele utilizar si la cefalea es intensa y persiste 3-4 días después del tratamiento (cefalea refractaria), no como primera medida, ya que no está exenta de complicaciones. Las contraindicaciones para realizarlo son: infección localizada en la zona de punción, septicemia, coagulopatía o alteración neurológica.

E. Bloqueo subdural.

El espacio subdural es un espacio virtual entre la duramadre y la aracnoides. Al producir una lesión de la duramadre con la aguja se puede introducir el catéter de forma accidental en el espacio subdural.

Es una complicación poco frecuente pero inevitable, y que no puede ser detectada con la dosis test. Después de la dosis test y la dosis inicial, se produce en primer lugar un bloqueo sensitivo de instauración lenta (unos 20 min), más extenso de lo previsto (sin relación a la dosis administrada), y por lo general asimétrico (irregular y unilateral). La extensión del bloqueo suele seguir una dirección cefálica, con un patrón segmentario y sin afectar a las raíces inferiores. La reversión del bloqueo suele ser rápida. En segundo lugar aparecen bloqueo motor y simpático mínimos, por lo que no suele asociar hipotensión profunda.

No supone repercusión importante para la paciente, pero evidentemente la analgesia no es adecuada, por lo que se debe repetir la peridural.

#### 1.3.5.4.3. Relacionadas con el bloqueo espinal.

##### A. Hipotensión arterial materna.

Se considera hipotensión arterial materna una caída en la tensión arterial sistólica de más de 30mmHg o del 20% respecto a cifras basales y/o por debajo de 100 mmHg. La aparición de hipotensión se reduce con una profilaxis adecuada.

- Colocar a la madre en decúbito lateral izquierdo para prevenir el síndrome de compresión de cava (primera causa de hipotensión materna ).

- Relleno vascular previo a la realización del bloqueo, para compensar la vasodilatación producida por el bloqueo simpático (que puede producir un secuestro en extremidades inferiores de 600ml ).

- Utilización de la dosis mínima eficaz de anestésico local.

Una vez aparece la hipotensión, el tratamiento se basa en:

- Administración de oxígeno.

- Efedrina. Si las medidas anteriores no son efectivas o la hipotensión es brusca se administra un bolus inicial de 5-10 mg de efedrina endovenosa ( a repetir en 5 min). Si después de administrar 50 mg no se corrige la hipotensión y/o la taquicardia producida es deletérea, se debe utilizar fenilefrina. Se administra en bolus de 20 a 100µg. Actualmente existe controversia en el fármaco vasopresor de elección. Tradicionalmente era la efedrina, ya que la fenilefrina podría causar disminución de la perfusión placentaria y bradicardia materna. Sin embargo, se ha visto que la efedrina causa taquicardia fetal y alteraciones en la variabilidad frecuencia cardiaca fetal, lo que podría indicar stress fetal o incremento del metabolismo (185). Se recomienda tratar la hipotensión agresivamente: el uso agresivo de fenilefrina para mantener la tensión arterial es una buena estrategia (186). Los últimos estudios apoyan uso fenilefrina como vasopresor de primera línea en obstetricia, sin haberse observado ningún efecto adverso en el feto (186).

#### B. Temblores.

Entre el 20-50% de las pacientes presentan temblores al iniciarse la anestesia epidural (187). Incrementan el gasto energético por aumentar el consumo de oxígeno y el gasto cardiaco. Es un mecanismo fisiológico que incrementa la producción de calor. Durante la analgesia epidural en el parto no se perciben los cambios de temperatura central, dependiendo el confort térmico únicamente del hemicuerpo superior.

Los temblores suelen ceder espontáneamente cuando el bloqueo alcanza su máxima extensión. Existe controversia en si su incidencia disminuye si se calientan las soluciones cristaloides (172, 187).

#### D. Complicaciones neurológicas.

El síndrome de Claude Bernard Horner se debe a un bloqueo del ganglio simpático cervical (ganglio estrellado) unilateral. Se puede observar tras una dosis de refuerzo, al aumentar el nivel metamérico de la peridural. Se debe a la presencia de fibras simpáticas anómalas que van directamente de la zona torácica al ganglio estrellado. Aparece como miosis, ptosis palpebral, enoftalmos, calor y sequedad en la cara. Desaparece espontáneamente al disminuir el nivel de la peridural.

La parálisis radicular o troncular puede deberse a varias causas:

-Traumatismo directo: se puede producir una lesión directa de una raíz con la aguja o catéter; la paciente percibe una parestesia y aparece afectación sensitiva limitada al territorio del nervio afectado. Desaparece espontáneamente.

Si la anestesia se realiza a nivel epidural lumbar alto y se realiza una punción dural accidental se puede lesionar una raíz de la cola de caballo e incluso el cono medular. Aparecerían alteraciones sensitivos y déficit motor, que desaparecen en algunos días; sin embargo, en ocasiones, se han comunicado déficit persistente, síndrome de la cola de caballo e incluso paraplejía (188). Al dañar la médula aparece un dolor severo y lancinante en los dermatomas por debajo del punto de punción; si esto ocurre se debe abandonar el bloqueo espinal.

-Trastornos previos: son trastornos que se agravan o descompensan por el embarazo o por la analgesia epidural. Ejemplos son los hemangiomas medulares o vertebrales, esclerosis en placas, espondilolisis, estenosis de canal, discopatía, etc.

-Sustancias neurotóxicas: aracnoiditis. La aracnoiditis es una respuesta reparadora exagerada ante un cuadro inflamatorio. Se producen adherencias entre la médula y la aracnoides que casi ocluyen por completo el espacio subaracnoideo. Se puede producir por contaminantes químicos en la solución anestésica, o por productos desinfectantes o detergentes con los que se han limpiado los equipos reutilizables (agentes irritantes).

-Causas obstétricas o posturales (189): muchas lesiones radicales aparecen en el contexto de distocias mecánicas por desproporción pelvifetal, trabajo de parto prolongado y extracción instrumental difícil. Por lo general son transitorias y no se relacionan con la analgesia epidural. El ciático poplíteo externo se comprime a nivel de la cabeza del peroneo por las perneras mal colocadas en posición ginecológica. También son frecuentes las lesiones del femorocutáneo, por compresión directa de los separadores en cirugía pelviana o por torsión o elongación a su paso por la parte lateral del ligamento inguinal en posiciones ginecológicas prolongadas. La clínica que da es la denominada meralgia parestésica (parestesia e hipoestesia en la parte externa del muslo).

Ante cualquier complicación neurológica se deben revisar las incidencias tanto anestésicas como obstétricas (estadio 2 prolongado y activo, posturas anormales, parto instrumentado) y consultar siempre con un neurólogo.

#### E. Complicaciones infecciosas.

El absceso epidural es una complicación rara. El espacio epidural puede contaminarse por diseminación hematógena (sepsis por endometritis postparto) o por diseminación desde la piel a través de la aguja o el catéter (por un foco infeccioso local en el sitio de punción, anestésico local contaminado o mala técnica de asepsia). El estafilococo dorado y el estreptococo  $\beta$ -hemolítico son los gérmenes más frecuentes. Una vez establecido (varios días desde el bloqueo espinal) comprime lentamente la médula y raíces nerviosas. Se produce malestar general, lumbalgia, fiebre, leucocitosis e inflamación local, dolor a la presión en columna, y pocos días después aparece dolor radicular en extremidades inferiores, parestesias, debilidad y parálisis flácida bilateral. Se puede diagnosticar por punción diagnóstica o por TAC o Resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico (laminectomía descompresiva). También se ha realizado drenaje percutáneo bajo control radioscópico (190).

En el caso de un absceso superficial cursaría con eritema e inflamación locales, supuración, fiebre, pero sin clínica neurológica (salvo que no se trate). Requiere drenaje quirúrgico limitado y antibióticos.

Otra posible complicación es la meningitis aséptica, que se inicia a las 24-48 h como una cefalea postpunción dural. Posteriormente aparece fiebre, rigidez de nuca y signos de irritación meníngea. Los factores de riesgo los agentes químicos irritantes (detergentes, alcohol, yodo, talco de los guantes) y los irritantes biológicos (queratina) arrastrados por las agujas durante la punción espinal. Se han descrito meningitis bacterianas, aunque es una complicación excepcional (191).

#### F. Complicaciones hemorrágicas.

Puede aparecer un hematoma epidural, que suele ocurrir en pacientes anticoagulados. La clínica es de compresión medular y radicular. Sospecharemos la aparición de un hematoma si en el postparto la paciente presenta dolor lumbar severo y signos de disfunción neurológica (aumento del bloqueo motor o sensitivo). El diagnóstico lo realizaremos con TAC o Resonancia magnética de urgencia. Si se confirma la compresión medular se procederá a una laminectomía descompresiva de urgencia, lo que mejora el pronóstico y facilita la recuperación de lesiones.

#### 1.3.5.4.4. Relacionadas con el parto.

##### A. Efecto de la analgesia epidural sobre el trabajo de parto.

Una antigua creencia consideraba que si la analgesia epidural se administraba en la fase temprana podía endentecer de forma importante la progresión del parto. La administración de analgesia epidural puede disminuir transitoriamente la actividad uterina; este fenómeno no afecta al progreso y duración del parto y se contrarresta con oxitocina. En un meta-análisis de diez estudios randomizados de analgesia epidural versus analgesia opiácea llegaron a la conclusión de que el primer estadio del parto tuvo tan solo una prolongación de alrededor de 42 min (192).

En el estadio 2 se pueden detectar ciertas alteraciones en los esfuerzos expulsivos maternos cuando se utiliza analgesia epidural, lo que puede ser posible por :

-Disminución de la capacidad para empujar: los esfuerzos expulsivos son maniobras de Vasalva. Estas necesitan, para su correcta ejecución, a la musculatura abdominal. Las alteraciones se detectarán solo si el bloqueo epidural tiene una extensión tal que afecte a un nivel torácico medio.

-La relajación de la musculatura pélvica, que puede alterar el descenso normal del feto.

Ahora bien, con la utilización de las modernas técnicas de administración epidural de infusiones de anestésicos locales diluidos, esta afectación del estadio 2 no suele ocurrir.

##### B. Efecto de la analgesia epidural sobre el tipo de parto.

Sin lugar a dudas uno de los aspectos de mayor trascendencia es saber si la utilización de analgesia epidural tiene una relación directa con el incremento de partos por cesárea. Esta cuestión ha generado y sigue generando controversia: se han publicado estudios con resultados contradictorios: En un estudio randomizado que comparaba analgesia epidural con analgesia endovenosa encontraron una mayor incidencia de cesárea (9%) en el grupo al que se realizó

epidural frente al grupo que recibió meperidina endovenosa (4%) (193); en otro estudio no se encontraron diferencias en la incidencia de cesáreas al comparar analgesia epidural y endovenosa (194).

## **I.4. Farmacología**

### ***I.4.1. Anestésicos locales***

Muchos compuestos químicos producen anestesia local, es decir, insensibilidad reversible en un área circunscrita del cuerpo sin alterar la conciencia, aunque sólo son clínicamente útiles los amino-ésteres y las amino-amidas (195). En la antigüedad se utilizaron diversos aceites y ungüentos, hasta que Galdeck aisló la cocaína de las hojas de la coca en 1855, siendo Koller el introductor de este primer anestésico local en la clínica humana en 1884. Posteriormente aparecieron otros: benzocaína (1900), procaína (1905), dibucaína (1929), tetracaína (1930), lidocaína (1944), clorprocaína (1955), mepivacaína (1957), prilocaína (1960), bupivacaína (1963), etidocaína (1972). Más recientemente, en la década de los 90 se han introducido enantiómeros levógiros puros, la ropivacaína y la levobupivacaína, con riesgo más bajo de toxicidad que bupivacaína.

#### **I.4.1.1. Estructura química y propiedades generales**

Ciertas moléculas que no son anestésicos locales poseen una actividad de este tipo, como la meperidina, algunos espasmolíticos, beta-bloqueantes y antihistamínicos. Esto hace difícil establecer una relación precisa entre la estructura química de determinadas moléculas y su actividad biológica.

En general, la molécula típica de un anestésico local está formada por tres componentes: una amina terciaria (base aceptadora de protones), una cadena intermedia de unos 6 a 9 Amstrongs, y un anillo insaturado (aromático), generalmente bencénico. La cadena intermedia une la amina básica con el anillo aromático, y presenta un enlace tipo éster (-CO-) o amida (-CNH-) (fig 22)

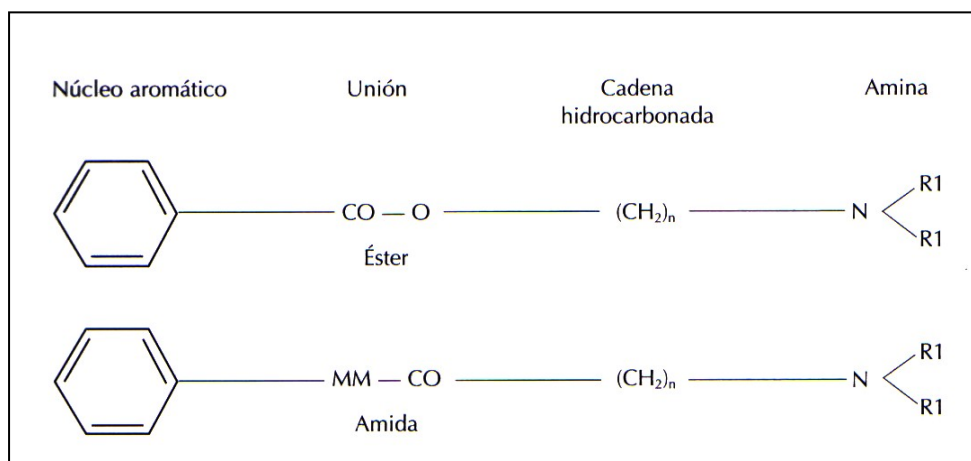


Figura 22. estructura de un amino-éster y un amino-amida (196).

El anillo aromático de la molécula condiciona sus propiedades lipofílicas, mientras que la amina terciaria le proporciona su carácter hidrofílico (197).

El alargamiento y ramificación de la cadena intermedia aumenta la potencia anestésica, mientras que la presencia de un grupo éster o amida determina el metabolismo de estos fármacos: los de unión éster son fácilmente hidrolizados en el plasma por las colinesterasas; los de unión amida son catabolizados por los microsomas hepáticos.

Los anestésicos locales son moléculas pequeñas, con un peso molecular entre los 280 y los 288 Daltons. Aumentando el tamaño de la molécula se aumenta la potencia y la duración de acción, pero también su toxicidad. Existe una relación directa entre potencia, duración del efecto, carácter lipofílico, tamaño molecular y toxicidad. Para Mather y Cousins, la clorprocaína sería el menos tóxico, seguida de procaína, prilocaína, lidocaína, mepivacaína, etidocaína, bupivacaína, tetracaína y dibucaína, siendo la cocaína el más tóxico de los anestésicos locales. La ropivacaína y levobupivacaína, los dos anestésicos locales amida más recientes, son los de menor toxicidad (198,199,200).

#### I.4.1.2. Mecanismo de acción

Los anestésicos locales actúan bloqueando de manera selectiva la generación y propagación del potencial de acción a través de una membrana excitable, en especial de las fibras nerviosas (201). Por vía sistémica pueden afectar la función del músculo cardíaco, esquelético y liso, la transmisión nerviosa en el SNC y el sistema de conducción del corazón.

El potencial de acción es una variación transitoria y cíclica del potencial de membrana. Los cambios de potencial son capaces de inducir una apertura progresiva de los canales de sodio situados en la membrana celular que se

encuentran en reposo, permitiendo así el paso de los iones de sodio desde el exterior hacia el interior de la célula, siguiendo el gradiente de concentración. La rápida entrada de los iones de sodio despolariza la membrana durante esta fase ascendente del potencial de acción o de activación.

Mientras la membrana se encuentra completamente despolarizada, tiene lugar una modificación estructural del canal de sodio que lo hace impermeable. Durante esta fase de inactivación, la corriente de sodio se ve interrumpida y el aumento de la permeabilidad al potasio permite una salida masiva de este ión. La repolarización se produce cuando el número de iones de potasio que salen de la neurona iguala al número de iones de sodio que habían entrado.

Los anestésicos locales descienden el número de potenciales de acción por tiempo, y disminuyen las velocidades de despolarización y conducción nerviosa, prolongando el periodo refractario; la inhibición de la conductancia al sodio llega a impedir por completo la despolarización de la membrana (202).

Actualmente se considera que los anestésicos locales ejercen su acción a nivel de la membrana neuronal ocupando de manera específica un sitio concreto – receptor- del canal de sodio (203). La mayoría de los anestésicos locales actúan bloqueando los receptores internos de los canales de sodio y expandiendo la membrana celular (lo que cerraría los canales por compresión) (204) (figura 23).

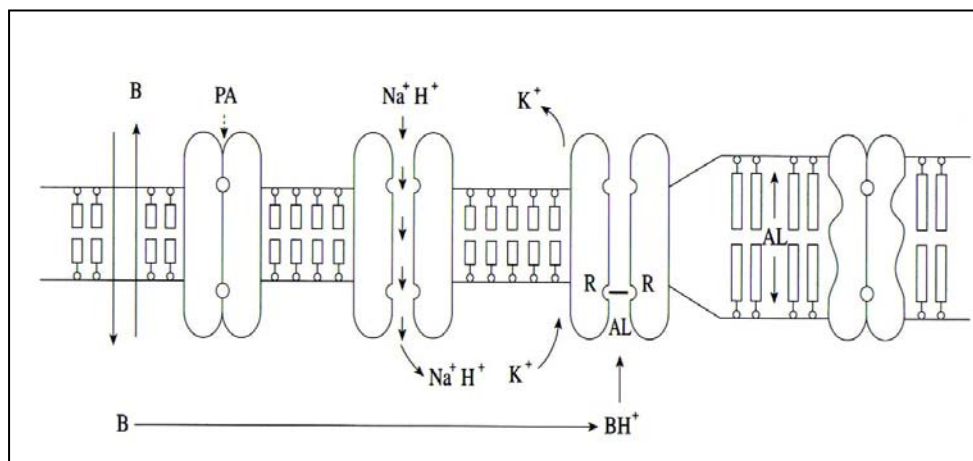


Figura 23. Los compuestos apolares (B) acceden al interior de la célula nerviosa a través de la membrana. Los potenciales de acción (PA) producen la apertura de los canales de sodio (Na+) en el interior de la célula. Los compuestos apolares (B) pasan a la forma catiónica (BH+) que ocupa los receptores internos (R) y bloquea la conductancia al sodio. El bloqueo de los receptores y la expansión de la membrana por los anestésicos locales impide la propagación del potencial del acción. K+=potasio. (205).



Los anestésicos locales en solución existen en dos formas: básica, no ionizada (B) y ácida, catiónica, ionizada (BH<sup>+</sup>). La proporción entre estas formas depende de la constante de disociación Ka del ácido conjugado y de la concentración local de iones Hidrógeno. A un pH específico para cada anestésico local resulta que la concentración de B es igual a la de BH<sup>+</sup>. Este pH se denomina pKa. La relación se puede expresar  $pKa = pH - \log (B)/(BH^+)$ . A un pH de 7,40 el porcentaje de BH<sup>+</sup> será mayor cuanto mayor sea el pKa.

La difusión de un anestésico local es pasiva. Para poder actuar, los anestésicos deben ponerse en contacto con el axón y para ello deben atravesar el epineuro, perineuro y endoneuro del nervio periférico, así como la capa de mielina de las fibras mielinizadas (206). La forma básica B, liposoluble, difunde fácilmente a través de las estructuras perineurales y membrana axonal; una vez dentro de la célula, se protoniza y es la forma ionizada la que ocupa los receptores internos.

Existe una concentración que es llamada concentración mínima inhibitoria (Cm), que es la necesaria para bloquear la conducción de un impulso nervioso a lo largo de una fibra nerviosa dentro de un periodo determinado. La Cm es diferente para cada anestésico y permite diferenciarlos según potencia. Varios factores pueden condicionar la Cm: el tamaño de la fibra (mayor Cm para fibras más gruesas), el pH (menor Cm a mayor pH), concentración de calcio (mayor Cm a mayor concentración de calcio) y frecuencia de estimulación del nervio (menor Cm a mayor frecuencia).

El calibre de las fibras nerviosas varía según tengan o no vaina de mielina. Las fibras amielínicas (fibras tipo C) tienen el axón directamente en contacto con el medio extracelular y la conducción del impulso obedece a la ley del todo o nada. Para las fibras con vaina de mielina (fibras A y B) sucede lo contrario, y la conducción depende de la vaina de mielina que juega un papel aislante. De hecho, en ellas la conducción se propaga a través del axoplasma y salta de un nódulo de Ranvier a otro de la vaina sólo en las zonas donde la membrana axonal no está recubierta de mielina. El efecto de este *modo de conducción saltatoria* aumenta la velocidad de la transmisión. Los canales de sodio en las fibras mielínicas se localizan en los nódulos de Ranvier, y en las amielínicas se distribuyen a lo largo de toda la membrana axonal. Para un determinado anestésico, la Cm se correlaciona con el grosor de cada fibra y ésta es la razón para que cuando se administra anestésico cerca de un nervio mixto (motor, sensitivo y autonómico) se obtenga bloqueo diferencial sensitivo-motor. El ejemplo clásico es la bupivacaína, que utilizada a bajas concentraciones (menos de 0,25%) lo produce, mientras que a concentraciones del 0,5% pierde esta característica. Se debe a que, por su alto pKa, pocas moléculas en forma no iónica (B) están disponibles para atravesar las gruesas membranas lipídicas de las fibras

mielinizadas, mientras que es suficiente para atravesar la membrana de las fibras amielínicas.

Teniendo en cuenta las características de las fibras nerviosas, se bloquearán primero las fibras orto y parasimpáticas (vasodilatación), las de la conducción nociceptiva (analgesia), las propioceptivas, las de la sensibilidad táctil y de presión (anestesia) y, finalmente, las fibras motoras (bloqueo motor). La reversión del bloqueo se producirá en orden inverso.

#### **I.4.1.3. Características de los anestésicos locales**

Las principales características que definen a los anestésicos locales son:

-Potencia anestésica: determinada principalmente por la lipofilia de la molécula, ya que para ejercer su acción farmacológica, los anestésicos deben atravesar la membrana nerviosa constituida en un 90% por lípidos. Existe una correlación entre coeficiente de liposolubilidad del anestésico local y su potencia anestésica.

-Duración de acción: depende de la liposolubilidad, afinidad por las proteínas y metabolismo del fármaco. En la práctica clínica, otro factor que influye en la duración es la capacidad vasodilatadora del anestésico.

-Velocidad de instauración (latencia): no está ligada a la potencia del anestésico, sino que parece depender de su liposolubilidad y pKa, es decir, del pH en el cual el 50% de las moléculas están de forma ionizada y el 50% en forma no ionizada (204). Cuanto más elevado es el pKa, mayor es el tiempo de latencia. Por otro lado, la disminución del pH tisular puede alargar el tiempo de latencia, al limitar la formación de base libre; en cambio, la carbonatación de una solución de anestésico acorta su tiempo de latencia.

El fenómeno de la taquifilaxia, que se caracteriza por una disminución de la eficacia de un anestésico con la repetición de sus inyecciones, podría deberse a una acidificación progresiva del lugar de inyección, y se instaura más rápidamente con los anestésicos de débil pKa.

Las características farmacocinéticas y clínicas de los principales anestésicos locales pueden verse en la tabla 10.

Unión	Genérico	Peso molecular*	pK (25°C)	Unión a proteínas (%)	Dosis máx (mg)**	Duración del efecto (min)	Vida media plasmática (h)	Aplicación
<b>DURACIÓN CORTA</b>								
E	Procaína	236	8,9	58	500	30-90	0,14	Infiltración
<b>DURACIÓN INTERMEDIA</b>								
A	Lidocaína	234	7,9	64	400	60-180	1,6	Infiltración, tópica, nervios periféricos, intradural, epidural.
A	Prilocaina	220	7,9	55	600	60-180	1,6	Infiltración, epidural.
A	Mepivacaína	246	7,6	78	400	60-180	1,9	Infiltración, nervios periféricos, intradural, epidural
A	Ropivacaína	274	8,1	95	250	120-500	1,8	Infiltración nervios periféricos, epidural
A	Bupivacaína, Levobupivacaína	288	8,1	96	150	120-600	2,7	Infiltración, nervios periféricos, intradural, epidural.
A	Etidocaína	276	7,7	94	300	120-600	2,7	Nervios periféricos, intradural, epidural
<b>DURACIÓN LARGA</b>								
E	Tetracaína	264	8,5	76	100	120-600		Infiltración, tópica.

Tabla 10. Farmacocinética de los principales anestésicos locales(196). E=éster; A= amida;

\*= el peso molecular (en Dalton) está referido al anestésico base. \*\*= sin vasoconstrictor .

## 1.4.2. Levobupivacaína

### 1.4.2.1. Estructura

Levobupivacaína es un anestésico local de tipo amida de acción prolongada. Corresponde al enantiómero S(-) de la bupivacaína (207). Desde una perspectiva farmacológica, el uso de un esteroisómero puro es preferible a una mezcla racémica, porque los 2 isómeros del mismo anestésico local tienen idénticas propiedades fisico-químicas, pero distintos efectos farmacológicos (capacidad de bloqueo nervioso) y toxicológicos. Como norma general la forma S es menos tóxica. El objetivo principal en el desarrollo de levobupivacaína fue producir un agente con un riesgo más bajo de toxicidad, pero eficazmente igual a la bupivacaína.

Denominación química	(S)-1-butil-2,6-pipecoloxilidina
Composición cuantitativa	H 9.71% C 74.95% N 9.71% O 5.54%
Fórmula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O
Peso molecular	288,44
Código del Chemical Abstracts	27262-47-1

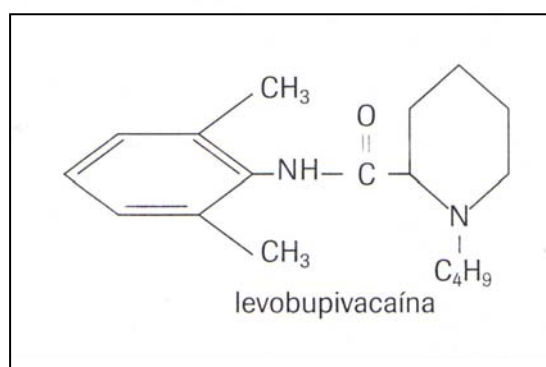


Figura 24. Estructura química de Levobupivacaína (208).

El enantiómero S(-) de la bupivacaína está disponible comercialmente como clorhidrato de levobupivacaína (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O.HCl) (Fig. 24), con peso molecular 324,9 y pKa (8,09), similar a bupivacaína racémica.

#### I.4.2.2. Farmacodinámica

##### I.4.2.2.1. Potencia anestésica.

La potencia del bloqueo nervioso de levobupivacaína es similar a la de bupivacaína y el enantiómero R(+) de bupivacaína (dexbupivacaína) *in vitro* (209).

*In vivo*, el inicio y la duración del bloqueo sensorial y motor fueron similares con levobupivacaína y bupivacaína, y los agentes fueron equipotentes en modelos animales (200-203). Algunos estudios en animales detectaron una duración más larga de la anestesia y/o mayor potencia con levobupivacaína que con dexbupivacaína o bupivacaína (212,213).

Estudios en humanos confirman que levobupivacaína tiene una potencia similar a bupivacaína (214). La Concentración Local Mínima Analgésica (MLAC) fue del 0,083% para levobupivacaína epidural 20 ml y del 0,081% para bupivacaína 20 ml en mujeres en la primera etapa del parto (215). La duración de la analgesia fue significativamente más prolongada con levobupivacaína que con dexbupivacaína

en concentraciones entre 0,016% al 0,125%, pero no por encima o por debajo de esas concentraciones (216).

#### I.4.2.2.2. Vasoactividad.

La vasoactividad de los enantiómeros *levo* y *dextro* de bupivacaína es diferente (216), y se ha indicado que los mayores efectos vasoconstrictores de levobupivacaína podrían explicar su más prolongada duración del bloqueo sensorial y riesgo más bajo de toxicidad en el SNC que bupivacaína (210).

Los anestésicos locales que producen vasoconstricción en algunos lechos vasculares también pueden reducir el flujo sanguíneo y útero-placentario, lo cual podría afectar potencialmente y de manera adversa al feto. La administración de levobupivacaína a ovejas al término del embarazo no afectó adversamente al flujo uterino ni a la presión intra-amniótica, y los efectos con levobupivacaína fueron similares a los experimentados con bupivacaína y ropivacaína (217).

#### I.4.2.2.3. Efectos cardiovasculares.

Hallazgos *in vitro*, que indican un riesgo más bajo de cardiotoxicidad con levobupivacaína comparada con dexbupivacaína y bupivacaína (218), han incluido potencia más baja en:

El bloqueo de los canales de sodio en estado inactivado.

Bloqueo de los canales de potasio cardíacos.

Reducción de la tasa máxima de despolarización.

Prolongación de la conducción auriculoventricular.

Prolongación de la duración del intervalo QRS.

En la mayoría de estudios que incluyeron ropivacaína, los efectos cardíacos *in vitro* de levobupivacaína fueron en gran medida similares a los de ropivacaína (219).

Levobupivacaína ha sido consistentemente menos tóxica que bupivacaína en modelos animales. La dosis letal de levobupivacaína fue 1,3 a 1,6 veces más alta que la de bupivacaína en la mayoría de estudios animales, lo que aportó evidencia de apoyo a la ventaja de seguridad sobre bupivacaína.

Levobupivacaína y ropivacaína tuvieron en general efectos cardiovasculares similares en estudios en animales, aunque se observó una mayor prolongación del QRS y riesgo arritmogénico con algunas concentraciones de levobupivacaína, pero sin diferencia en las tasas de mortalidad. Sin embargo, en estos estudios no compararon la cardiotoxicidad en dosis anestésicas equipotentes establecidas.

En cerdos anestesiados, la dosis letal y la dosis para producir una prolongación de 40 mseg del QRS fueron similares con levobupivacaína y con

ropivacaína, siendo más altas que las de bupivacaína (220). A diferencia de levobupivacaína, ropivacaína no produjo prolongación del QRS mayor de 60 mseg con las dosis en estudio. En estudios animales (221), levobupivacaína indujo menos arritmias ventriculares y menos graves que bupivacaína .

En voluntarios humanos (222), levobupivacaína por vía intravenosa (dosis media de 56 mg) produjo menos efectos inotrópicos negativos que bupivacaína (dosis media de 48 mg). En otro estudio (223) en administración intravenosa en voluntarios, en pacientes que recibieron más de 75mg el incremento máximo medio en el intervalo QT<sub>c</sub> (primer indicador del potencial arritmógeno) fue significativamente menor con levobupivacaína (3 mseg) que con bupivacaína (24 mseg).

#### I.4.2.2.4. Toxicidad en el SNC.

Se ha comunicado un riesgo más bajo de toxicidad en el SNC con levobupivacaína respecto a dexbupivacaína y bupivacaína, con menos propensión para producir apnea y dosis convulsivas más altas en estudios en animales : la dosis media a la que aparecieron convulsiones fue 103 mg para levobupivacaína frente 85 mg para bupivacaína (221).

En voluntarios humanos, el 64% de los que recibieron bupivacaína intravenosa (dosis media de 65,5mg) comparados con el 36% de aquellos que recibieron levobupivacaína (67,7mg) experimentaron alteraciones del sistema nervioso central o periférico (223) . En voluntarios, levobupivacaína intravenosa 40 mg produjo menos cambios indicativos de depresión en el sistema nervioso central sobre el EEG que bupivacaína 40 mg. La magnitud del efecto y el área afectada fue menor con levobupivacaína (224).

Podemos afirmar que con los estudios en animales y en humanos se demuestra que levobupivacaína es consistentemente menos tóxica que bupivacaína.

#### **I.4.2.3. Farmacocinética**

Las concentraciones plasmáticas de levobupivacaína dependen de la dosis y de la vía de administración. La absorción de levobupivacaína del sitio de administración viene determinada por la vascularización del tejido.

Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) en pacientes fueron de 0,58 a 1,02 mg/L tras la administración epidural de 75 a 100 mg, con tiempo hasta la C<sub>máx</sub> de 0,37h (225,226). Después del bloqueo del plexo braquial con 1 y 2 mg/kg las C<sub>máx</sub> fueron de 0,47 y 0,96 mg/L, con tiempo hasta la C<sub>máx</sub> de 0,5h y 0,71h respectivamente (227). La vida media de eliminación después de la

administración intravenosa de 40 mg en voluntarios fue de 1,3 horas y el volumen de distribución fue de 67 l (227). Levobupivacaína tiene una alta unión a proteínas (> 97%) en plasma humano *in vitro* en concentraciones entre 0,1 a 1µg/ml. El fármaco se metaboliza extensamente por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente por los isómeros CYP1A2 y CYP3A4. Por esto, es probable que la insuficiencia hepática tenga un efecto significativo en la eliminación del fármaco (227). El principal metabolito de levobupivacaína (3-hidroxi-levobupivacaína) se transforma a conjugados de ácido glucurónico y éster sulfato que se eliminan por la orina. Estos metabolitos se pueden acumular en pacientes con insuficiencia renal (227). En voluntarios, después de la administración intravenosa de una dosis única, se mostró una excreción del 71% por la orina y del 24% por las heces dentro de las 48h (227).

Levobupivacaína cruza la placenta (207). La relación de la concentración farmacológica vena umbilical/vena materna en el momento del parto fue de 0,3 en mujeres sometidas a operación cesárea que recibieron 30ml de levobupivacaína 0,5% por vía epidural. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de fármaco encontrados en sangre y tejidos fetales entre levobupivacaína, ropivacaína y bupivacaína. La transferencia placentaria de levobupivacaína no se ha asociado a efectos adversos significativos en el feto (217,228).

Se ha propuesto que las diferencias farmacocinéticas entre los enantiómeros de bupivacaína pueden, en parte, explicar las diferencias en sus perfiles de toxicidad; levobupivacaína presenta una tasa de eliminación no unida más alta, una semivida de eliminación más corta, un volumen de distribución más pequeño y una menor afinidad por los tejidos cerebrales y miocardio que dexbupivacaína (229). Levobupivacaína no sufre racemización *in vivo* (227).

#### **I.4.2.4. Uso terapéutico**

##### I.4.2.4.1. Anestesia quirúrgica.

El uso de levobupivacaína en anestesia quirúrgica se ha investigado en ensayos clínicos. Levobupivacaína es de acción prolongada, con un inicio de acción que depende de la vía de administración.

Los estudios disponibles sugieren un tiempo de inicio para el bloqueo sensorial de 5 a 15 min a partir de la inyección epidural de levobupivacaína, y un tiempo similar de inicio para la bupivacaína (226,230,231). El inicio del bloqueo motor fue más lento ( $\leq 29$  min) que el bloqueo sensorial.

Los efectos anestésicos y analgésicos de levobupivacaína fueron en gran medida similares a los de bupivacaína con las mismas dosis en los estudios

comparativos, tales como los de bloqueo epidural (226,230,231), intradural (232), de nervio periférico (233), infiltración local (234) y administración peribulbar (235).

Se logró un bloqueo sensorial y motor adecuado para la cirugía en  $\geq 90\%$  de los pacientes adultos que recibieron levobupivacaína con una técnica anestésica satisfactoria. Sólo el 14% de los que recibieron levobupivacaína epidural, frente al 71% de los que recibieron bupivacaína ( $p < 0,001$ ) tuvieron bloqueo motor detectable en las extremidades inferiores dentro de los 30 min, pero  $\geq 89\%$  de los pacientes de los dos grupos tuvieron finalmente cierto bloqueo motor (230). En su administración intratecal, el 95% de los pacientes presentó un bloqueo motor total (232). La dosis total requerida fue similar con levobupivacaína y con bupivacaína.

La duración de acción es dosis dependiente y varía según la técnica anestésica. La duración del bloqueo sensorial tuvo tendencia a ser más prolongada con levobupivacaína que con bupivacaína. Después de la administración epidural, la duración del bloqueo sensorial con levobupivacaína fue de 8 a 9 horas con el 0,75% (112,5 a 202,5 mg); de 7,5 horas con el 0,5% (150mg) y de 6 horas con el 0,5% (75mg), y fue de 32 a 45 min más larga que con la misma dosis de bupivacaína (226,230). La duración del bloqueo sensorial después de levobupivacaína intratecal 15 mg fue de 6,5h (232). Con el bloqueo nervioso periférico, la duración del bloqueo sensorial fue 17 horas con levobupivacaína 0,5% (2mg/kg) y de 15 h con bupivacaína 0,5% (2mg/kg) (233). La duración del bloqueo motor tras su administración epidural e intradural fue más breve que la del bloqueo sensitivo (de 3 a 6 h), y no hubo diferencias en la duración de este bloqueo motor entre levobupivacaína y bupivacaína. La duración del bloqueo motor fue similar a la del bloqueo sensorial tras su administración para bloqueo nervioso periférico (233).

#### I.4.2.4.2. Tratamiento del dolor.

En dos estudios aleatorizados en mujeres parturientas (231, 236), la analgesia obtenida con levobupivacaína epidural lumbar fue en general similar a la observada con bupivacaína. En un estudio, después de administrar 10 ml de levobupivacaína 0,25% (25mg), la mediana del tiempo de inicio para el alivio total del dolor fue de 12min y la duración del alivio 50 min aproximadamente para ambos fármacos (236). Entre los fármacos se observó una diferencia significativa en el número de pacientes que solicitaron una segunda inyección para obtener un alivio adecuado del dolor (20 de 68 de las que recibieron levobupivacaína frente a 10 de 69 de las que recibieron bupivacaína). Sin embargo, esto pudo haber guardado relación con el mayor grado de dilatación cervical y con el número más alto de mujeres en el grupo de levobupivacaína en quienes se indujo el parto. En otro estudio, las mujeres recibieron de 10 a 15 ml de levobupivacaína o



bupivacaína 0,25% (25 A 37,5 mg) para lograr un bloqueo sensorial y estar libres de dolor (231). Luego se inició una infusión epidural continua de 15mg/h (12ml/h de una solución al 0,125%) del fármaco en estudio. Las pacientes podían recibir hasta 4 dosis máximas del fármaco en estudio. Con este régimen, el 43% de la fase inicial del parto estuvo libre de dolor en ambos grupos. La dosis media (levobupivacaína 28mg/h y bupivacaína 27mg/h) y el número de pacientes que requirieron dosis máximas (87% frente al 81%) fueron similares entre los grupos.

La extensión del bloqueo sensorial fue similar con levobupivacaína y bupivacaína en ambos estudios (231,236). En un estudio, el bloqueo motor fue similar entre los grupos (236), pero en el otro (231)hubo una tendencia a un menor bloqueo motor con levobupivacaína.

Se logró un alivio eficaz del dolor postoperatorio mediante la combinación de levobupivacaína epidural 0,125%(7,5mg/h) con clonidina (237), levobupivacaína 0,125% (10mg/h) con morfina (238) o levobupivacaína 0,125% (5mg/h) con fentanilo (239) o mediante el uso de dosis más altas de levobupivacaína 0,25% (15mg/h) (240). El tiempo para la primera petición de analgesia de rescate fueron de 10 a 17 h. Los regímenes combinados fueron más eficaces que cualquiera de los agentes por separado. En pacientes pediátricos, el bloqueo de nervio ilioinguinal/iliohipogástrico con levobupivacaína 0,5% (1,25mg/kg por lado operado) al término de la cirugía proporcionó un mejor alivio del dolor que el placebo (241).

#### **1.4.2.5. Tolerabilidad**

Los perfiles de tolerabilidad de levobupivacaína y bupivacaína fueron muy similares en los ensayos clínicos. La incidencia de acontecimientos adversos con levobupivacaína fue similar a la observada con bupivacaína en estudios comparativos (227). Los acontecimientos adversos más frecuentes asociados a la anestesia con levobupivacaína en 1.141 pacientes en ensayos de fase II/III fueron: hipotensión (31%), náuseas (21%), dolor postoperatorio (18%), fiebre (17%), vómitos (14%), anemia (12%), prurito (9%), dolor (8%), cefalea (7%), estreñimiento (7%), vértigo (6%) y sufrimiento fetal (5%) (227).

##### 1.4.2.5.1. Efectos cardiovasculares.

Levobupivacaína y bupivacaína ejercieron generalmente efectos similares en la presión arterial y frecuencia cardíaca (230, 233,236,241). La incidencia de hipotensión fue del 12% al 32% con levobupivacaína y del 7% al 32% con bupivacaína (226,230,236). En los ensayos clínicos no se presentaron anomalías en el ECG clínicamente significativas (226,230,233,235). Aunque

no se comunicaron acontecimientos cardiacos serios en los ensayos clínicos con levobupivacaína, la depresión miocárdica, que se ha observado con otros anestésicos locales tipo amida, podría ocurrir teóricamente con este fármaco. El fabricante de levobupivacaína describe como posible cardiotoxicidad una disminución del gasto cardiaco, hipotensión y cambios en el ECG indicativos de bloqueo cardiaco, bradicardia o taquiarritmia ventricular que pueden llevar a paro cardiaco (208).

#### I.4.2.5.2. Acontecimientos neurológicos.

No hubo acontecimientos adversos serios en el SNC ocasionados por levobupivacaína en las dosis utilizadas; un pequeño número de pacientes comunicó hipoestesia o parestesia transitorias, si bien estos efectos pudieron haber estado relacionados con la cirugía (230, 233).

Puede ocurrir toxicidad en el SNC con los anestésicos locales de tipo amida, que se manifiesta como entumecimiento lingual, mareos, vértigo, visión borrosa y espasmos musculares que pueden llevar a somnolencia, convulsiones, pérdida del conocimiento y paro respiratorio (208).

#### I.4.2.5.3. Acontecimientos oculares.

Tras anestesia peribulbar en pacientes sometidos a cirugía oftálmica se comunicó diplopía persistente el día posterior a la cirugía en el 40% de los pacientes que recibieron levobupivacaína 0,75% y el 52% de los que recibieron bupivacaína 0,75% (37,5 mg más dosis ascendentes hasta 112,5mg)(235). La dosis demasiado alta de anestésico pudo inducir una incidencia alta de diplopía.

#### I.4.2.5.4. Administración intravascular no intencional.

Uno de los factores limitantes del uso de bupivacaína es la toxicidad cardiovascular y/o en el SNC mortal comunicada tras la administración intravascular no intencionada (242).

No se observó toxicidad significativa en el SNC o cardiotoxicidad en una paciente sometida a anestesia epidural que recibió tratamiento rápido después de una inyección intravascular no intencionada de levobupivacaína 0,75% (243).

#### I.4.2.5.5. Resultado fetal.

Levobupivacaína cruza la placenta. La transferencia placentaria de levobupivacaína y ropivacaína no se ha asociado a efectos adversos significativos en el feto, y el resultado fetal no difiere de manera significativa del observado tras haber administrado bupivacaína (228, 231,236).

#### **I.4.2.6. Posología y administración**

Levobupivacaína está indicada para varios tipos de anestesia quirúrgica y para tratamiento del dolor. Aunque se aportan directrices de dosificación, los factores tales como el peso del paciente y el estado físico deben considerarse para todos los casos ( reducir las dosis en pacientes con bajo peso corporal, debilitados, frágiles, ancianos o pacientes gravemente enfermos). Levobupivacaína debe utilizarse con precaución en pacientes con afectación de la función cardiovascular. Cuando se utiliza levobupivacaína para la analgesia postoperatoria, la dosis del anestésico utilizada durante la cirugía debe tenerse en cuenta.

##### I.4.2.6.1.Indicaciones y dosificación.

Levobupivacaína está indicada para administración epidural, intratecal, peribulbar, bloqueo nervioso periférico e infiltración local para anestesia quirúrgica en adultos. Asimismo, sus indicaciones incluyen el uso epidural en el tratamiento del dolor, tales como el parto y dolor postoperatorio en adultos. En pacientes pediátricos, levobupivacaína está indicada para bloqueo de nervio ilioinguinal/iliohipogástrico (208). En la tabla 11 podemos ver las directrices de dosificación.

Deben utilizarse las dosis y concentración más bajas posibles para obtener el efecto deseado. Normalmente se requieren dosis más bajas para la analgesia, mientras que para una anestesia más profunda y prolongada con bloqueo motor denso son necesarias dosis más altas. En adultos, la dosis única máxima recomendada para anestesia quirúrgica (excepto para administración intratecal) es generalmente de 150 mg. Se pueden requerir dosis adicionales en un procedimiento prolongado. La dosis máxima recomendada en un periodo de 24h es 400 mg. La dosis única máxima para administración intratecal es de 15mg (198).

La concentración utilizada para la operación cesárea no debe exceder del 0,5% . La dosis máxima recomendada es 150 mg. La dosis máxima recomendada para la analgesia durante el parto es una infusión al 0,125% de 12,5 mg/h o a inyecciones epidurales de 0,25% hasta 25mg a intervalos de  $\geq 15$  min (208).

Para el tratamiento del dolor postoperatorio en adultos, la dosis no debe exceder de 18,75 mg/h. Levobupivacaína puede utilizarse en combinación con otros analgésicos, tales como opiodes, para el tratamiento del dolor postoperatorio.

La dosis máxima para pacientes pediátricos bajo bloqueo ilioinguinal/iliohipogástrico es generalmente de 1,25mg/kg/lado. No se ha establecido la seguridad y eficacia de levobupivacaína en niños para otras indicaciones.

TABLA DE DOSIS	CONCENTRACIÓN (mg/ml) <sup>1</sup>	DOSIS	BLOQUEO MOTOR
<b>Anestesia quirúrgica</b>			
Bolo epidural (lento) para cirugía <sup>2</sup>	5 - 7,5	10 - 20 ml (50 - 150 mg)	Moderado a completo
Adultos	5	15 - 30 ml (75 - 150 mg)	Moderado a completo
Inyección epidural lenta para cesárea <sup>3</sup>			
Intratecal	5	3 ml (15 mg)	Moderado a completo
Nervio periférico	2,5 - 5	1 - 40 ml (máx. 150 mg)	Moderado a completo
Bloqueo ilioinguinal /iliohipogástrico en niños < 12 años	2,5 - 5	0,25 - 0,5 ml/kg (1,25 - 2,5 mg/kg)	No aplicable
Oftálmica (bloqueo peribulbar)	7,5	5 - 15 ml (37,5 - 112,5 mg)	Moderado a completo
Infiltración local Adultos	2,5	1 - 60 ml (máx. 150 mg)	No aplicable
<b>Tratamiento del dolor<sup>4</sup></b>			
Analgesia en parto (bolo epidural <sup>5</sup> )	2,5	6 - 10 ml (15 - 25 mg)	Mínimo a moderado
Analgesia en parto (infusión epidural)	1,25 <sup>6</sup>	4 - 10 ml/h (5 - 12,5 mg/h)	Mínimo a moderado
Dolor postoperatorio	1,25 <sup>6</sup> 2,5	10 - 15 ml/h (12,5 - 18,75 mg/h) 5 - 7,5 ml/h (12,5 - 18,75 mg/h)	Mínimo a moderado Mínimo a moderado

Tabla 11. Directrices de dosificación de levobupivacaína (208).

1. Levobupivacaína está disponible en soluciones de 2,5, 5 y 7,5 mg/ml.

2. Administrar en  $\geq 5$  min.

3. Administrado durante 15-20 min.

4. En los casos en que levobupivacaína se combine con otros agentes (opiáceos) la dosis debe ser reducida y es preferible utilizar una concentración menor (como 1,25mg/ml).

5. El intervalo mínimo recomendado entre las inyecciones intermitentes es de 15 min.

6. Las diluciones de las soluciones de levobupivacaína deben ser realizadas con suero fisiológico 0,9% empleando técnicas asépticas.

#### I.4.2.6.2. Precauciones y contraindicaciones.

Las contraindicaciones de levobupivacaína son (208):

-La solución de levobupivacaína 0,75% está contraindicada para uso obstétrico, debido al elevado riesgo de cardiotoxicidad basado en la experiencia con bupivacaína. No se han realizado estudios con levobupivacaína 0,75% en pacientes obstétricas.

- Uso para bloqueo paracervical en obstetricia.

-Uso para anestesia regional endovenosa (bloqueo de Bier).

-Hipersensibilidad conocida a levobupivacaína o a cualquier anestésico local de tipo amida.

-Uso en pacientes con hipotensión grave (shock cardiogénico o hipovolémico).

Como ocurre con todos los anestésicos locales de acción prolongada, levobupivacaína puede producir hipotensión, bradicardia y posiblemente paro cardiaco. Levobupivacaína debe emplearse con precaución en pacientes con alteración de la función cardiovascular.

Para prevenir la inyección intravascular se debe realizar una cuidadosa aspiración antes y durante la inyección. Cuando han de inyectarse dosis grandes, como en el bloqueo epidural, se recomienda una dosis de prueba con un anestésico local de acción rápida (lidocaína); un incremento en la frecuencia cardiaca indica que la dosis de prueba se ha administrado por vía intravascular y las señales de bloqueo espinal indican que se ha administrado por vía intratecal.

El uso en el embarazo temprano se recomienda sólo si los beneficios superan a los riesgos, por lo que no se debería usar sin una necesidad clara. Se requiere precaución con el uso de levobupivacaína en madres lactantes. Es probable que levobupivacaína pase a la leche materna, pero el riesgo de que a dosis terapéuticas afecte al niño es mínimo.

Levobupivacaína debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o reducción del flujo sanguíneo hepático (como alcohólicos o cirróticos), ya que el fármaco se metaboliza en el hígado. El metabolismo de levobupivacaína puede verse afectado por fármacos que son inhibidores o inductores de la CYP1A2 y CYP3A4 (como las metixantinas o el ketoconazol). Los efectos tóxicos de otros agentes anestésicos locales, antiarrítmicos con actividad anestésica local o antiarrítmicos de clase III pueden ser aditivos a los de levobupivacaína (208).

### ***1.4.3. Ropivacaína***

Ropivacaína es un nuevo anestésico local, foco de interés debido a la mayor seguridad a nivel cardiovascular comparada con bupivacaína. Entre otras ventajas se incluyen la posibilidad de provocar un bloqueo diferencial sensitivo-motor y un bajo potencial para la acumulación.

#### **1.4.3.1. Estructura**

Ropivacaína es anestésico local tipo amida de acción prolongada. Está relacionada químicamente con bupivacaína y mepivacaína, pero difiere en su estructura molecular (fig 25) y en que está constituida por un solo isómero, la S

ropivacaína (con una pureza del 99,5%). Fue el primer anestésico local tipo enantiómero levógiro (enantiómero S) puro.

Denominación química	(S)-N-(2,6-Dimetilfenil)-1-propil-2-piperidinocarboxamida.
Fórmula empírica	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O
Peso molecular	274,40
Código del Chemical Abstracts	84057-95-4

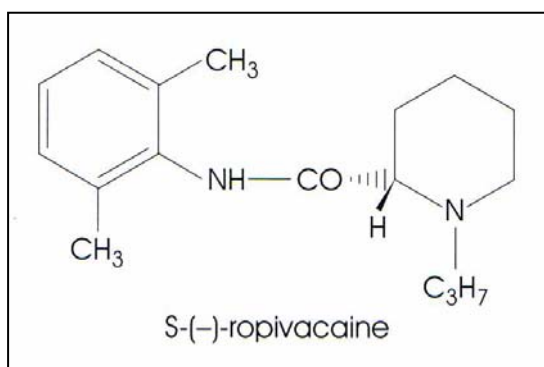


Figura 25. Estructura química de ropivacaína (244).

Posee menor liposolubilidad (potencia), similar unión a proteínas (duración) e idéntico pKa (latencia) que bupivacaína.

Está disponible comercialmente como clorhidrato de ropivacaína, con peso molecular 328,9 y pKa 8,1.

#### I.4.3.2. Farmacodinámica

La ropivacaína bloquea la conducción del impulso nervioso de forma reversible reduciendo la permeabilidad de la membrana de la célula nerviosa a los iones sodio.

Los estudios *in vitro* han demostrado que debido a su elevado pKa (8,1) y baja liposolubilidad, el fármaco bloquea preferentemente las fibras nerviosas responsables de la transmisión del dolor (fibras A $\delta$  y C) más que las fibras motoras (fibras A $\beta$ ). En nervio vago aislado de conejo, ropivacaína causó menos bloqueo de fibras motoras que bupivacaína (p=0,001), pero tuvo un efecto similar en fibras sensitivas (245).

El inicio y la duración de acción dependen del lugar de administración y de la dosis.

#### I.4.3.2.1.Efectos cardiovasculares y del SNC.

Ropivacaína parece ser menos cardiotoxica que iguales concentraciones de bupivacaína debido a su disociación más rápida de los canales de sodio cardiacos; ropivacaína es más cardiotoxica que lidocaína. En animales, ropivacaína causó menos prolongación del QRS que bupivacaína (220); la dosis letal de ropivacaína fue aproximadamente un 50% mayor que la de bupivacaína. En voluntarios sanos (246), ropivacaína tuvo menor efecto en la prolongación del QRS que bupivacaína (+2,4% *versus* +6 %,  $p < 0,05$ ).

La toxicidad en el SNC aparece con concentraciones plasmáticas menores que la cardiotoxicidad. En voluntarios humanos (246), ropivacaína tuvo un umbral para toxicidad del SNC más alto que bupivacaína (mareo, tinitus y adormecimiento de la lengua), tolerando concentraciones plasmáticas arteriales medias máximas de 0,56 y 0,3 mg/L, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

#### I.4.3.2.2. Vasoactividad

Ropivacaína posee un efecto vascular bifásico. La inyección intradérmica (0,1ml) de bajas concentraciones (0,063 a 0,5%) causan vasoconstricción en humanos, pero a una concentración mayor (1%) no la causan (247).

En estudios en animales y en humanos con ropivacaína no se encontró que provocara vasoconstricción uterina: no se encontraron cambios significativos en el flujo sanguíneo uterino ni flujo sanguíneo placentario (217, 248, 249).

#### I.4.3.2.3. Potencia

Dos estudios realizados en mujeres en trabajo de parto muestran que ropivacaína tiene una Concentración Local Mínima Analgésica mayor que bupivacaína. LA MLAC de ropivacaína fue 0,111% (250) y 0,156% (251) mientras que la de bupivacaína fue 0,067% (250) y 0,093% (251).

### **I.4.3.3. Farmacocinética**

La concentración plasmática depende de la dosis, la vía de administración y la vascularización del lugar de inyección. Sigue una cinética lineal y la  $C_{máx}$  es proporcional a la dosis. Tras la administración epidural de 20 a 28 ml de ropivacaína 0,5 o 0,75% en mujeres sometidas a cesárea, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) fue entre 1,1 y 1,6 mg/L (252,253). El fármaco experimentó una absorción sistémica tras la administración en bloqueo intercostal, perivascular subclavio, peribulbar y administración intra-articular y local. Sin embargo, considerando que solo una pequeña parte de ropivacaína no

está unida a proteínas, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  permanecieron por debajo del umbral para toxicidad del SNC independientemente de la vía de administración (246).

Ropivacaína se une a proteínas en un 90-94%, predominantemente a la alfa-1 glicoproteína ácida (252). Ropivacaína cruza la placenta tras su administración extradural (253). El grado de unión a las proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, lo que produce concentraciones plasmáticas totales menores en el feto que en la madre. La transferencia placentaria de ropivacaína no se ha asociado a efectos adversos significativos en el feto (217).

El aclaramiento plasmático y la vida media de eliminación de ropivacaína tras su administración epidural en mujeres embarazadas fue de 13,4 a 19,8 L/h y 5 a 7 h, respectivamente (252). La vida media de eliminación tras la administración intravenosa fue más corta (unas 2h), indicando que sufre una eliminación dependiente de la absorción.

Ropivacaína sufre metabolismo hepático extenso tras su administración endovenosa, con solo un 1% del fármaco eliminado sin alterar por la orina (254). El fármaco se metaboliza por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente por los isómeros CYP1A2 y CYP3A4, que forman el principal metabolito en orina (el 3-hidroxi-ropivacaína, que es el 37% de la dosis administrada) y los metabolitos menores, respectivamente. Los fármacos que inhiben estas isoenzimas pueden afectar potencialmente a la farmacocinética de ropivacaína. La fluvoxamina (inhibidora de la CYP1A2), incrementó las concentraciones plasmáticas totales de ropivacaína administrada vía endovenosa en un 16% y retrasó su eliminación; sin embargo el ketoconazol (inhibidor de CYP3A4) no alteró la farmacocinética de ropivacaína (255).

#### **I.4.3.4. Uso terapéutico**

A altas dosis produce anestesia para cirugía, mientras que a bajas dosis proporciona un bloqueo sensorial acompañado de un bloqueo motor limitado y no progresivo. Comparada con bupivacaína, ropivacaína produce menor grado de bloqueo motor y tiene mayor tendencia a bloquear fibras A delta y C, responsables de la sensación dolorosa.

##### I.4.3.4.1. Tratamiento del dolor.

Ropivacaína 0,2% vía epidural proporcionó analgesia adecuada para el inicio (10 a 18 ml) (256) y mantenimiento (4 a 10ml/h) (257,258) de analgesia del parto. Ropivacaína (0,075 a 0,25%) tuvo una eficacia similar a la obtenida con las mismas dosis de bupivacaína en el alivio del dolor del parto y bloqueo motor en estudios comparativos (259,260,261). Ropivacaína, como bupivacaína, no tuvo



efectos significativos en el estado del recién nacido (262). La administración conjunta con opioides, como fentanilo y sulfentanilo, proporcionó analgesia para el trabajo del parto y permitió usar una menor concentración del anestésico local. Con estas menores concentraciones, ropivacaína causó menos bloqueo motor que bupivacaína (263, 264).

Se han diseñado muchos estudios para evaluar la administración de infusión continua de ropivacaína vía epidural para el manejo del dolor postoperatorio después de cirugía abdominal y ortopédica. Ropivacaína 0,1, 0,2 y 0,3% administrada vía epidural lumbar a 10 ml/h durante 21h tras cirugía abdominal o traumatológica redujo los requerimientos de morfina comparado con el placebo (265). La incidencia de bloqueo motor aumentó con el incremento de la dosis. Los resultados de estudios comparativos sugieren que ropivacaína 0,2% vía epidural es más efectiva que morfina intravenosa (PCA) para el dolor postoperatorio (266). Igual que en la analgesia del parto, la combinación con opioides mejora la calidad de la analgesia postoperatoria (267), permite usar concentraciones más bajas y produce menor bloqueo motor.

La infiltración de la piel a lo largo de la línea de incisión preoperatoria o postoperatoria con 30 o 40 ml de ropivacaína 0,25 o 0,5% reduce de forma dosis dependiente el dolor postoperatorio tras herniorrafia; a mayor concentración (0,75%) fue tan efectiva como bupivacaína al 0,25% (268). Ropivacaína no requiere la adición de adrenalina para minimizar la absorción sistémica ni alargar la duración del bloqueo.

Ropivacaína epidural 0,2 y 0,25% (2 y 2,5mg/kg) proporciona analgesia postoperatoria efectiva administrada por vía caudal en niños sometidos a cirugía menor (269), y por vía lumbar en cirugía mayor (270). El bloqueo motor al despertar fue mínimo.

#### I.4.3.4.2. Anestesia quirúrgica.

Se han realizado muchos estudios que han evaluado la eficacia de ropivacaína para anestesia quirúrgica administrándola por vía epidural lumbar. En la realización de cesárea, la administración epidural lumbar de 20 o 30 ml de ropivacaína 0,5% proporcionó anestesia de calidad similar a la obtenida con bupivacaína 0,5%, sin afectar al estado del recién nacido (241, 271). Los fármacos tuvieron efectos comparables en bloqueo sensitivo, pero hubo una tendencia a menor duración del bloqueo motor con ropivacaína. Ropivacaína 0,75 a 1% por vía epidural lumbar proporcionó anestesia efectiva para la cirugía de miembro inferior (272) o genitourinaria (273), aunque los datos sugieren que pueden necesitarse dosis mayores de ropivacaína (0,75% y 1%) para proporcionar el mismo patrón de bloqueo sensorial y sensitivo que bupivacaína 0,5 y 0,75% en estos pacientes.

Ropivacaína se ha utilizado en bloqueos nerviosos periféricos, obteniéndose excelente anestesia y analgesia postoperatoria. En pacientes sometidos a cirugía de miembro superior, 30 a 40 ml de ropivacaína 0,5% produjeron un patrón de anestesia del plexo braquial equivalente al producido por bupivacaína 0,5% al ser administrado por abordaje perivascular subclavio (274), axilar (275) o interescalénico (276). Con ropivacaína, la instauración del bloqueo sensitivo tendió a ser más rápida y la duración del bloqueo motor más corta. Existe controversia respecto a si ropivacaína 0,75% proporciona beneficios adicionales respecto a ropivacaína 0,5% (275,277).

En bloqueo combinado de nervio ciático y femoral para cirugía de miembro inferior, 25 a 30 ml de ropivacaína 0,75% tuvo un tiempo de instauración del bloqueo sensitivo similar al de mepivacaína 2%, proporcionando analgesia postoperatoria de mayor duración (278). En bloqueo combinado de plexo lumbar y nervio ciático (279) y en el bloqueo tres en uno (femoral, femorocutáneo y obturador) (280), ropivacaína 0,5% tuvo una eficacia similar a la obtenida con bupivacaína 0,5%.

Ropivacaína puede ser usada de forma segura para anestesia regional endovenosa, e incluso su seguridad puede ser superior a la de otros anestésicos locales (como lidocaína), por producir analgesia de larga duración con menos efectos secundarios a nivel neurológico al retirar el torniquete (281). Hay que seguir estudiando este campo de aplicación porque aún no hay suficiente experiencia en este tipo de bloqueo.

La ropivacaína no está autorizada por la FDA para utilizarla como anestésico local por vía espinal, aunque se están realizando estudios actualmente. Al comparar ropivacaína intratecal para artroscopia de rodilla en cirugía ambulatoria, se observó que clínicamente 12mg de ropivacaína eran similares a 8 mg de bupivacaína si se medían sensibilidad y bloqueo motor (282). En otro estudio (283) se compararon 15mg de ropivacaína isobárica con 10mg de bupivacaína isobárica intratecal para la realización de resección transuretral de próstata. No se encontraron diferencias en el inicio, duración del bloqueo motor ni en la hemodinámica del paciente. Pero a las dosis administradas, ropivacaína fue menos potente, ya que en el 16% de los casos en que se administró ropivacaína el resultado fue inadecuado. La experiencia con ropivacaína intratecal es todavía limitada y las ventajas no son claras, por lo que actualmente no está recomendada para el bloqueo subaracnoideo (284).

Numerosos estudios realizados en los últimos años han demostrado la seguridad y la eficacia de la ropivacaína en los bloqueos peribulbares. En pacientes sometidos a cirugía ocular, 5-10 ml de ropivacaína 1% (sola o con lidocaína)

proporcionó una anestesia peribulbar similar a la obtenida con 5-10 ml de bupivacaína 0,5% (sola o con lidocaína) (285).

#### **I.4.3.5. Tolerabilidad**

Ropivacaína fue bien tolerada en ensayos clínicos, independientemente de la vía de administración.

##### I.4.3.5.1. Administración epidural.

En estudios de administración epidural de ropivacaína para cesárea (286), analgesia del parto (258,260) y analgesia postoperatoria (265,266), el efecto adverso más frecuente fue la hipotensión, pero esto probablemente se debió al bloqueo simpático (común para todos los anestésicos locales). Otros acontecimientos adversos en estos estudios incluyen náuseas, vómitos, parestesias, retención urinaria y bradicardia. La administración conjunta con opioides puede incrementar la incidencia de hipotensión, náuseas y prurito (267). El perfil de tolerabilidad de ropivacaína 0,75% fue similar al de bupivacaína 0,5% vía epidural para cesárea. En un meta-análisis que recoge datos de 6 ensayos clínicos (403 pacientes) en que se utiliza ropivacaína 0,25% para la analgesia del parto, encontraron que el perfil de ropivacaína no fue significativamente diferente al de bupivacaína 0,25%. Los efectos adversos incluyeron hipotensión (15% ropivacaína *versus* 9,5% bupivacaína), lenta progresión del parto (11 *versus* 12%), bradicardia fetal (18 *versus* 19%) e ictericia neonatal (9,5 *versus* 10%) (262).

Tras su administración en niños vía caudal (269) o epidural (270), ropivacaína ha sido bien tolerada.

##### I.4.3.5.2. Otras vías de administración.

El fármaco también es bien tolerado tras su administración en bloqueo plexo braquial (274), intratecal (286), bloqueo plexo lumbar y nervio ciático (279), infiltración local de la piel (268) y peribulbar (287). Tras anestesia peribulbar, se encontró que la incidencia postoperatoria de diplopia (26%), anestesia del cuero cabelludo (19%), dolor de cabeza (15%), mareo (15%) y náuseas (7%) fue similar a la de bupivacaína (287).

##### I.4.3.5.3. Toxicidad cardiovascular y neurológica.

La ropivacaína puede causar efectos tóxicos agudos después de dosis altas o si se elevan los niveles plasmáticos del fármaco muy rápidamente debido a una inyección intravascular accidental o sobredosis.

En una revisión de 6 casos de inyección intravascular accidental, solo un paciente convulsionó y ninguno presentó signos de cardiotoxicidad con dosis de 75 a 200 mg de ropivacaína (288). Se han comunicado otros casos de toxicidad neurológica después de administración intravascular accidental (289,290) la mayoría presentaron convulsiones, aunque otros presentaron síntomas menores como ansiedad y agitación. Se han comunicado casos de cardiotoxicidad por ropivacaína (fibrilación ventricular, parada cardiaca) con resucitación eficaz (291, 292).

#### I.4.3.5.4. Resultado fetal.

Ropivacaína no afectó de manera significativa el resultado fetal ni el modo del parto en estudios de analgesia para el trabajo del parto o cesárea (262).

#### **I.4.3.6. Posología y administración**

Ropivacaína está indicada para:

- Anestesia quirúrgica: bloqueo epidural para cirugía, incluyendo cesárea; bloqueo nervioso; infiltración local.
- Control del dolor agudo: analgesia postoperatoria y del trabajo del parto (infusión epidural continua o por bolus intermitentes); infiltración local.
- Control del dolor agudo en niños: bloqueo caudal; bloqueo nervio periférico.

Ropivacaína no está indicada para anestesia paracervical, bloqueo retrobulbar ni anestesia espinal (293).

Generalmente, se necesitan concentraciones y dosis más altas para anestesia que para analgesia. En la tabla 12 vemos las dosis recomendadas de ropivacaína en adultos (244). Deberá emplearse la dosis más pequeña requerida para producir un bloqueo eficaz. La experiencia del médico y el conocimiento del estado físico del paciente son importantes para decidir la dosis.

Se recomienda aspiración cuidadosa antes de inyectar ropivacaína (cuando proceda) para evitar inyección intravascular o aracnoidea. Se recomienda una dosis test (3-5 ml de lidocaína con epinefrina) antes de inducir bloqueo epidural completo para reducir al máximo la administración intravascular inadvertida. Las dosis se deben administrar de forma fraccionada siempre que sea posible, evitando la inyección rápida de un gran volumen de ropivacaína. El paciente debe ser observado de cerca y la administración debe pararse si aparecen signos de toxicidad.

Indicación y procedimiento	Concentración (%) <sup>1</sup>	Volumen	Dosis
<b>Analgesia en parto</b>			
Bolo epidural	0,2	10-20 ml	20-40 mg
Inyecciones intermitentes <sup>2</sup>	0,2	10-15 ml	20-30 mg
Infusión continua epidural	0,2	6-10 ml/h	12-20 mg/h
<b>Analgesia postoperatoria</b>			
Infusión continua epidural lumbar	0,2	6-14 ml/h	12-28 mg/h
Infusión continua epidural torácica	0,2	6-14 ml/h	12-28 mg/h
Bloqueo nervio menor e infiltración	0,2	1-100 ml	2-200 mg
<b>Anestesia quirúrgica</b>			
Epidural lumbar para cesárea <sup>3</sup>	0,75	15-20 ml	113-150 mg
Epidural lumbar para cirugía <sup>4</sup>	0,75	15-25 ml	113-188 mg
	1	15-20 ml	150-200 mg
Bloqueo nervio mayor (plexo braquial)	0,75	10-40 ml	75-300 mg
Bloqueo nervio menor e infiltración	0,75	1-30 ml	7,5-225 mg

Tabla 12. Dosis recomendadas de ropivacaína (244).

1. Ropivacaína está disponible en soluciones de 2 y 7,5 mg/ml.
2. El intervalo mínimo recomendado entre las inyecciones intermitentes es de 30min.
3. Administrado durante 15-20 min.
4. Administrar en  $\geq$  5min.

Para el tratamiento del dolor postoperatorio se mantiene una infusión a una concentración de 2mg/ml. Velocidades de 6-14 ml/h proporcionan una analgesia adecuada con un ligero y no progresivo bloqueo motor. La duración máxima del bloqueo epidural es de 3 días. Sin embargo, deberá realizarse un seguimiento estrecho del efecto analgésico con el fin de extraer el catéter tan pronto como el dolor lo permita.

En el bloqueo epidural para cirugía, la dosis máxima recomendada administrada en bolus único es de 250mg. Se debe considerar el riesgo de alcanzar dosis plasmáticas tóxicas cuando se utilizan bloqueos prolongados (con infusión continua o bolus repetidos epidurales). Dosis acumuladas de hasta 675 mg en 24h para anestesia y analgesia postoperatoria fueron bien toleradas en ensayos clínicos (244), así como infusiones epidurales de hasta 28mg/h durante 72h (267). En un número limitado de pacientes se han administrado dosis de hasta 800mg/día, observándose pocas reacciones adversas.

En niños de 1 a 12 años, para el bloqueo epidural caudal por debajo de D12 se recomienda una dosis de 2mg/kg (para niños de menos de 25 kg de peso), lo que produce analgesia postquirúrgica idónea. Para bloqueo de nervio periférico (nervio ileoinguinal) la dosis es 3 mg/kg. En niños con peso elevado es necesaria una reducción de la dosis y debería basarse en el peso ideal. No se ha publicado el

uso de concentraciones mayores a 5mg/ml en niños. Hasta que no se tenga mayor experiencia, no se puede recomendar el uso de ropivacaína en niños menores de 1 año de edad.

Ropivacaína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida.

Ropivacaína se debe usar con precaución en pacientes que reciben otros anestésicos locales, porque los efectos tóxicos de estos fármacos son aditivos.

Ropivacaína debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedad hepática o afectación de la función cardiovascular. Los pacientes con enfermedad hepática severa tienen riesgo elevado de alcanzar concentraciones plasmáticas tóxicas por su incapacidad para metabolizar el fármaco de forma normal. Los pacientes con afectación de la función cardiovascular son menos capaces de compensar cambios cardiovasculares asociados con ropivacaína (como prolongación de la conducción auriculo-ventricular) que los pacientes sanos. Normalmente, no es necesario modificar la dosis en pacientes con alteración de la función renal cuando se utiliza una dosis única o para el tratamiento del dolor durante un corto periodo de tiempo. La acidosis y la reducción de la concentración de proteínas plasmáticas, que pueden tener los pacientes con fallo renal crónico, pueden incrementar el riesgo de toxicidad sistémica.

El aclaramiento de ropivacaína se redujo en un 70% en pacientes sanos que tomaban fluvoxamina (un potente inhibidor competitivo de la CYP1A2. Por lo tanto, en pacientes que toman fluvoxamina no se debe administrar ropivacaína durante largos periodos de tiempo.

Durante el embarazo, sólo se utilizará ropivacaína si el beneficio supera al riesgo potencial del feto. El uso de ropivacaína en embarazadas a término para anestesia obstétrica o analgesia está bien estudiado y no se han observado efectos negativos en el recién nacido. La dosis total a la que el recién nacido está expuesto por la leche materna es menor a la que está expuesto en el útero en embarazadas a término.

#### ***1.4.4. Bupivacaína***

##### **1.4.4.1. Estructura**

Bupivacaína fue creada por una modificación de mepivacaína para obtener un anestésico local muy potente y de larga duración de acción (294).

La estructura (fig. 26) de bupivacaína posee un centro quiral que le proporciona estereoisomerismo. Está disponible comercialmente como mezcla racémica (aproximadamente 50:50) de sus dos enantiómeros (R y S).

Denominación química	1-Butil-N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidinocarboxamida.
Composición cuantitativa	H 9.78% C 74.96% N 9.71% O 5.55%
Fórmula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O
Peso molecular	288,43
Código del Chemical Abstracts	2180-92-9

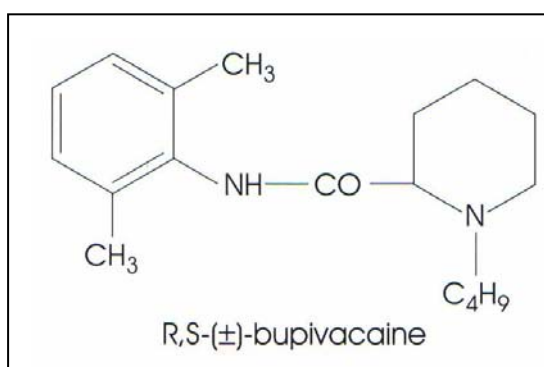


Figura 26. Estructura química de bupivacaína (295).

La bupivacaína racémica está disponible comercialmente como clorhidrato de bupivacaína (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O.HCl), con peso molecular 324,9 y pKa 8,1.

El elevado pKa y liposolubilidad limitan la transferencia del fármaco a través de la placenta. Este hecho, combinado con la potencia elevada de bloqueo sensitivo y relativa baja potencia de bloqueo motor a bajas concentraciones (bloqueo diferencial sensitivo y motor), hacen que bupivacaína haya sido el anestésico local más utilizado para la analgesia y anestesia en obstetricia (296).

#### **I.4.4.2. Farmacodinámica**

##### I.4.4.2.1. Potencia anestésica.

El inicio de acción es normalmente unos 20 min después de la inyección en el espacio epidural o nervio periférico. El bloqueo completo suele aparecer a los 30 min (295). El bloqueo sensitivo con bupivacaína es excelente, incluso a bajas concentraciones. La duración de la anestesia es larga, siendo el bloqueo motor el que se recupera primero. A dosis totales, bupivacaína puede producir bloqueo de

24 h de duración o incluso más (297). A dosis bajas (menos del 0,25%) se puede conseguir analgesia sin bloqueo motor. El bloqueo diferencial se debe a la diferente sensibilidad de bupivacaína por las fibras nerviosas, lo que permite control del dolor con mínimo bloqueo motor.

#### I.4.4.2.2. Vasoactividad.

Bupivacaína posee propiedades vasoactivas diferentes a levobupivacaína y ropivacaína. Levobupivacaína y ropivacaína poseen mayores efectos vasoconstrictores en la vasculatura periférica (298).

La rapidez de inicio y la duración de acción de bupivacaína se incrementan con la adición de un vasoconstrictor (como adrenalina), a la vez que disminuye la absorción desde el lugar de inyección. Por lo tanto disminuye los niveles plasmáticos alcanzados y aumenta el intervalo de tiempo para alcanzar el pico máximo plasmático.

#### I.4.4.2.3. Toxicidad cardiovascular y en el SNC.

Una característica de bupivacaína es la disminución o ausencia de signos clínicos de acumulación de bupivacaína en plasma que ocurre hasta que los sitios de unión de las proteínas plasmáticas están ocupados completamente. La cardiotoxicidad relacionada con los anestésicos locales suele estar precedida por síntomas menores en el SNC, que aportan una ventana de oportunidad para una intervención eficaz si las señales tempranas de advertencia son reconocidas. En muchos pacientes, el aura de toxicidad del SNC no ocurre en absoluto con bupivacaína. Aunque las convulsiones preceden al colapso cardiovascular en estudios con bupivacaína endovenosa en animales (299), este puede no ser el caso en todos los humanos, especialmente si están premedicados. Los signos sistémicos están relacionados con la fracción plasmática libre, que permanece extremadamente baja hasta que los sitios de unión están completamente ocupados. Cuando no hay más sitios de unión a proteínas disponibles, la fracción libre del plasma se eleva rápidamente, y puede aparecer toxicidad. Entre los agentes más liposolubles, la administración rápida de bupivacaína en animales causa cambios en el SNC más tarde que una administración de etidocaína a velocidad comparable (300). El valor de las benzodiazepinas en la prevención de convulsiones con bupivacaína no está claro; su uso en el tratamiento inicial de signos iniciales de convulsiones generalizadas es más inequívoco. Cuando las benzodiazepinas se utilizan para elevar el umbral de convulsiones o para ansiólisis, pueden desplazar a la bupivacaína de los sitios de unión a proteínas y aumentar repentinamente la fracción plasmática libre, incrementando de repente el potencial para toxicidad del SNC.



Como etidocaína, bupivacaína tiene toxicidad cardiaca selectiva. Bupivacaína entra en el canal de sodio rápidamente durante el potencial de acción (sístole) pero sale del canal de sodio lentamente durante la repolarización (diástole), con la posibilidad de acumulación. La acumulación aumenta conforme la frecuencia cardiaca aumenta, porque el tiempo de diástole disminuye. A dosis clínicas, los efectos cardiacos de bupivacaína no son diferentes de los de lidocaína, pero a dosis tóxicas en estudios animales, la depresión directa del miocardio es exagerada con el uso de bupivacaína en comparación con lidocaína (300). La combinación de depresión eléctrica y mecánica del miocardio explica la elevada toxicidad cardiaca del miocardio (295).

La manifestación más seria de toxicidad cardiaca de bupivacaína es la instauración aguda de arritmia de re-entrada, como una taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. Debido al mecanismo de origen de estas arritmias, la reanimación puede ser difícil, requiriendo medidas de reanimación cardiaca avanzada prolongadas.

La toxicidad cardiaca de bupivacaína es particularmente seria en la parturienta a término, debido a los cambios fisiológicos del tercer trimestre del embarazo. El compromiso de la función cardiaca relacionada con el descenso del retorno venoso causado por el útero grávido y la compresión venosa en abdomen y pelvis potencia el impacto negativo de la toxicidad cardiaca de bupivacaína. El efecto adicional de niveles elevados de progesterona en la toxicidad cardiaca de bupivacaína es controvertido.

Se han desarrollado fármacos, como levobupivacaína y ropivacaína, con riesgo más bajo de cardiotoxicidad y neurotoxicidad que bupivacaína (207, 293)

#### **I.4.4.3. Farmacocinética**

La bupivacaína se une en alrededor de un 95% a las proteínas plasmáticas. Las semividas descritas son de 1,5 a 5,5 h en adultos y de unas 8 h en recién nacidos. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina principalmente como metabolitos con sólo el 5-6% del fármaco sin modificar.

El umbral tóxico de las concentraciones plasmáticas de bupivacaína oscila entre 2-4 µg/ml, y la dosis máxima recomendada es 2mg/kg peso (unos 150mg). Sin embargo se han comunicado casos de administración de bupivacaína a dosis mayores (3,4 mg/kg; 3mg/kg) que dieron lugar a concentraciones dentro del presunto intervalo tóxico sin que hubiera efectos adversos (302,303)

Las dos principales proteínas plasmáticas a las que se une bupivacaína son la glucoproteína ácida  $\alpha_1$  (por la influencia de la que es predominante a bajas concentraciones) y la albúmina (que desempeña el papel principal a altas

concentraciones). La reducción del pH de 7,4 a 7,0 disminuye la afinidad de la glucoproteína ácida  $\alpha_1$  por la bupivacaína, pero no tiene efecto sobre la afinidad de la albúmina. La unión a proteínas de la bupivacaína se reduce durante el embarazo, pero el aumento de las concentraciones de bupivacaína libre es poco probable que ocasione un incremento clínicamente significativo del riesgo de toxicidad cardiovascular o sobre el SNC.

Puesto que el plasma fetal contiene poca glucoproteína ácida  $\alpha_1$ , la capacidad de unión a la bupivacaína es pequeña, lo que contribuye a la diferencia entre la concentración plasmática fetal y la materna en el parto (304).

El envejecimiento, sin complicaciones por enfermedad, no afecta a la unión de bupivacaína a proteínas.

Debido a su elevada liposolubilidad y unión a proteínas, los fármacos que también poseen elevada unión a proteínas, tienen el potencial de desplazar a la bupivacaína de los sitios de unión a proteínas. Esto aumenta los niveles plasmáticos de fármaco libre y aumenta ligeramente la velocidad de metabolismo hepático, pero la fracción no unida a proteínas mayor aumenta la velocidad de entrada en los órganos en los que puede ocurrir toxicidad (como miocardio y SNC). Lo contrario también puede ocurrir. Bupivacaína puede desplazar otros fármacos que se unen de forma más débil a proteínas, incrementando sus niveles plasmáticos. Esto ocurre, por ejemplo, con la mepivacaína, con lo que si se usan mezclas de dos anestésicos locales debe tenerse en cuenta. Los fármacos que alargan el metabolismo o disminuyen el aclaramiento hepático de bupivacaína también aumentan sus niveles plasmáticos (295).

La bupivacaína se encuentra en la leche materna en pequeñas cantidades. La bupivacaína atraviesa la barrera placentaria en menor cantidad que la lidocaína o la mepivacaína. El mayor grado de bupivacaína unida a proteínas comparado con el de estos dos fármacos limita la cantidad de bupivacaína disponible para atravesar la placenta. La concentración fetal respecto a la materna es relativamente pequeña. Se han descrito valores de 0,2 a 0,4 para la relación de concentraciones feto-maternas de bupivacaína en lugar de los valores descritos de 0,5 y 0,7 para la lidocaína y mepivacaína, respectivamente. La adición de adrenalina no parece afectar la tasa de transferencia placentaria de la bupivacaína (305). La observación de una semivida de fase beta de 25h en el recién nacido en comparación con 1,25h en la madre sugiere que no es tan capaz de metabolizar la bupivacaína.

#### I.4.4.4. Uso terapéutico

Bupivacaína hiperbárica o isobárica se utiliza frecuentemente para realizar anestesia intradural, con inicio lento, larga duración y bloqueo motor de grado variable. La dosis de bupivacaína hiperbárica es de unos 10-15 mg. La dosis de bupivacaína isobárica es de unos 15mg. La adrenalina acentúa la intensidad del bloqueo, especialmente del bloqueo motor, pero no tiene influencia en la duración del bloqueo. La duración de bupivacaína espinal es comparable a la de tetracaína (150-180 min), y es mayor en pacientes ancianos (295); la duración del bloqueo motor es menor con bupivacaína. La reducción de la dosis disminuye la duración del bloqueo motor y sensitivo. La respuesta hemodinámica a bupivacaína espinal es menos dramática con la técnica isobárica que con la hiperbárica, debido a la instauración más lenta y el menor nivel de segmentos espinales bloqueados. Los picos plasmáticos de bupivacaína alcanzados con ambas técnicas son similares.

Bupivacaína tiene una gran variedad de aplicaciones en el espacio epidural.

Cuando se utiliza para anestesia se usan concentraciones elevadas (0.5 o 0,75%), obteniendo anestesia sensitiva completa y bloqueo motor significativo. Al 0,5% el bloqueo motor puede ser incompleto. Para la cesárea se utiliza al 0,5% porque al 0,75% se considera demasiado cardiotoxico para la embarazada a término. Para la anestesia quirúrgica, el tiempo de inicio es de unos 20-30 min y el tiempo para la regresión del bloqueo de dos segmentos unos 150-180 min (295).

A menores concentraciones se obtiene control del dolor y escasa intensidad de bloqueo motor. La intensidad del bloqueo motor empieza a disminuir cuando la concentración baja del 0,25%. A las menores concentraciones usadas clínicamente (menos del 0,1%), la deambulación con ayuda es posible en algunos casos, así como tratamientos físicos activos. La capacidad de obtener analgesia con escaso bloqueo motor hacen a bupivacaína ideal para la analgesia durante el trabajo del parto y para el dolor agudo postoperatorio.

Bupivacaína se utiliza para el bloqueo nervioso periférico y de plexos cuando el objetivo es obtener anestesia de larga duración. La intensidad del bloqueo motor obtenida es variable, y es directamente proporcional a la concentración utilizada.

El bloqueo ilioinguinal e iliohipogástrico con bupivacaína proporciona analgesia excelente y de larga duración tras reparación de hernia inguinal en niños (306).

Se obtuvieron condiciones excelentes para cirugía ocular al utilizar bupivacaína 0,75% para bloqueo retrobulbar, con anestesia y parálisis de larga duración (307).

#### **I.4.4.5. Tolerabilidad**

La bupivacaína (conjuntamente con la etidocaína) son más cardiotoxicas que la mayoría de otros anestésicos locales, y en ocasiones producen una depresión cardiovascular importante a concentraciones plasmáticas solo ligeramente superiores a las que causan toxicidad en el SNC.

Aunque bupivacaína es eficaz como anestésico, surgieron preocupaciones acerca de su seguridad cuando ocurrieron algunas muertes relacionadas con toxicidad cardiovascular y/o del SNC (242). Pueden aparecer convulsiones y colapso cardiovascular simultáneos tras una inyección intravascular accidental, e incluso una rápida oxigenación y el tratamiento de la hipotensión son incapaces a veces de evitar el paro cardíaco. Es posible que se desarrolle una fibrilación ventricular resistente a los métodos normales de desfibrilación. La recuperación satisfactoria puede requerir medidas de reanimación cardiopulmonar prolongadas (308). Se ha producido cardiotoxicidad mortal después de la utilización de bupivacaína en anestesia regional intravenosa, probablemente debido al paso del fármaco a la circulación general al retirar el torniquete, lo cual hace recomendable evitar bupivacaína en esta técnica (309). Se han observado casos de fallecimiento con la utilización de soluciones al 0,75% para anestesia epidural en pacientes obstétricas, por lo que ya no es una recomendación válida en anestesia obstétrica. Se desarrollaron hemorragias retinianas bilaterales en una mujer tras recibir bupivacaína al 0,5% vía bloqueo caudal. Las hemorragias remitieron y recuperó su visión normal a los 3 meses (310).

#### **I.4.4.6. Posología y administración**

##### I.4.4.6.1. Indicaciones y dosificación.

Bupivacaína está indicada para administración epidural, intratecal, retrobulbar, bloqueo nervioso periférico e infiltración local para anestesia quirúrgica en adultos. Asimismo, sus indicaciones incluyen el uso epidural en el tratamiento del dolor, tales como el parto y dolor postoperatorio.

La dosis de bupivacaína utilizada depende del lugar de inyección y de la técnica empleada, así como del estado del paciente (295) (Tabla 13). Las dosis de bupivacaína se expresan en términos de hidrocloreuro anhidro. La dosis única máxima recomendada de hidrocloreuro de bupivacaína (excepto para administración intratecal) es de 150 mg (con o sin adrenalina), seguida si es necesario de dosis de hasta 50 mg cada 2h. La dosis diaria total no debe sobrepasar los 400 mg. Debe reducirse la dosis en casos de ancianos, niños, pacientes debilitados y en casos de enfermedad hepática o cardíaca.

Hay que administrar una dosis de prueba de bupivacaína, preferiblemente con adrenalina, antes de empezar el bloqueo epidural para detectar una posible administración intravascular accidental. Las dosis posteriores se incrementan paulatinamente.

La concentración utilizada para la operación cesárea no debe exceder del 0,5% . La dosis máxima recomendada es 150mg. La dosis máxima recomendada para la analgesia durante el parto es una infusión al 0,125% de 12,5 mg/h o a inyecciones epidurales de 0,25% hasta 30 mg a intervalos de  $\geq 15$  min (295).

Para el bloqueo epidural lumbar en cirugía se utiliza una solución de hidrocloreuro de bupivacaína 0,5% a dosis de 10 a 20ml(50 a 100 mg). También se utiliza una solución al 0,75% a dosis única de 75 a 150 mg(10 a 20 ml). Para el bloqueo caudal en cirugía deben administrarse 37,5 a 75 mg (15 a 30 ml al 0,25%) o 75 a 150 mg (15 a 30 ml al 0,5%):

Para el tratamiento del dolor postoperatorio en adultos, la dosis no debe exceder de 18,75 mg/h. Bupivacaína puede utilizarse en combinación con otros analgésicos, tales como opiodes, para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Para el bloqueo espinal se utilizan soluciones hiperbáricas de hidrocloreuro de bupivacaína sin adrenalina, se utiliza al 0,5% a la dosis de 10 a 20 mg (2 a 4 ml).

Para el bloqueo nervioso periférico la dosis habitual es de 12,5 mg (5ml al 0,25%) o 25 mg (5ml al 0,5%) aunque es posible llegar a la dosis máxima recomendada (150mg).

La dosis máxima para pacientes pediátricos bajo bloqueo ilioinguinal/iliohipogástrico es generalmente de 1,25mg/kg/lado.

Para el bloqueo retrobulbar se utiliza una solución al 0,75% a la dosis de 15 a 30 mg (2 a 4 ml).

Para la anestesia por infiltración el hidrocloreuro de bupivacaína se utiliza por lo general en forma de solución al 0,25% en dosis hasta el máximo recomendado (150 mg). Cuando se requiere una duración más prolongada de la anestesia, como en una intervención dental o quirúrgica del área maxilar o mandibular, se utiliza una solución al 0,5% con adrenalina 1:200.000, pero no debe superarse una dosis de 90 mg (18ml) por sesión dental.

Indicación y procedimiento	Concentración (mg/ml) <sup>1</sup>	Volumen	Dosis
Anestesia quirúrgica			
Epidural lumbar para cirugía <sup>2</sup>	5-7,5	10-20ml	50-150mg
Epidural lumbar para cesárea <sup>3</sup>	5	15-30ml	75-150mg
Intratecal	5	2-4 ml	10-20 mg
Bloqueo nervio mayor periférico	2,5	1-40ml	Máx 150mg
Bloqueo ilioinguinal niños <12años	2,5-5	0,25-0,5 ml/kg	1,25-2,5 mg/kg
Bloqueo retrobulbar	7,5	2-4 ml	15-30 mg
Infiltración local adultos	2,5	1-60 ml	Máx 150mg
Tratamiento del dolor <sup>4</sup>			
Bolo epidural <sup>5</sup>	2,5	6-12ml	15-30mg
Analgesia en parto (Infusión epidural)	1,25	4-10ml/h	5-12,5mg/h
Dolor postoperatorio	1,25	10-15 ml/h	12,5-18,75 mg/h
	2,5	5-7,5 ml/h	12,5-18,75 mg/h

Tabla 13. Dosificación recomendada de bupivacaína (295). Máx= máximo.

1. Bupivacaína está disponible en soluciones de 2,5, 5 y 7,5 mg/ml.
2. Administrar en  $\geq 5$  min.
3. Administrado durante 15-20 min.
4. En los casos en que bupivacaína se combine con otros agentes (opiáceos) la dosis debe ser reducida y es preferible utilizar una concentración menor (como 1,25mg/ml).
5. El intervalo mínimo recomendado entre las inyecciones intermitentes es de 15 min.

#### I.4.4.6.2. Precauciones y contraindicaciones.

Las contraindicaciones del uso de bupivacaína son:

- La solución de bupivacaína al 0,75% está contraindicada para el bloqueo epidural en obstetricia.
- Uso para bloqueo paracervical en obstetricia.
- Uso para anestesia regional endovenosa (bloqueo de Bier).
- Hipersensibilidad conocida a bupivacaína o a cualquier anestésico local de tipo amida.
- Uso en pacientes con hipotensión grave.

Interacciones:

- Se debe considerar una acentuación de la cardiotoxicidad de bupivacaína en pacientes que toman de forma crónica fármacos que deprimen la función cardíaca, como  $\beta$ -bloqueantes y antagonistas de los canales de calcio. Se ha descrito un bloqueo auriculo-ventricular de tercer grado en un paciente que recibió bupivacaína para un bloqueo de nervio periférico y que tomaba verapamil

(311). El propanolol redujo el aclaramiento de la bupivacaína en un 35% en 6 personas sanas (312).

-Existe un riesgo incrementado de depresión miocárdica cuando se administran simultáneamente bupivacaína y antiarrítmicos.

-Bupivacaína debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o reducción del flujo sanguíneo hepático, y que el fármaco se metaboliza en el hígado.

-Los estudios sobre el efecto de los antihistamínicos H<sub>2</sub> en la farmacocinética de bupivacaína han dado resultados muy variables. Mientras que un grupo de investigadores (313) observó que el tratamiento previo con cimetidina disminuía el aclaramiento de bupivacaína, otros no observaron efectos farmacológicos significativos (314). De igual modo, un tratamiento previo con ranitidina no incrementó las concentraciones plasmáticas de bupivacaína (314).

#### ***1.4.5. Opiodes***

Los opiodes constituyen un grupo de fármacos que tienen afinidad selectiva por los receptores opiodes. Son sustancias derivadas del opio, poseen una gran potencia analgésica y se usan ampliamente en el manejo del dolor. Los opiodes se caracterizan porque 1) actúan sobre los receptores opiodes, con afinidad diferente para cada receptor; 2) su actividad analgésica es producto de la unión con el receptor; 3) producen farmacodependencia, y 4) ocasionan efectos psicológicos de características e intensidad variables.

Entendemos por opiáceo a toda sustancia derivada del opio, tenga o no tenga actividad similar a la morfina. Un ejemplo es la papaverina, que es un opiáceo pero no es un opiode (no posee actividad de tipo morfínico). Por opiode consideramos aquellas sustancias que, derivadas o no del opio, actúan sobre los receptores opiodes. Cuando nos referimos a este tipo de fármacos para el control del dolor utilizaremos el término opiode (315).

##### **1.4.5.1. Mecanismo de acción de los opiodes**

Los efectos antinocioceptivos de estos fármacos están mediados a través de los receptores opiodes, distribuidos por el sistema nervioso central y periférico, encontrándose también en el sistema inmune y en el tejido reproductor, donde sus funciones no han sido esclarecidas.

Los receptores opiodes más conocidos son los mu( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ). Su distribución y concentración no son uniformes, no teniendo relación la densidad de los mismos en una zona determinada con su potencia analgésica

cuando son activados. En el SNC se distribuyen desde la corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo, tálamo, región bulbotuberencial, áreas extrapiramidales y sustancia gelatinosa, hasta las neuronas simpáticas preganglionares. En el SNP se encuentran localizados en el plexo mioentérico y submucoso, vejiga urinaria y conductos deferentes. También se han hallado receptores en las terminaciones de los nervios periféricos que son al parecer los responsables del procesamiento del dolor en el área de la inflamación.

La acción analgésica de los opiodes es debida a la interacción con estos receptores situados a nivel presináptico y postsináptico:

a) al unirse al receptor presináptico situado en las terminaciones nerviosas de las fibras A $\delta$  y C en el asta dorsal de la médula, se produce la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores

b) al unirse a los receptores postsinápticos situados en las neuronas nociceptivas específicas y de rango dinámico amplio del asta dorsal de la médula se produce una disminución del impulso nociceptivo y de la respuesta dolorosa.

La activación de los receptores neuronales medulares y de centros mesencefálicos (sustancia gris periacueductal, núcleo magno del rafe, sustancia reticular, etc.) produce un aumento de la actividad inhibitoria de la vía descendente.

Aunque el receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) es el principal receptor para la expresión de los efectos clínicos de la analgesia, algunos opiodes pueden ejercer su efecto analgésico a través de los receptores  $\kappa$  y/o  $\delta$ . Los receptores opiodes afectan a la regulación celular a través de un segundo mensajero intracelular, pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G; son proteínas hidrófobas que atraviesan la membrana neuronal, uniendo la porción extracelular del receptor a la porción intracelular, que interacciona con las proteínas G. Las proteínas G se unen a la superficie de interna de la membrana celular y, una vez activada, afectan la producción enzimática del segundo mensajero intracelular, el adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Las diferentes proteínas G poseen varios efectos inhibitorios, excitatorios u otros sobre las enzimas celulares y/o los canales iónicos. Entre las acciones importantes de la unión opioide-receptor acoplado con proteína G se encuentran: 1) la inhibición de la adenil-ciclasa para la formación de AMPC, que supone una disminución de la actividad de las proteínas-quinasas dependientes de AMPC; 2) activación de los canales de potasio que provocan un aumento del flujo de potasio, hiperpolarización de la membrana celular y disminución de la respuesta, y 3) inhibición de los canales de calcio, que restringen la entrada de calcio a la célula y limitan la despolarización y la respuesta celular.



Existe una marcada variabilidad en la estructura y función de las subunidades de la proteína G. La proteína Gi interviene en la inhibición de la adenilato-ciclasa. La Go posiblemente esté relacionada con los canales de calcio. En cambio, la proteína Gs que es la responsable de la estimulación de la adenilato-ciclasa interviene en el efecto de excitación que tienen determinadas neuronas. Este efecto de excitación de los opiodes puede explicar algunos de los aspectos farmacológicos de algún opioide, como es la hiperalgesia y el prurito. Otros factores que podrían explicar la complejidad de las acciones de los opiodes son los múltiples subtipos de adenilciclasa, la modificación del receptor por la fosforilación y la compleja regulación genética del receptor (315).

Parece ser que con la administración crónica de opiodes se produce también un aumento de la actividad de la adenil-ciclasa, con el consiguiente aumento del AMPc por un trastorno en el proceso de la fosforilación, que podría explicar el fenómeno de tolerancia (316).

Concluyendo, la expresión de la actividad de los opiodes sobre las neuronas supone que actúan tanto en los mecanismos aferentes (vehicula la información nociceptiva) como eferentes (controla la información nociceptiva) de la sensación dolorosa. En el sistema aferente, los opiodes se unen a los receptores situados en las neuronas del asta posterior, ejerciendo actividad inhibitoria de la transmisión del dolor, bloqueando la liberación de neurotransmisores excitadores a nivel presináptico y produciendo una disminución de la capacidad de excitación neuronal al alterar el intercambio iónico de potasio y sodio a nivel postsináptico. En el mesencéfalo deprimen la actividad transmisora eferente de los haces de la vía ascendente, y en los receptores situados en la corteza cerebral y sistema límbico deprimen la capacidad de integrar la información dolorosa (317).

#### **I.4.5.2. Clasificación**

Hay varias clasificaciones, pero las más utilizadas son las que contemplan su estructura química (tabla 14) y su afinidad por los receptores (tabla 15):

Clase	Agonista	Antagonista
Opio	Morfina, codeína	Nalorfina
Oripavina	Etorfina	Buprenorfina
Morfina	Hidromorfona, oximorfona	Naloxona, naltrexona, nalbufina
Morfinano	Levorfanol	Levalorfán, butorfanol
Benzomorfanio	Fenazocina	Pentazocina
Difenilmetano	Metadona, propoxifeno	
Fenilpiperidina	Meperidina, alfaprodina	Profadol
Anilopiperidina	Fentanilo, sulfentanilo, remifentanilo	

Tabla 14. Clases químicas de los opiodes (318)

Agonistas puros	Morfina, codeína, heroína, oximorfona, oxicodona, etorfina, levorfanol, meperidina, fentanilo, sulfentanilo, alfentanilo, remifentanilo, metadona, tramadol
Agonistas-antagonistas	Nalorfina, nalbufina, levalorfán, butorfanol, pentazocina, dezocina
Antagonista parcial	Buprenorfina
Antagonistas puros	Naloxona, naltrexona, nalmefene

Tabla 15. Clasificación de los opiodes según su afinidad por el receptor (318).

Según su afinidad por el receptor distinguimos:

-Agonistas puros: agonistas de los receptores  $\mu$ , con máxima actividad intrínseca.

-Agonista parcial: con actividad intrínseca inferior a la máxima, es decir, tienen efecto techo y de forma competitiva pueden desplazar al agonista puro, si se administran juntos, y actuar como antagonista.

-Agonista-antagonista: con actividad agonista sobre receptores kappa y antagonista-agonista parcial sobre los  $\mu$ .

-Antagonista puro: no tiene capacidad intrínseca, pero sí afinidad sobre los receptores.

Según su potencia analgésica (en relación con la morfina que representa la unidad), pueden ser:

-Débiles: codeína 0,1; dextropropoxifeno 0,2

-Intermedia: meperidina 0,5; tramadol 0,1-0,5; pentazocina 0,5.

-Potentes: morfina 1; metadona 1,5; heroína 3-4; buprenorfina 30-50; fentanilo 80-100; alfentanilo 70; sulfentanilo 500-1.000.

## **I.4.6. Fentanilo**

### **I.4.6.1. Estructura**

Derivado de la 4-anilopiperidina, el fentanilo es uno de los más potentes analgésicos centrales empleados en la clínica, 200 a 300 veces más que la morfina, caracterizándose por tener un índice terapéutico muy elevado (Fig 27), así como la rapidez de la aparición y desaparición de su acción (acción corta). El fentanilo es un agonista puro de los receptores  $\mu$ .

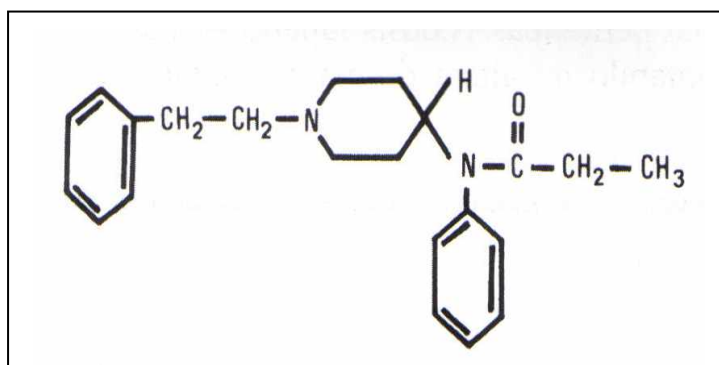


Figura 27. Estructura química del fentanilo (319).

Se comercializa en ampollas de 5 ml, conteniendo 0,05mg de producto activo por ml bajo forma de citrato para su uso intravenoso, intramuscular, epidural y espinal. Además se presenta para su uso oral (citrato de fentanilo transmucoso oral) y en parches transdérmicos.

### **I.4.6.2. Farmacocinética y farmacodinámica**

El fentanilo es fácilmente absorbido por todas las vías. Su biodisponibilidad es prácticamente del 100% tras su administración intravenosa. Posee buena absorción por vía mucosa (al ser altamente lipofílico) alcanzando la circulación sistémica y evitando el fenómeno del primer paso hepático. La biodisponibilidad es del 50% porque parte del fármaco es deglutido. El alivio del dolor se produce a los 10-15 min, con efecto máximo a los 20, y la absorción digestiva hace que se prolongue el efecto de 3-5h (dependiendo de la dosis). La administración transdérmica permite su aplicación sistémica a través de la piel intacta. La cantidad de fentanilo liberada es proporcional al área de superficie del parche. El tiempo de aplicación hasta alcanzar la concentración sérica mínima y máxima es de 1,2-40 horas y de 18-48 horas, respectivamente. El estado de equilibrio se establece al tercer día de aplicación y puede mantenerse tanto como se renueven los parches. La semivida de eliminación es de 13 a 25 horas.

Tras su administración epidural tiene un comienzo de acción de 10-15 min y una duración de 4-6 horas, dependiendo de la dosis. Su administración subaracnoidea se caracteriza porque el opioide tiene un acceso directo a los receptores ubicados en médula.

La tasa de fijación a proteínas plasmáticas es muy elevada (60%). El resto de la dosis inyectada se fija en función del grado de irrigación de los tejidos (la unión a proteínas limita la biodisponibilidad del opioide en los receptores). Al contrario que la morfina, la fijación cerebral del fentanilo es muy importante en razón de la debilidad de fijación proteica y, sobre todo, en razón de la extrema liposolubilidad del producto.

Su fijación sobre las proteínas cerebrales es más importante que la de la morfina, pero su eliminación del tejido cerebral es también más rápida. En efecto, después de 15 min, no persiste más del 7% de la dosis inyectada en contra del 223 % en el caso de la morfina (320).

La concentración del fármaco en los tejidos depende de su grado de perfusión, siendo máximo en el hígado, riñón, cerebro y pulmón. El paso de la barrera hematoencefálica es limitado y directamente proporcional a la liposolubilidad del opiáceo. Atraviesa la barrera placentaria alcanzando la circulación fetal.

El estudio farmacocinético muestra que, después de la inyección endovenosa de una dosis única, el decrecimiento del nivel plasmático es trifásico. Las dos primeras fases son extremadamente cortas y parecen responder a la difusión del fármaco en la sangre y en los tejidos más irrigados. La tercera fase es mucho más lenta, las cantidades dosificables de sustancia son aún descubiertas 48 h después de la inyección. Esta fase podría corresponder a una redistribución tisular.

La administración de fentanilo a débito constante alcanza, alrededor de la tercera hora, un *plateau* de concentración plasmática (321). El estudio de las curvas de eliminación pone en evidencia un sistema de tres compartimentos en los que los tiempos de vida media son, respectivamente, 12, 75 y 510 min. Una concentración plasmática, aunque mínima, todavía es dosificable a las 24h, testimonio de una redistribución tisular del fentanilo.

Las características farmacocinéticas exigen una vigilancia precisa del paciente durante el período de despertar, pues ellas explican ciertas depresiones respiratorias secundarias (319).

El fentanilo se metaboliza en el hígado en un 90%, hidrolizándose la molécula y llevando a una ruptura que puede producirse a dos niveles: a nivel de la función propionil, liberando ácido propiónico y despropionil fentanil; y a nivel

N-piperidínico, liberando ácido fenil acético y Nor-fentanil, que es a su vez transformado en 4-anilopiperidina.

El despropionyl fentanil y la 4-anilopiperidina representan el 88% de la eliminación urinaria. El 6% de fentanilo es eliminado bajo formas no metabolizadas en la orina.

### **I.4.6.3. Efectos farmacológicos**

Los opiodes disminuyen el componente sensorial y la respuesta afectiva al dolor, pero poseen además otros efectos farmacológicos relacionados con la amplia distribución de receptores opiodes en el organismo.

#### I.4.6.3.1. Efectos centrales

En el animal de experimentación, la actividad analgésica del fentanilo es de 160 a 400 veces superior a la de la morfina, según el protocolo experimental (319).

En el hombre, la analgesia aparece a los 2-3 min de su administración endovenosa, con un máximo a los 15 min y una duración de alrededor de 30 min. Su intensidad es 100 veces superior a la de la morfina y 450 veces superior a la de la petidina.

La analgesia se acompaña de una sedación con indiferencia pero sin sueño. Éste aparece a dosis muy elevadas (3-4 mg). Los efectos sobre el EEG varían en función de la posología: a dosis moderadas, se nota una sincronización de la actividad EEG espontánea por depresión del tono funcional, un aumento de amplitud de los potenciales corticales y una ralentización del ritmo alfa. Estas anomalías duran alrededor de 20 min. A dosis elevadas (3 a 4 mg), se observa una desincronización del ritmo con aparición de ondas delta de amplitud moderada que persisten de 30 a 60 min y que son reemplazadas por un ritmo *thêta*. Estos aspectos son revertidos por la administración de antagonistas.

En el sujeto sano, el fentanilo, incluso a dosis elevadas, no entraña modificaciones significativas del flujo sanguíneo cerebral en relación al estado de vigilia, mientras que disminuye en el animal. Sin embargo, la reactividad vascular al CO<sub>2</sub> está aumentada, debiendo tener prudencia al emplearlo en pacientes con alteración cerebral.

Su acción sobre el centro del vómito es controvertida: en el hombre entraña vómitos, pero experimentalmente su acción emética es menos importante que la de la morfina, incluso para dosis muy elevadas (10 mg/kg).

Los demás efectos centrales del fentanilo son iguales a los del resto de mórficos:

- Puede causar alteraciones del humor, euforia-disforia y somnolencia.

-Puede ocasionar nistagmus o movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad. Está descrito la aparición de actividad tónico-clónica de una o varias extremidades a dosis elevadas, pudiendo producir convulsiones debidas a cambios en la concentración de catecolaminas en las vías dopaminérgicas (318).

-Altera la temperatura corporal con disminución de la misma por afectación hipotalámica. También pueden producir diaforesis.

-Posee actividad antitusígena, al parecer por bloqueo medular de este reflejo.

-En las pupilas produce miosis por su acción sobre el núcleo de Edinger-Westphal. En situaciones de hipoxia intensa, como en la sobredosis de opiodes, la miosis es sustituida por midriasis.

#### I.4.6.3.2. Efectos sobre la respiración.

Son muy marcados y la depresión respiratoria aparece con dosis de 3µg/kg en 1 a 2 min. Para posologías ligeramente superiores, la apnea dura de 3 a 10 min siendo ineludible la asistencia respiratoria. Para dosis muy elevadas (50µg/kg), la depresión respiratoria dura de 4 a 6 horas (319).

Los efectos bronquiales del fentanilo son superiores a los de otros opiodes, pero el fentanilo acarrea también una hipertonia muy marcada de la musculatura respiratoria y a veces un broncoespasmo verdadero, aunque el fármaco sea el menos histaminoliberador de todos los opiodes. Este efecto limita el empleo del fármaco en el insuficiente respiratorio crónico y en el asmático.

Causa rigidez de la pared torácica por acción sobre los núcleos mesencefálicos y el consiguiente aumento de la actividad de la motoneurona alfa.

#### I.4.6.3.3. Efectos cardiovasculares.

Son modestos. Experimentalmente, en animales a dosis bajas, entraña una disminución de la frecuencia cardiaca de origen colinérgico, antagonizada por la atropina (319). Puede ocasionar hipotensión por la liberación de histamina, disminución del tono simpático, bradicardia de origen vagal, vasodilatación venosa y arterial, y secuestro de sangre en el lecho esplácnico. El débito cardiaco no está modificado a pesar de la disminución de las resistencias periféricas. A dosis superiores a 50µg/kg, el fentanilo no altera de manera significativa las constantes hemodinámicas y presenta efectos cardiovasculares menos marcados que las dosis equianalgésicas de morfina. Estas características hacen del fentanilo un fármaco de elección en los pacientes cardiacos y en los de alto riesgo quirúrgico.

Sobre la circulación cerebral, en ausencia de normoventilación o hiperventilación, causa vasodilatación cerebral y aumento de la presión intracraneal.

#### I.4.6.3.4. Efectos sobre el tracto gastrointestinal.

-Retrasa el tránsito intestinal. El tono del esfínter anal está aumentado y la respuesta de relajación a la distensión rectal está reducida.

-Retrasa el vaciamiento gástrico.

-Aumenta la presión en la vía biliar y el tono del esfínter de Oddi, aunque este efecto es mínimo.

#### I.4.6.3.5. Efecto sobre la piel.

-Por liberación de histamina por los mastocitos y basófilos puede dar lugar a rubor y prurito (acción directa sobre las neuronas).

#### I.4.6.3.6. Efecto sobre el sistema genitourinario.

-Aumenta el tono y la amplitud de las contracciones de los uréteres y el tono del esfínter de la vejiga, ocasionando con frecuencia retención urinaria.

#### I.4.6.3.7. Efecto sobre el útero.

A dosis habituales no suelen tener un efecto depresor sobre la actividad uterina. Sin embargo, dosis altas de opiodes sistémicos pueden disminuir las contracciones uterinas y prolongar el parto. Los efectos sobre la dinámica uterina se relacionan con el tiempo de administración y las circunstancias de la paciente, por lo que es muy importante la individualización del uso de opiodes. Los efectos inhibidores sobre la contractilidad uterina pueden ocurrir únicamente durante la fase latente del parto. Una dosis óptima con una dilatación de 4-5 cm no produce tales efectos inhibitorios y puede mejorar la evolución del parto al eliminar el temor y el dolor. El efecto depresor sobre el trabajo del parto es menos evidente en múltiparas que en primíparas. En las situaciones en que aparece hipertoniá uterina, la duración del parto puede ser acortada por los opiodes, ya que tienden a normalizar la dinámica uterina.

#### I.4.6.3.8. Acción neuroendocrina.

Interactúa con los receptores a nivel hipotálamo-hipófisis. A dosis analgésicas no tiene relevancia clínica. A dosis anestésicas provoca un aumento de la liberación de ACTH, cortisol, prolactina y una disminución de la FSH, TSH y LH. Sobre la hormona antidiurética posee un efecto dual (por un lado la estimula y por otro la inhibe). Existen algunos trabajos en animales y humanos que indican que

produce una analgesia más efectiva en varones que en mujeres (318). Sin embargo, se precisan más estudios clínicos controlados del efecto de los opiodes y el sexo.

#### **I.4.6.4. Utilización clínica**

La farmacología de los opiodes se caracteriza por el número de efectos (beneficiosos e indeseables) que aparecen de forma simultánea y además porque los efectos observados se modifican en presencia de dolor. Así ciertos efectos indeseables (depresión respiratoria, tolerancia, dependencia) son poco frecuentes o su aparición se demora en presencia de dolor. La presencia de efectos indeseables constituye el factor limitante para aumentar la dosis.

La buena tolerancia del fentanilo con relación a la posible aparición de efectos indeseables cardiovasculares y neurológicos lo han convertido en uno de los analgésicos opiodes más seguros para el empleo en el intraoperatorio, así como para el tratamiento del dolor.

##### I.4.6.4.1. Periodo operatorio.

A parte de un tratamiento con Inhibidores de la MonoAminOxidasa, que es una contraindicación absoluta, todas las demás contraindicaciones son relativas, siendo preciso sopesar la ventaja de su empleo al riesgo que supone su uso. Más que de contraindicaciones, se debe hablar de precauciones de su empleo, teniendo en cuenta los antecedentes del paciente y el tipo de cirugía.

En el periodo preoperatorio el fentanilo disminuye, igual que otros opiodes, la excitabilidad refleja inducida por el dolor, disminuyendo las reacciones neurovegetativas, temibles al principio de la anestesia, y provoca un estado de sedación satisfactorio que se acompaña a menudo de amnesia (322).

En el periodo perioperatorio o intraoperatorio, el fentanilo es utilizado por vía venosa asociado a los anestésicos inhalatorios en la técnica denominada anestesia balanceada. Las dosis empleadas habitualmente son 0,1 a 0,15 mg. Los efectos indeseables son idénticos a los de otros opiodes, quizá destacando la hipertonia sobre el músculo estriado que producen. Igualmente se utiliza junto con hipnóticos endovenosos, dando lugar a una técnica de anestesia endovenosa total.

También es utilizado mediante administración epidural conjuntamente con anestésicos locales.

##### I.4.6.4.2. Tratamiento del dolor.

En la actualidad, los opiodes se utilizan con frecuencia asociados a otros analgésicos como parte de la denominada analgesia multimodal o balanceada



(323), cuyos principales objetivos son mantener un nivel adecuado de analgesia y a la vez disminuir los efectos indeseables. Sin embargo, cuando administramos simultáneamente dos o más fármacos analgésicos, éstos pueden actuar de forma independiente, en cuyo caso observamos una sumación de efectos (aditividad) o bien pueden interactuar (sinergia, antagonismo). Cuando se valora el efecto de una asociación es importante establecer el tipo de interacción para los efectos indeseables. Los principales fármacos que se asocian en el tratamiento del dolor agudo se incluyen en la tabla 16.

<b>Analgesia</b>	<b>AINE, A/A</b>	<b>A. Locales</b>	<b>Agonistas <math>\alpha_2</math></b>
Duración	↑ (?)	↑	↑ (?)
Calidad	Mejora	Mejora	Mejora
Dosis	↓	↓	↓
Interacción	Sinergia (?)	Sinergia	Sinergia
Efectos indeseables	↓	↓ (?)	↑ (?)

Tabla 16. Asociaciones de analgésicos opioides con AINES, Anestésicos locales y agonistas  $\alpha_2$  (322).

Las asociaciones de opioides y no opioides se utiliza de forma rutinaria en el tratamiento del dolor, administrado por distintas vías (sistémica, epidural) y modos (bolos, PCA, etc).

El fentanilo se utiliza junto a soluciones diluidas de anestésico local administrado por vía epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio y en el trabajo del parto (324).

La acción analgésica de los opioides espinales se debe a la activación de receptores opiáceos que se han evidenciado en el asta posterior medular. Adicionalmente, la absorción sistémica de los opiáceos espinales da lugar a una analgesia supraespinal, mediante la estimulación de los sistemas inhibitorios descendentes que se proyectan sobre el asta posterior medular. Finalmente, la interacción opiáceo-receptor da lugar a procesos bioquímicos responsables del efecto inhibitorio de los opiáceos sobre la excitabilidad neuronal (inhibe la apertura de los canales de Calcio y activa los canales de potasio). Los anestésicos locales bloquean los canales de sodio, de manera que la combinación de ambos agentes permite el cierre de todos los mecanismos iónicos involucrados en la excitabilidad neuronal (325).

Las dosis bajas de fentanilo en perfusión epidural reducen los requerimientos de anestésico local y aumentan la intensidad y duración de la

analgesia obtenida en el alivio del dolor del parto (326-329). Al reducir las concentraciones de anestésico local se produce un menor bloqueo motor e hipotensión. Así se consigue minimizar el riesgo materno-fetal ligado al empleo de dosis elevadas tanto de anestésico local como de opiáceo. No se encontraron efectos secundarios importantes (como depresión respiratoria) en la madre ni en el recién nacido, por lo que esta técnica se considera segura para la analgesia del trabajo del parto.

Además disponemos de otras formas de administración de fentanilo: transdérmica y transmucosa:

-Numerosos estudios clínicos avalan la eficacia del fentanilo en administración transdérmica, tanto en pacientes con dolor oncológico como no oncológico, así como la mejora en la calidad de vida (330). Ha mostrado un buen perfil de tolerancia global, siendo los efectos indeseables los que cabría esperar de cualquier opioide, añadiendo como efecto propio de su forma de administración los trastornos de la piel en forma de irritación cutánea que aparece en pocas ocasiones (<1%).

-El fentanilo vía transmucosa oral se utiliza para el tratamiento del dolor episódico en pacientes afectados de dolor crónico tanto oncológico como no, debido a que sus características farmacocinéticas concuerdan con las fisiopatológicas del dolor episódico, es decir, presenta un inicio de acción rápido y la duración del mismo es relativamente corta (30 min). Posee un efecto analgésico muy potente con pocos efectos adversos, siendo un tratamiento no invasivo, muy fácil de usar y cómodo para los pacientes (318).



## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Nos planteamos la evaluación de la eficacia analgésica de un nuevo anestésico local por vía epidural, la levobupivacaína, en relación a otros anestésicos locales que son utilizados actualmente, como la bupivacaína y la ropivacaína, para el control del dolor del primer estadio del trabajo del parto.



### **III.OBJETIVOS**



### **III.1. OBJETIVO FUNDAMENTAL :**

El objetivo del estudio es evaluar la no-inferioridad en términos de efecto analgésico de levobupivacaína *versus* bupivacaína y ropivacaína. Para ello intentaremos demostrar que la analgesia obtenida con levobupivacaína 0,125% más 1µg/ml fentanilo, administrado en perfusión continua en el primer estadio del trabajo del parto, es no-inferior a la obtenida con dosis equianalgésicas de los otros dos anestésicos locales: Bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml y Ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml.

### **III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Además se evaluarán y compararán entre los tres tratamientos :

III.2.1.-Dosis inicial: cantidad de anestésico local requerido, tiempo necesario para la instauración de la analgesia, analgesia obtenida y bloqueo motor.

III.2.2.- Consumo de anestésico local durante la perfusión continua.

III.2.3.- Bloqueo motor y sensitivo obtenidos durante la perfusión continua en el periodo de dilatación cervical.

III.2.4.- Estabilidad hemodinámica materna , efectos adversos y satisfacción materna.

III.2.5.- Repercusión sobre la dinámica del parto.

III.2.6.- Estado clínico del recién nacido.





## **IV. MATERIAL Y MÉTODO**



## IV.1. INFORMACIÓN GENERAL

### IV.1.1. Tipo de solicitud

Ensayo Clínico de levobupivacaína, bupivacaína y ropivacaína en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.

### IV.1.2. Título del ensayo

Ensayo clínico de eficacia de levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml , controlado con bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml y ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml en la analgesia epidural del parto.

### IV.1.3 Descripción de los productos en estudio

#### LEVOBUPIVACAÍNA

Denominación química	(S)-1-butyl-2,6-pipecoloxilidina
Composición cuantitativa	H 9.71% C 74.95% N 9.71% O 5.54%
Fórmula empírica	C18H28N2O
Peso molecular	288,44
Código del Chemical Abstracts	27262-47-1

#### BUPIVACAÍNA

Denominación química	1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidinocarboxamida.
Composición cuantitativa	H 9.78% C 74.96% N 9.71% O 5.55%
Fórmula empírica	C18H28N2O
Peso molecular	288,43
Código del Chemical Abstracts	2180-92-9

## ROPIVACAÍNA

Denominación química	(S)-N-(2,6-Dimetilfenil)-1-propil-2-piperidinocarboxamida.
Fórmula empírica	C17H26N2O
Peso molecular	274,40
Código del Chemical Abstracts	84057-95-4

**IV.1.3.1. Denominación internacional (DCI):**

Chirocaine® -Levobupivacaína HCl

Scandicaina ®- Bupivacaína HCl con adrenalina (1.200.000)

Naropin®-Ropivacaína HCl

**IV.1.3.2. Fórmula molecular:**

Levobupivacaína: C18H28N2O

Bupivacaína C18H28N2O

Ropivacaína: C17H26N2O

**IV.1.3.3. Composición cuali-cuantitativa:**

Levobupivacaína:

Ampollas de plástico (Chirocane®) de 10ml ( 2,5mg/ml ), laboratorios ABBOT

Ampollas de plástico (Chirocane®) de 10 ml ( 5mg/ml ), laboratorios ABBOT

Bupivacaína:

Ampollas de cristal (Scandicain ®) de 10ml (2,5mg/ml) con adrenalina (1:200.000), laboratorios INIBSA.

Ampollas de cristal (Scandicain ®) de 10ml (5 mg/ml) con adrenalina (1:200.000), laboratorios INIBSA.

Ropivacaína:

Ampollas de plástico (Naropin®Polyamp DouFit ®) de 10 ml ( 2mg/ml ), laboratorios AstraZeneca

Bolsas de plástico (Naropin®Polibag ®) de 100 ml ( 2 mg/ml ), laboratorios AstraZeneca. Se introdujeron en un recipiente de cristal de SSF de 100ml previamente vaciado.

**IV.1.3.4. Forma farmacéutica:**

Inyectable otras vías (epidural)

**IV.1.3.5. Dosis y vía de administración:**

El ensayo clínico contempla la administración por vía epidural de fentanilo, levobupivacaína 0,125%, bupivacaína 0,125% y ropivacaína al 0,2%.

**IV.1.3.6. Proveedor de la medicación:**

Levobupivacaína, bupivacaína y ropivacaína: la medicación fue suministrada al Servicio de Anestesiología a través del Servicio de Farmacia del I.U.Dexeus. En el área obstétrica, un anestesiólogo preparó la medicación para su administración por un segundo anestesiólogo.

***IV.1.4. Datos del promotor***

M<sup>a</sup>Carmen Atiénzar Gómez

M.I.R. Servicio Anestesiología y Reanimación.

I.U.dexeus. Barcelona

Paseo Bonanova,67

08017 Barcelona

Teléfono:93 2274747

***IV.1.5. Datos del monitor***

Isabel Esteve Roger

M.I.R. Servicio Anestesiología y Reanimación.

I.U.dexeus. Barcelona

Paseo Bonanova,67

08017 Barcelona

Teléfono: 932274747

***IV.1.6 Datos de los investigadores***

Investigadores principales:

M<sup>a</sup>Carmen Atiénzar Gómez

M.I.R. Servicio Anestesiología y Reanimación.

I.U.dexeus. Barcelona  
Paseo Bonanova,67  
08017 Barcelona  
Teléfono: 93 2274747

Jose María Palanca Sanfrancisco  
Catedrático Anestesiología y Reanimación.  
Departamento de Cirugía.  
Facultad de Medicina y Odontología.  
Universitat de València.  
Teléfono: 963864812

Rosa Borràs Ramírez  
Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.  
I.U.dexeus. Barcelona  
Paseo Bonanova,67  
08017 Barcelona  
Teléfono: 932274747

Investigadores colaboradores:  
Francisco Fontao  
M.I.R. Servicio Anestesiología y Reanimación.  
I.U.dexeus. Barcelona  
Paseo Bonanova,67  
08017 Barcelona  
Teléfono: 932274747

Silvia Gil Trujillo  
M.I.R. Servicio Anestesiología y Reanimación.  
I.U.dexeus. Barcelona  
Paseo Bonanova,67  
08017 Barcelona  
Teléfono: 932274747

**Responsable de Biometría:**

Ferran Torres, MD PhD  
Farmacólogo clínico  
Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología  
Unidad de Ensayos Clínicos

Universitat Autònoma de Barcelona  
Calle Industria, 180, Entresuelo  
08025 Barcelona  
Tel: 934352694

#### ***IV.1.7. Centros donde se propone realizar el estudio***

Servicio de Anestesiología y Reanimación  
Institut Universitari Dexeus.  
Centro Adscrito a la Universitat Autònoma de Barcelona.  
Paseo Bonanova, 67  
08017 Barcelona  
Teléfono: 932274747

Parte estadística  
Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología  
Unidad de Ensayos Clínicos  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Calle Industria, 180, Entresuelo  
08025 Barcelona  
Tel: 934352694

## **IV.2. Tipo y diseño**

### ***IV. 2.1. Fase de desarrollo, tipo de diseño y control.***

Ensayo clínico randomizado, paralelo, unicéntrico, doble ciego, fase IV, de no-inferioridad en la eficacia de levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml controlado con bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml y con ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml en la analgesia epidural del parto.

### ***IV.2.2. Aleatorización.***

El procedimiento de aleatorización consideró la asignación según un esquema de aleatorización generado mediante el módulo PROC PLAN de SAS (versión 8.2), en bloques de tamaño múltiplo de 3 y siguiendo un patrón 1:1:1.

Se generó una lista de asignación aleatoria conforme a lo anteriormente expuesto, y a partir de la misma se realizó una lista con números correlativos.



Las pacientes tributarias de analgesia epidural para el trabajo del parto fueron valoradas para su inclusión en el estudio por un primer investigador. Tras los procedimientos de consentimiento informado y si la paciente consentía en ser incluida en el estudio, un segundo investigador consultaba en la lista el número de asignación que correspondía a dicha paciente. Esto le informaba de la estrategia asignada, viendo a qué grupo de tratamiento había quedado asignada la paciente. Este segundo investigador preparaba el tratamiento asignado. El tratamiento era administrado por el primer investigador (que desconocía qué anestésico local estaba administrando). Asimismo, el primer investigador evaluaba a la paciente en cada periodo de observación. La paciente tampoco conocía a qué grupo de tratamiento había sido asignada.

Tabla 17 . Aleatorización. L= Grupo levobupivacaína 0,125%, B= Grupo bupivacaína 0,125%, R= Grupo ropivacaína 0,2%.

NºPACIENTE	BLOQUE	TRATAMIENTO
1	1	R
2	1	B
3	1	R
4	1	L
5	1	B
6	1	L
7	2	B
8	2	R
9	2	R
10	2	B
11	2	L
12	2	L
13	3	B
14	3	R
15	3	B
16	3	L
17	3	L
18	3	R
19	4	R
20	4	R
21	4	L
22	4	B
23	4	B
24	4	L
25	5	B
26	5	L
27	5	B

28	5	R
29	5	L
30	5	R
31	6	B
32	6	L
33	6	R
34	6	R
35	6	B
36	6	L
37	7	L
38	7	L
39	7	R
40	7	B
41	7	R
42	7	B
43	8	L
44	8	L
45	8	R
46	8	B
47	8	B
48	8	R
49	9	R
50	9	L
51	9	R
52	9	B
53	9	B
54	9	L
55	10	R
56	10	L

57	10	R
58	10	B
59	10	L
60	10	B
61	11	R
62	11	R
63	11	L
64	11	B
65	11	L
66	11	B
67	12	B
68	12	R
69	12	R
70	12	L
71	12	L
72	12	B
73	13	B
74	13	R
75	13	R
76	13	L
77	13	L
78	13	B
79	14	B
80	14	R

81	14	L
82	14	L
83	14	B
84	14	R
85	15	L
86	15	L
87	15	B
88	15	R
89	15	R
90	15	B
91	16	L
92	16	B
93	16	R
94	16	B
95	16	L
96	16	R
97	17	B
98	17	R
99	17	B
100	17	L
101	17	R
102	17	L

### IV.3. Selección de sujetos

#### IV.3.1. Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión

Los sujetos debían cumplir todos los criterios siguientes:

- 1.- Mujeres embarazadas en trabajo de parto establecido, con dilatación cervical menor o igual a 4 cm y contracciones de intensidad moderada.
- 2.- Embarazo a término (mayor o igual a 37 semanas).
- 3.- Paciente primípara.
- 4.- Feto único de presentación cefálica.
- 5.- Edad entre 18 y 45 años.

6.- Pacientes ASA I y II.

7.- Pruebas de laboratorio (hemograma , bioquímica y pruebas de coagulación ) dentro del rango de la normalidad, de acuerdo a los valores normales de referencia del laboratorio del I.U. Dexeus.

8.- Signos vitales (TA, frecuencia cardiaca y temperatura) y registro ECG dentro de la normalidad.

9.- Aceptación libre de participar en el ensayo, con consentimiento informado por escrito del voluntario.

#### Criterios de exclusión

Los sujetos que presentaban uno o más de los siguientes criterios NO eran seleccionados para participar en este estudio:

1.- Administración de analgésicos vía parenteral antes de realizar la epidural.

2.- Incapacidad para entender español.

3.- Si se espera que el parto dure menos de 1 hora

4.- Historia previa de alcoholismo o drogodependencia.

5.- Evidencia de enfermedad cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, endocrina, gastrointestinal, hematológica psiquiátrica o neurológica basada en la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias.

6.- Antecedentes de alergia, idiosincrasia o hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida.

7.- Peso mayor de 100kg o altura menor de 1,50 m.

### **IV.3.2. Número de sujetos**

Con un tamaño de muestra de 27 sujetos por grupo de estudio, y un nivel de protección frente al error estadístico de tipo I de 0.025 unilateral (0.05 bilateral) se obtuvo un poder del 95% para rechazar la hipótesis nula de no-inferioridad, asumiendo una desviación estándar de 1. Se reclutaron un 10% más como previsión de posibles pérdidas para el análisis, con lo que finalmente se randomizaron 34 sujetos por grupo.

### **IV.3.3. Criterios de retirada**

Dado el carácter voluntario de la participación en el estudio y de acuerdo con la declaración de Helsinki, las pacientes podían abandonar el mismo sin que fuera necesario especificar las razones que tenían para hacerlo.

Así mismo, el investigador podía retirar a un sujeto del estudio si aparece cualquier complicación relacionada con la técnica epidural :

-Analgésia fallida o incompleta: si tras administrar la dosis inicial de anestésico local no se obtenía analgesia adecuada se administraba dosis de rescate. Se administraba 8 ml de levobupivacaína 0,125%, bupivacaína 0,125% o ropivacaína al 0,2%, dos dosis como máximo en un tiempo de 20 minutos. Si pese al rescate la analgesia era inadecuada, la paciente se retiraba del estudio.

- Punción accidental de la duramadre.

- Bloqueo subdural.

-Punción accidental de un vaso sanguíneo con inyección inadvertida de anestésico local.

Cualquier razón para el abandono fue recogida y especificada claramente en el Cuaderno de Recogida de Datos.

## **IV.4. Descripción del tratamiento**

### **IV.4.1. Dosis, posología, vía de administración y protocolo analgésico.**

Después de una prehidratación intravenosa con 500-1000ml de suero Ringer Lactato se colocaba a la paciente en decúbito lateral izquierdo para proceder a la localización del espacio epidural. Se preparaba la piel con povidona yodada y se infiltraba el tejido celular subcutáneo con 4-5 ml de lidocaína 2%. La identificación del espacio epidural se realizaba mediante la técnica de pérdida de resistencia con aire, a

nivel intervertebral L3-L4 con una aguja de Tuohy 18G y de 80 mm de longitud efectiva (Portex®; Smiths Medical, London, UK). Posteriormente se implantaba un catéter epidural a través de dicha aguja que se dejaba alojado a 3-4 cm del espacio epidural. Para prevenir la inyección intravascular, se realizaba una cuidadosa aspiración antes y durante la inyección. No se administraba dosis test.

Según correspondía por aleatorización, se asignaba a la paciente a uno de los 3 grupos. Se les administraba un bolus de anestésico local por vía epidural:

Grupo Levobupivacaína 0,125%: levobupivacaína 0,125% 10ml más fentanilo 50µg (1ml).

Grupo Bupivacaína 0,125%: bupivacaína 0,125% 10ml más fentanilo 50µg (1ml).

Grupo Ropivacaína 0,2%: ropivacaína 0,2% 10 ml más fentanilo 50µg (1ml).

Si esto no era suficiente para obtener analgesia en 20 min (se considera que existe analgesia si EVA <4, anexo II) se administraba el anestésico local utilizado como bolus de rescate:

Grupo Levobupivacaína 0,125% :Levobupivacaína 0,125% 8ml (10mg)

Grupo Bupivacaína 0,125%: Bupivacaína 0,125% 8ml (10mg)

Grupo Ropivacaína 0,2%: Ropivacaína al 0,2% 8 ml (16 mg)

Se administraba un total de 2 bolus de rescate en 20 minutos como máximo.

Si aun así no se conseguía analgesia, la paciente quedaba excluida del estudio sin ser reemplazada.

Una vez establecida la analgesia se iniciaba perfusión continua de anestésico local por vía epidural:

Grupo Levobupivacaína 0,125%: perfusión continua de levobupivacaína 0,125% más 1µg/ml de fentanilo a 8 ml/h.

Grupo Bupivacaína 0,125%: perfusión continua de bupivacaína 0,125% más 1µg/ml de fentanilo a 8 ml/h.

Grupo Ropivacaína 0,2%: perfusión continua de ropivacaína 0,2% más 1µg/ml de fentanilo a 8 ml/h .

#### **IV.4.2. Medicación de rescate**

En cualquier momento del periodo de dilatación en que aparecía un EVA  $\geq 4$  (analgesia inadecuada) se administraba un bolus de analgesia de rescate:

Grupo Levobupivacaína 0,125% :Levobupivacaína 0,125% 8ml (10mg)

Grupo Bupivacaína 0,125%: Bupivacaína 0,125% 8ml (10mg)

Grupo Ropivacaína 0,2%: Ropivacaína al 0,2% 8 ml (16 mg)

No se permitía la administración de ningún otro anestésico local diferente al que le correspondía a cada grupo a lo largo del estudio.

## **IV.5. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta**

### ***IV.5.1. Desarrollo del ensayo***

#### **IV.5.1.1. Selección de sujetos.**

Antes del comienzo del protocolo analgésico, el investigador comprobaba que la paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Procedía al examen de la paciente para recoger los datos que se relacionan. Dichos casos se registraban en el cuaderno de recogida de datos.

-Datos personales.

-Historia médica.

-Exploración física general y por aparatos, incluyendo peso y talla.

-Frecuencia cardíaca basal. Tensión arterial sistólica y diastólica basal, mediante un monitor electrónico de registro.

-Electrocardiograma de 12 derivaciones, practicado a velocidad de 25 mm/segundo.

-Examen Analítico, incluyendo bioquímica, hematología, y pruebas de coagulación.

Además se recogían los datos obstétricos:

-Semana de gestación

-Dilatación del cuello uterino en cm.

-Dolor basal, según la escala EVA (anexo II).

#### **IV.5.1.2. Desarrollo experimental**

-Realización de la epidural. Dosis inicial:

Se anotó en el CRD (anexo I) a que hora se realizaba la epidural, la dosis de anestésico local requerida para que fuera efectiva y el tiempo transcurrido para ello. En el momento en que fue efectiva la epidural se anotó el grado de dolor (EVA), bloqueo motor, bloqueo sensitivo y constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica,

frecuencia cardiaca). Este era considerado el minuto 0. En este momento se iniciaba la perfusión de anestésico local.

-Mantenimiento durante el periodo de dilatación:

A partir del momento en que comenzaba la perfusión continua de anestésico local se evaluó a la paciente a los 15 minutos, a los 30 minutos, a la hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas y al alcanzar la dilatación completa.

A los tiempos basal (antes de realizar la epidural), +15min, +30min, +1h, +2h, +3h, +4h y dilatación completa se anotó el grado del dolor, bloqueo motor, bloqueo sensitivo y constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca). A los mismos tiempos se recogieron los acontecimientos adversos tras pregunta.

Se monitorizó de forma continua la frecuencia cardiaca fetal y la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas.

El grado de dolor se evaluó según la escala visual analógica (EVA). El bloqueo motor según la escala modificada de Bromage (anexo II). El bloqueo sensitivo alcanzado se valora según la pérdida de sensibilidad al frío, anotando el dermatoma donde no existe sensibilidad (D4-D12).

Se anotó si fue necesario administrar dosis de rescate durante el periodo de dilatación (número de dosis de rescate y hora de administración)

-Parto:

Al llegar el momento del parto se anotó la dosis total de anestésico local empleado en la perfusión continua; el tiempo transcurrido desde la dilatación completa hasta el momento del parto; el modo de finalización del parto, definido como vaginal, vaginal instrumentado (vacuum, fórceps, espátulas), o cesárea; la necesidad de dosis de refuerzo de anestésico local en el momento del parto; el Apgar del recién nacido al primer y quinto minuto tras el nacimiento, el pH arterial y venosos y el peso y longitud del recién nacido;

-Evaluación de la técnica:

Al finalizar el parto se anotó el grado de satisfacción materna según una escala de valoración de satisfacción materna (anexo II)

## **IV.5.2. Evaluación de la respuesta**

### **IV.5.2.1. Variable Principal**

La variable principal de valoración fue la comparación en la diferencia de dolor respecto al valor basal entre los 3 grupos mediante la EVA a los 60 minutos. Se evaluó la no inferioridad del grupo en estudio en relación a los controles. Para dicho objetivo, se aceptó un valor máximo tolerable de EVA de 1cm (delta =1cm).

Grupo en estudio : levobupivacaína.

Grupos control: bupivacaína y ropivacaína.

### **IV.5.2.2. Otras variables en estudio**

Se evaluó :

-Dosis inicial: tiempo necesario para la instauración de la analgesia y cantidad de anestésico local requerido para ello. Grado de dolor y bloqueo motor obtenido tras la dosis inicial.

-Grado de dolor (según el EVA) a los distintos tiempos de medición durante el periodo de dilatación. Se aceptó que la analgesia era adecuada con un valor de EVA < 4cm.

-Bloqueo motor (escala modificada Bromage) a los distintos tiempos de medición.

-Bloqueo sensitivo a los distintos tiempos de medición.

-Consumo total de anestésico local durante el periodo de dilatación.

-Hemodinámica materna.

-Efectos adversos: se realizó una valoración, tras pregunta, de los síntomas o molestias experimentados por el sujeto. Además, en cualquier momento en que el sujeto notara algún tipo de molestia debía notificarlo al investigador. Se recogieron los acontecimientos adversos referidos de forma espontánea y tras pregunta.

-Satisfacción materna

-Repercusión sobre la dinámica del parto.

-Estado clínico del recién nacido.



## IV.6. Acontecimientos adversos

### IV.6.1. Definición

Acontecimiento adverso es cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto sometido a investigación clínica al que se administra un fármaco, independientemente que se considere o no relacionado con el fármaco. Cualquier signo (incluyendo la alteración de un parámetro de laboratorio), síntoma o enfermedad, desfavorables y no intencionados, que se presenten asociados temporalmente con el uso de un producto medicinal puede constituir un acontecimiento adverso.

Acontecimientos adversos esperados:

-Hipotensión arterial: definida por la disminución de la presión arterial sistólica del 20% respecto de la presión arterial basal. Al aparecer hipotensión se procedía a la colocación de la madre en decúbito lateral izquierdo, aumentando del ritmo de administración de líquidos intravenosos y administrando O<sub>2</sub> con mascarilla (FiO<sub>2</sub> 50% a 2 l/min). Si estas medidas no eran efectivas, se administró efedrina intravenosa en bolus de 5 mg (a repetir en 5 minutos si era necesario).

-Naúseas y vómitos. Se trató con administración de metoclopramida intravenosa 10 mg en caso de náuseas /vómitos de grado moderado y severo.

-Prurito. Se trató con naloxona 0,1 mg intravenoso en caso de prurito severo.

-Vértigo o mareos.

Los acontecimientos adversos inesperados son aquellas experiencias no descritas (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del investigador.

Se considera un acontecimiento adverso **grave** aquel que:

-causa la muerte del sujeto

-amenaza la vida

-produce incapacidad permanente o significativa

-da lugar a hospitalización o prolonga la misma

También son reacciones adversas graves las anomalías congénitas y las consecuencias clínicas adversas graves asociadas al uso de un medicamento de forma diferente a lo estipulado en la Ficha Técnica.

### IV.6.2. Descripción

La recogida de acontecimientos adversos deberá llevarla a cabo el investigador del ensayo, describiendo el acontecimiento adverso según su duración, intensidad, frecuencia y relación de causalidad entre el tratamiento y el acontecimiento adverso.

A. La duración se refiere al tiempo transcurrido desde la aparición del acontecimiento hasta su finalización.

B. La intensidad se definió según una escala de tres gradaciones:

-leve: no interfiere con la vida cotidiana del sujeto

-moderada: interfiere pero no impide la actividad habitual.

-grave: comentada en el apartado IV.5.1.

C. La frecuencia se definió como: puntual, recurrente o persistente.

D. La relación de causalidad

Improbable:

Secuencia temporal razonable

No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas

No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto

Posible:

Secuencia temporal razonable

Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas

Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.

Probable:

Secuencia temporal razonable

Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas

Mejora al interrumpir la administración del fármaco

No se explica por la situación clínica del sujeto

Cierta:

Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco o con los niveles plasmáticos o tisulares del mismo.

La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado.

Mejora al interrumpir la administración del fármaco

Reaparece al administrarlo de nuevo

No valorable:

No puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria

No puede ser complementada o verificada

No relacionada:

No cumple ninguno de los criterios mencionados anteriormente

### **IV.6.3. Registro de los acontecimientos adversos**

Los acontecimientos adversos observados durante la realización de un ensayo clínico, bien sea por el investigador o por el propio sujeto, deben ser registrados en el formulario de descripción de acontecimientos adversos (Anexo III).

Este formulario se encuentra en el CRD.

Se registran todos los acontecimientos adversos independientemente de la relación de causalidad imputada.

### **IV.6.4. Notificación**

El investigador era responsable de notificar en el plazo de 24 horas al promotor los acontecimientos adversos graves o inesperados. En el plazo de 48 horas se entregaría la hoja de notificación de acontecimientos adversos graves al promotor.

El promotor debería notificar a la Agencia Española del Medicamento (AEM) y al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) involucrado en el ensayo los acontecimientos graves e inesperados que pudieran estar relacionados con los tratamientos en investigación.

Cualquier acontecimiento adverso grave o inesperado sería comunicado al monitor del ensayo.

La notificación se llevaría a cabo mediante el formulario de notificación de acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos no graves o que se consideraran no relacionados con los tratamientos en ensayo deberían ser notificados de forma tabulada en el informe final del ensayo clínico.

## **IV.7. Aspectos éticos**

### **IV.7.1. Consideraciones generales**

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki (y en sus posteriores revisiones, anexo VI) y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español en materia de ensayos clínicos.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio, el Comité Ético aprobó el protocolo del estudio (anexo IV), la información que se dió a los sujetos y el modelo de consentimiento informado que se utilizó (Anexo V).

#### **IV.7.2. Consentimiento informado**

Antes de ser admitido en el estudio, el sujeto otorgó su consentimiento por escrito para participar en el mismo, una vez fue informado de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio en un lenguaje entendible para él. (Anexo V).

La información que se proporcionó contemplaba:

Explicación de que el ensayo implicaba un procedimiento experimental.

Explicación del objetivo del ensayo.

Descripción del/los fármaco/s a estudiar y asignación aleatoria. Declaración de que el tratamiento podía no ser el fármaco a estudiar.

Descripción de los procedimientos a seguir, incluyendo los invasivos.

Duración de la participación del sujeto.

Número aproximado de sujetos que participarían en el ensayo.

Responsabilidades del sujeto.

Riesgos e incomodidades razonablemente previsibles para el sujeto ( y para el embrión o feto) y medidas previstas de solución.

Descripción de los beneficios para el sujeto/la sociedad.

Disponibilidad de tratamientos alternativos con sus riesgos y beneficios potenciales.

Condiciones de participación: consentimiento expresado según su libre voluntad, derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento, derecho a negarse a participar sin perjuicio para el sujeto.

Explicación de que la identidad del sujeto era confidencial pero que las historias podían ser revisadas por el monitor del ensayo, los auditores y podían ponerse en conocimiento de las autoridades sanitarias.

Identificación de a quién y a que servicio acudir para obtener respuestas respecto a cualquier aspecto del ensayo o los derechos del sujeto.

Descripción de las circunstancias en las que el investigador podía interrumpir la participación de un sujeto en un ensayo.

La información al voluntario y el consentimiento informado se encuentran en el Anexo V.

### **IV.7.3. Confidencialidad**

Para preservar la confidencialidad de los datos personales de los sujetos, únicamente el investigador principal, sus colaboradores y el personal técnico que participaba en el estudio tenían acceso a la identidad de los mismos.

## **IV.8. Consideraciones prácticas**

### **IV.8.1. Responsabilidades de los participantes en el ensayo**

Investigadores:

El investigador principal fue el responsable único de la ejecución del ensayo. El investigador principal y sus colaboradores se comprometieron a practicar, a los sujetos incluidos en el ensayo, todas y cada una de las exploraciones y pruebas complementarias que se especificaban en los criterios de enjuiciamiento clínico del protocolo. El investigador se responsabilizó de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

Así mismo, el investigador principal fue responsable de observar las siguientes normas:

- Conocer y familiarizarse con el fármaco en estudio, cuyas características se describen en el manual del investigador.

- Garantizar que disponía de suficiente tiempo para realizar y terminar el estudio, que disponía del personal e instalaciones necesarias, y que no había ningún otro ensayo en marcha que interfiriera la realización del presente estudio.

- Acordar y firmar el protocolo junto con el promotor, y firmar la confirmación escrita de que el trabajo se realizaría según el protocolo y las Good Clinical Practice (GCP), así como su aceptación del control por parte del monitor y los procedimientos derivados de él.

- Garantizar que el ensayo clínico se realizaría de acuerdo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial en Helsinki (1964), en su versión más reciente, (Somerset West 1996), bajo las condiciones especificadas por la legislación española y los "Principles for the proper conduct of clinical drug studies" (Anexo VI). Documentos todos ellos que garantizan que el consentimiento informado del paciente es una condición indispensable para que el sujeto participe en el ensayo clínico.

- Remitir la solicitud, y seguir todos los pasos necesarios para ello, al Comité Ético de Investigación Clínica.

- Informar adecuadamente a todo el personal relacionado con el ensayo, sobre las características del mismo.

-Proporcionar a los voluntarios una información completa sobre el ensayo, obtener su consentimiento informado y firmado antes de ser incluido en el estudio.

-Establecer un sistema que garantizaba que la medicación proporcionada por el promotor esta debidamente registrada, que se almacenaba y manipulaba correctamente por el personal a cargo, y que existía la documentación necesaria para su utilización.

-Recopilar, registrar y comunicar que los datos progresaban en el modo estipulado.

-Informar al promotor sobre los acontecimientos adversos observados a lo largo del ensayo clínico. En caso de cualquier acontecimiento adverso severo, dicho acontecimiento sería comunicado inmediatamente, y se tomarían las medidas precisas para salvaguardar la seguridad del sujeto.

-Firmar y estar de acuerdo con el informe final del ensayo.

-Garantizar que la confidencialidad de la información, en lo referente a los sujetos y a la información proporcionada por el promotor, era guardada debidamente por todos los miembros del equipo investigador.

-Poner todos los datos a disposición del patrocinador, del monitor y de las autoridades, en el caso de auditorias o inspecciones.

-Especificar claramente en la historia clínica que el sujeto estaba participando en un ensayo clínico.

-Proporcionará los datos y firmas del equipo de colaboradores que participaban en el estudio.

El personal auxiliar que colaboró en el estudio fue informado por el investigador principal de sus responsabilidades hacia el sujeto.

El responsable del almacenamiento y dispensación de la medicación del estudio fue el Servicio de Farmacia del centro donde se realizó el ensayo. El investigador principal y el farmacéutico conjuntamente coordinaron la forma adecuada de entrega de la medicación.

#### Responsabilidades del personal auxiliar:

El personal auxiliar que colaboró en el estudio cumplió las normas generales establecidas para la realización del ensayo y siguió en todo momento las instrucciones del investigador.

#### Responsabilidades del monitor:

El monitor fue el principal enlace entre el promotor y el investigador. Sus responsabilidades incluyeron:

-Trabajar en la forma que se establece en los Procedimientos normalizados de trabajo (PNTs), visitando periódicamente al investigador con el fin de controlar el

desarrollo del protocolo, de que estaba siendo adecuadamente seguido y asegurándose de que todos los resultados eran obtenidos y registrados adecuadamente. Para cumplir adecuadamente su misión, debía estar informado en todo momento de cualquier detalle relevante sobre los voluntarios (historia clínica, informes de laboratorio, etc.) que hubiera sido recogido en el cuaderno de recogida de datos del sujeto.

-Asegurarse de que el Centro donde se desarrollaba el ensayo tenía suficientes habitaciones, medios técnicos y personales, así como un número adecuado de voluntarios durante toda la duración del estudio.

-Asegurarse de que el personal que colaboraba con el investigador tenía suficiente información acerca del ensayo.

-Asegurarse de que todos los consentimientos informados se obtenían de los voluntarios en la forma adecuada, antes de su ingreso en el estudio.

-Actuar como enlace entre el investigador y el promotor en todo momento.

-Controlar que el almacenamiento, distribución e información sobre las muestras y su utilización eran los adecuados, según la legislación vigente y los requisitos establecidos en el protocolo del ensayo.

-Mantener actualizado al investigador sobre cualquier procedimiento o información relacionada con el ensayo.

#### **IV.8.2. Condiciones de archivo de los datos**

Los datos obtenidos se transcribieron CRD y estos datos se consideraron la información válida para el posterior enjuiciamiento de los datos cinéticos y de seguridad de los tratamientos objeto de estudio.

Los documentos correspondientes a este ensayo se archivan en el Archivo Central del Institut Universitari Dexeus hasta dos años después de la última indicación aprobada del producto.

El investigador principal se responsabiliza de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos 15 años después de haber concluido o interrumpido el ensayo.

#### **IV.8.3. Identificación de la medicación**

- Levobupivacaína al 0,5% fue suministrada por el servicio de farmacia del I.U. Dexeus. Se suministraron ampollas de levobupivacaína 0,5% de 10 ml y ampollas de Levobupivacaína 0,25% de 10ml.

La dosis inicial se preparó como sigue: 2,5 ml levobupivacaína 0,5% más 7,5 ml suero salino fisiológico, quedando 10 ml levobupivacaína 0,125%. Además se administraron 50µg fentanilo.

La perfusión continua se preparó en un suero salino fisiológico de 100ml de cristal, del que extrajeron 26 ml y se introdujeron 25 ml levobupivacaína 0,5% y 1ml de fentanilo, quedando una solución de 100ml de levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml.

Dosis de rescate : 4ml de levobupivacaína 0,25% más 4ml de suero salino fisiológico, quedando 8 ml de levobupivacaína 0,125%.

- Bupivacaína al 0,5% fue suministrada por el servicio de farmacia del I.U. Dexeus. Se suministraron ampollas de bupivacaína 0,5% de 10 ml y ampollas de bupivacaína 0,25% de 10ml.

La dosis inicial se preparó como sigue: 2,5 ml bupivacaína 0,5% más 7,5 ml suero salino fisiológico, quedando 10 ml bupivacaína 0,125%, y se añaden 50µg fentanilo.

La perfusión continua se preparó en un suero salino fisiológico de 100ml de cristal, del que extrajeron 26 ml y se introdujeron 25 ml bupivacaína 0,5% y 1ml de fentanilo, quedando una solución de 100ml de bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml.

Dosis de rescate : 4ml de bupivacaína 0,25% más 4ml de suero salino fisiológico, quedando 8 ml de bupivacaína 0,125%.

- Ropivacaína al 0,2 % fue suministrada por el servicio de farmacia del I.U. Dexeus. Se suministraron ampollas de ropivacaína 0,2% de 10 ml y ampollas de ropivacaína 0,75% de 10 ml.

La dosis inicial fue una ampolla de 10 ml Ropivacaína 0,2% y se añaden 50µg fentanilo.

La perfusión continua se preparó en un suero salino fisiológico de 100ml de cristal, del que extrae el contenido y se introducen 100ml Ropivacaína 0,2% y 1ml de fentanilo, quedando una solución de 100ml Ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml.

Dosis de rescate: 8ml de Ropivacaína 0,2%.

#### ***IV.8.4. Condiciones de publicación***

Los resultados obtenidos como consecuencia de la investigación clínica con el producto objeto de estudio serán revisados y discutidos por el equipo investigador y el promotor para su posterior publicación.



## **IV.9. Evaluación estadística**

### ***IV.9.1. Análisis descriptivo***

Se detallan los siguientes índices descriptivos en el informe estadístico según la naturaleza de las variables:

En variables continuas: Media, IC95% media, DE, mínimo, Percentil 25, mediana, Percentil 75, máximo, N y missing. Por grupo y globalmente.

En variables categóricas: % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.

En variables ordinales: Se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas y otra con los de las variables categóricas.

En campos abiertos o cuando sea de interés listar todos los casos de una o más variables, se describen mediante listados.

### ***IV.9.2. Análisis inferencial***

El tratamiento estadístico de la variable principal de eficacia se describe específicamente en un apartado siguiente. Para el resto de variables, se aplicó la prueba de hipótesis adecuada según su naturaleza: test exacto de Fisher para variables categóricas, el análisis de varianza para variables continuas, Kruskal-Wallis para variables ordinales. En caso de significación global se realizaron contrastes a posteriori entre grupos. Se utilizó la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples.

#### **Homogeneidad basal entre los grupos**

Se realizó un análisis de la comparabilidad inicial de los grupos de tratamiento establecidos respecto a las variables demográficas y características clínicas obstétricas en el momento de la inclusión.

### ***IV.9.3. Análisis principal de eficacia***

La variable principal de eficacia se evaluó comparando el valor a los 60 min entre tratamientos mediante un modelo de ANCOVA con el valor basal del EVA como covariable. Se calcularon las medias ajustadas y su IC95% bilateral (97,5% unilateral) mediante el modelo de ANCOVA, y se utilizaron para la decisión de no-inferioridad. Así, si la estimación de la diferencia en las medias ajustadas del modelo ANCOVA en la evaluación final de dolor mediante la EVA entre los grupos a los 60 min y su límite superior del intervalo de confianza al 95% bilateral (97.5% unilateral), no llegaban a

sobrepasar, por defecto, la delta del diseño ( $\delta=1\text{cm}$ , ver sección de predeterminación del tamaño muestral), se podría concluir no-inferioridad. Dicha estrategia se realizó para cada uno de los dos grupos experimentales en relación al grupo control. Se contempló realizar un análisis de superioridad en un segundo paso si se cumplía la premisa de no-inferioridad. Esta aproximación no requería ajuste en la significación ya que no implicaba un aumento en el error de tipo I (331).

En caso que dicha estimación y/o el límite superior de su intervalo cruzaran el límite pre-definido de tolerabilidad de menor eficacia ( $\delta=1\text{cm}$ ) no se podría concluir no-inferioridad.

El análisis principal de no-inferioridad del estudio se realizó con la población por protocolo, y si procediera la aproximación de superioridad, ésta se analizaría utilizando la población de intención a tratar, de acuerdo a las recomendaciones internacionales.

#### ***IV.9.4. Análisis de tolerabilidad y aceptabilidad***

La frecuencia de aparición de acontecimientos adversos en los dos grupos se comparó mediante la prueba exacta de Fisher.

#### ***IV.9.5. Nivel de significación***

En todas las pruebas estadísticas propuestas el grado de significación exigido fue el convencional ( $p \leq 0,05$  bilateral;  $p \leq 0,025$  unilateral para la no inferioridad).

#### ***IV.9.6. Tratamiento de los valores missing***

El análisis principal de no-inferioridad se realizó con los datos disponibles sin ninguna imputación y con la población por protocolo. No obstante, se contempló realizar un análisis de robustez de los resultados mediante un análisis secundario con imputación de los valores ausentes de la variable principal:

Si la falta de datos era debido a problemas de eficacia o implementación de la estrategia, o bien se desconocía la causa, se imputó el valor del percentil 95% correspondiente al grupo de estudio.

En caso de datos ausentes por otros motivos, se implementó el método LOCF (Last Observation Carried Forward) siempre que se dispusiera de un valor de al menos una hora posterior al basal.



## **V. R E S U L T A D O S**



En la realización de nuestro ensayo clínico se siguieron las recomendaciones de la Declaración CONSORT revisada. Para entender los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA), los lectores deben comprender su diseño, realización, análisis e interpretación. Este propósito solo puede ser logrado mediante una completa transparencia de los autores. Algunos investigadores y editores desarrollaron la declaración original, CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, por sus siglas en inglés [Normas Consolidadas para las publicaciones de Ensayos Clínicos] ) para ayudar a los autores a mejorar la publicación de ensayos mediante el uso de una lista de comprobación y un diagrama de flujo. La Declaración CONSORT revisada (331), seguida en la realización de nuestro ensayo clínico, incorpora nuevas evidencias y recoge algunas críticas de la Declaración CONSORT original. La evidencia empírica indica que no incluir la información recomendada por la Declaración CONSORT está asociado con estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento. CONSORT impulsa la transparencia en informar los métodos y resultados, de tal modo que los informes de ECCAs puedan ser interpretados de forma legible y precisa.

## V.1. Flujo de participantes

Fueron asignados 102 pacientes aleatoriamente en tres grupos: (Fig 28).

-Grupo Levobupivacaína 0,125%: se asignaron 34 pacientes; de ellas 2 pacientes no recibieron el tratamiento. Las causas fueron:

Paciente n°= 4. Inadecuada analgesia inicial tras la dosis inicial de levobupivacaína y dos bolus de rescate. Se sospecha inadecuada colocación del catéter epidural, por lo que se retira a la paciente del estudio y se realiza nuevamente la técnica epidural.

Paciente n°=71. Se realiza la técnica epidural, con la paciente a 2 cm de dilatación cervical. A los 20min de realizarse la epidural, la paciente es explorada por el ginecólogo y se encuentra a 10 cm de dilatación cervical (dilatación completa), por lo que es retirada del estudio al no cumplir los criterios de inclusión.

-Grupo Bupivacaína 0,125%: se asignaron 34 pacientes; de ellas 3 pacientes no recibieron el tratamiento. Las causas fueron:

Paciente n°= 64. Inadecuada analgesia inicial tras la dosis inicial bupivacaína y dos bolus de rescate. Además la paciente refiere un sabor “metálico” en la boca. No aparecen otros síntomas de afectación del sistema nervioso central ni cardiovascular. Dado que la analgesia no es efectiva, y ante la sospecha de inyección intravascular

inadvertida de anestésico local, se retira a la paciente del estudio. A los pocos minutos desaparecen los síntomas.

Paciente n°= 67. Inadecuada analgesia inicial tras la dosis inicial bupivacaína y dos bolus de rescate. La paciente presenta una zona (en fosa ilíaca derecha ) donde al explorarla no existe bloqueo sensitivo, y la analgesia no es eficaz. Se retira a la paciente del estudio por analgesia incompleta.

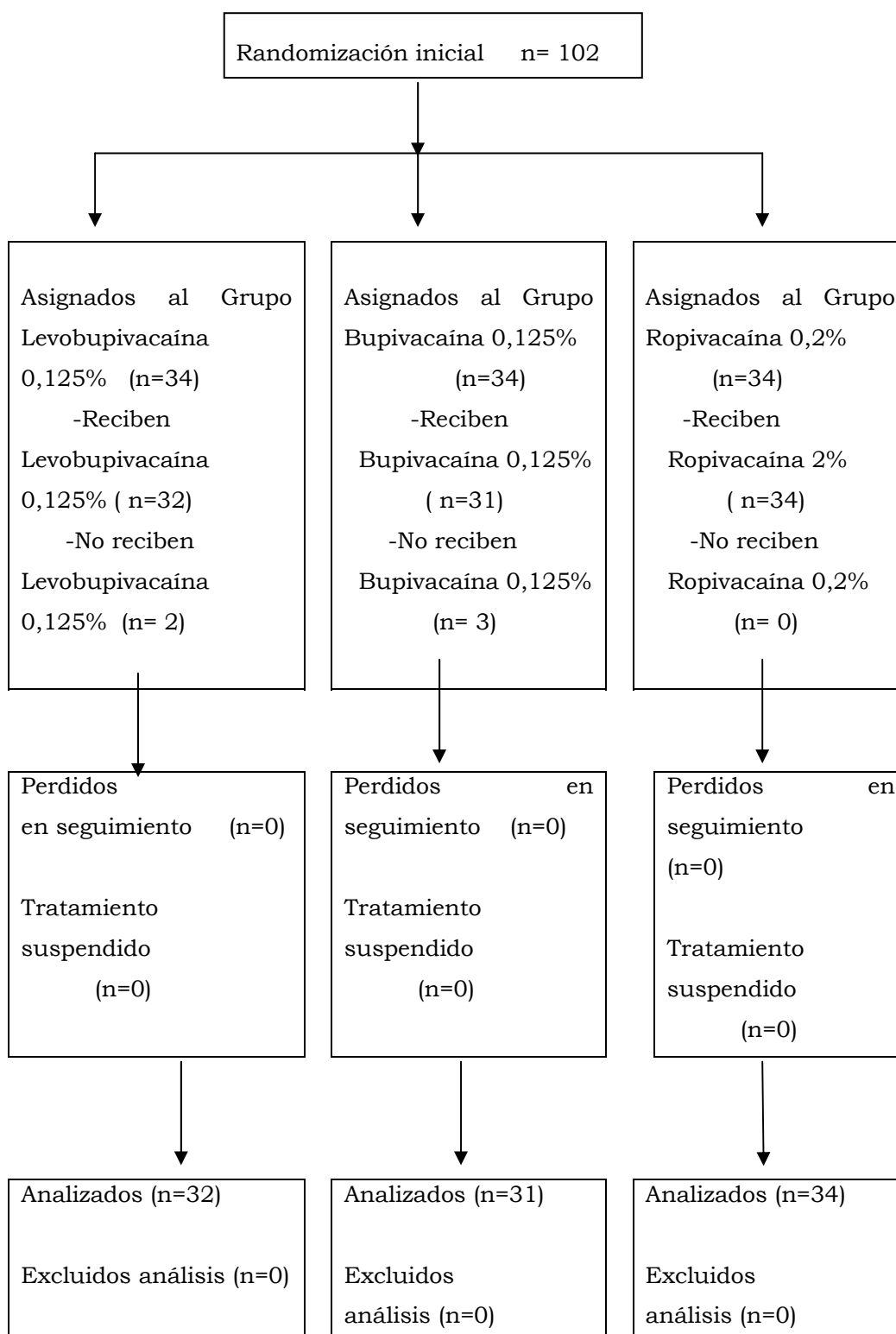
Paciente n°=99. Tras administrar la dosis inicial de bupivacaína, se comprueba que la paciente presenta un bloqueo sensitivo extenso (que asciende a nivel del dermatoma T4), asimétrico (unilateral e irregular), con mínimo bloqueo motor y simpático (sin asociarse a hipotensión arterial). Ante la sospecha de un bloqueo subdural se retira la paciente del estudio.

-Grupo Ropivacaína : se asignaron 34 pacientes. Todas las pacientes recibieron el tratamiento.

Dado que todos los participantes aleatorizados que recibieron la perfusión de anestésico local (n=97) cumplieron con el protocolo, las poblaciones de intención de tratar (ITT), por protocolo (PP) y seguridad fueron las mismas.

FIGURA 28.

Diagrama de flujo del proceso de los sujetos a través de las fases del estudio.





## V.2. Reclutamiento

El periodo de reclutamiento de pacientes fue de Abril del 2003 a Mayo del 2004.

## V.3. Características demográficas y obstétricas

Se recogen los datos demográficos (edad, peso y talla) y obstétricos (semanas de gestación, dilatación cervical al solicitar la epidural).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables demográficas.

Las características obstétricas fueron similares en cuanto a la semana de gestación y la dilatación cervical en el momento de realizar la epidural (Tabla 18). En todas las pacientes se utilizó oxitocina durante el periodo de dilatación.

TABLA 18.  
Características demográficas y obstétricas.

	Levobupivacaína 0,125% (n=32 )	Bupivacaína 0,125% (n=31)	Ropivacaína 0,2% (n=34)	Valor p*
Edad, años, media ( $\pm$ DE)	31,53 (4,0)	31,77 (2,96)	31,56 (2,67)	0,949
Peso, kg, media ( $\pm$ DE)	71,00 (9,15)	75,91 (9,27)	71,78 (10,95)	0,110
Altura, m, media, ( $\pm$ DE)	1,65 (0,06)	1,64 (0,06)	1,62 (0,06)	0,198
Semana de gestación, semanas, media ( $\pm$ DE)	39,64 (1,09)	39,62 (1,07)	39,66 (1,36)	0,991
Dilatación cervical, cm, media ( $\pm$ DE)	2,78 (0,79)	2,48 ( 1,03)	2,76 (0,89)	0,346

\*Anova

#### V.4. Número de pacientes analizado

Se evalúa a la paciente antes de realizar la epidural (Basal), y a partir del momento en que se inicia la perfusión continua se evalúa a los 15 minutos, a los 30 minutos, a la hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas y al alcanzar la dilatación completa. Todas las pacientes que tienen un parto vía vaginal son evaluadas en el momento de llegar a dilatación completa, independientemente del tiempo que haya transcurrido (las únicas pacientes que no son examinadas en dicho momento son las que se finaliza en cesárea antes de llegar a dilatación completa).

El número de pacientes que permanece en el estudio va disminuyendo conforme pasa el tiempo, ya que las pacientes van dando a luz.

En la tabla 19 y en la figura 29 podemos ver el número de pacientes utilizado para el análisis estadístico en cada periodo de observación. Según lo previsto en el protocolo, se realizó un análisis de robustez de los resultados mediante un análisis secundario con imputación de los valores ausentes de la variable principal (grado de dolor). Se realizó con implementación por el método LOCF en los tiempos 2h, 3h, 4h y dilatación completa.

TABLA 19.

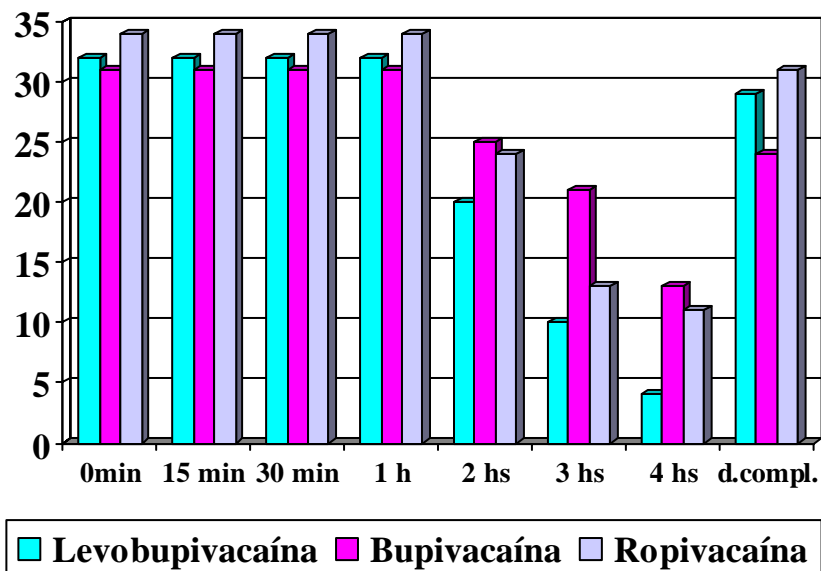
Número de pacientes en estudio en cada periodo de observación

	Basal	15min	30min	1 hora	2horas	3 horas	4 horas	Dilatación completa
Grupo Levobupivacaína	32	32	32	32	20	10	4	29
Grupo Bupivacaína	31	31	31	31	25	21	13	24
Grupo Ropivacaína	34	34	34	34	24	13	11	31

FIGURA 29.

Número de pacientes en estudio en cada período de observación

Nºde pacientes



Tiempo

## V.5. Variable principal de eficacia

La variable principal de valoración fue la comparación en la diferencia de dolor respecto al valor basal entre los tres grupos mediante la EVA (de 0 a 10 cm) a los 60 minutos. Se evaluó la no inferioridad del grupo experimental (levobupivacaína) en relación a los controles (bupivacaína y ropivacaína). Para dicho objetivo, se aceptó un valor máximo tolerable de EVA de 1cm (delta =1cm).

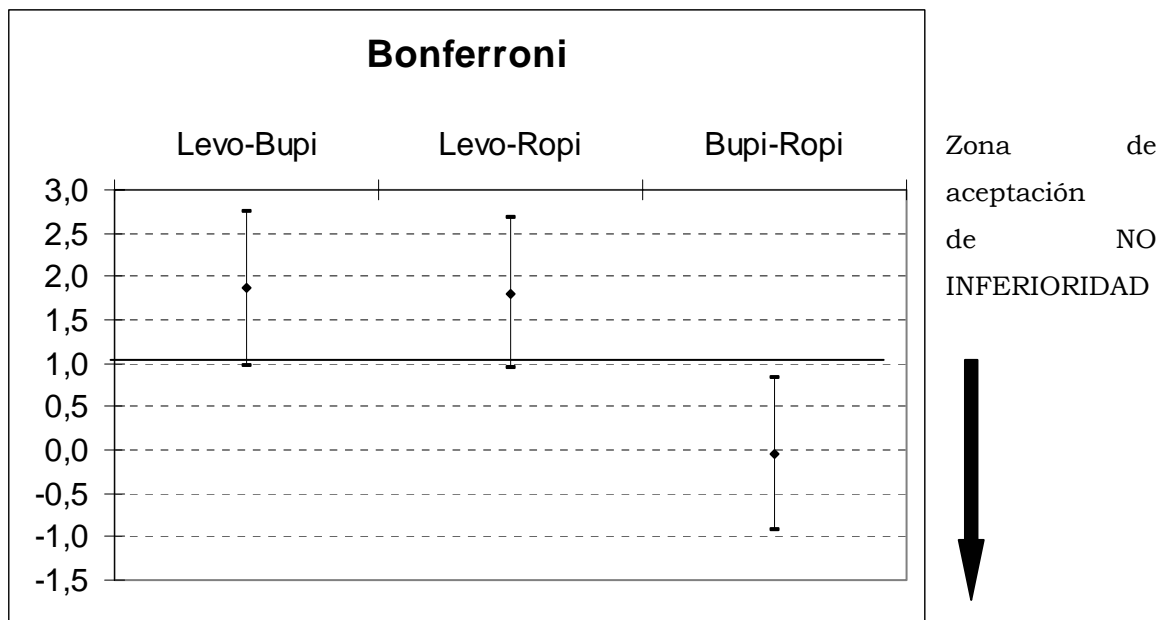
Se comparó el valor del EVA a los 60' entre tratamientos mediante un modelo de ANCOVA con el valor basal del EVA como covariable. Se calcularon las medias ajustadas y su IC95% bilateral mediante el modelo de ANCOVA, y se utilizaron para la decisión de no-inferioridad.

Así, si la estimación de la diferencia en las medias ajustadas del modelo ANCOVA en la evaluación final de dolor mediante la EVA entre los grupos a los 60' y su límite superior del intervalo de confianza al 95% bilateral, no llegaba a sobrepasar, por defecto, la delta del diseño ( $\delta=1\text{cm}$ ), se podría concluir no-inferioridad. Dicha estrategia se realizó para el grupo experimental (levobupivacaína) en relación a los dos grupos control (bupivacaína y ropivacaína). En caso que dicha estimación y/o el límite superior de su intervalo cruzara el límite pre-definido de tolerabilidad de menor eficacia ( $\delta=1\text{cm}$ ) no se podría concluir no-inferioridad.

Los resultados se muestran en la figura 30. Los intervalos de confianza fueron ajustados por el método de Bonferroni. Las diferencias entre las medias fueron mayores que el valor predefinido ( $\delta=1\text{cm}$ ) por lo que no se puede concluir la no inferioridad de levobupivacaína ni con bupivacaína ni con ropivacaína. Incluso el límite superior de intervalo de confianza supera, en ambos casos, el 2,5 (2,74 y 2,68 respectivamente).

Además se obtuvo la diferencia entre medias entre los dos grupos control. Entre bupivacaína y ropivacaína sí podemos concluir la no-inferioridad (diferencia entre medias  $< 1\text{cm}$ ).

FIGURA 30.  
EVA 60 min: diferencia de medias ajustadas (IC 95% ).



	Diferencia medias ajustadas	IC 95% diferencia	
		Límite Inferior	Límite superior
Levobupivacaína-Bupivacaína	1,86	0,97	2,74
Levobupivacaína-Ropivacaína	1,82	0,95	2,68
Bupivacaína-Ropivacaína	-0,04	-0,92	0,83

## V.6. Grado de dolor

Antes de realizar la técnica epidural se interrogó a la paciente sobre el grado de dolor según el EVA, obteniendo el dolor Basal.

Una vez instaurada la perfusión continua de anestésico local, se evaluó el grado de dolor a los tiempos +15min, +30min, +1h, +2h, +3h, +4h y al llegar a dilatación completa según el EVA en los tres grupos de tratamiento (Figura 31, tabla 20).

TABLA 20.  
Grado de dolor según EVA. Medias ajustadas por el valor basal.

	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	Valor p*
Basal	8,63 (8,23-9,02)	8,15 (7,59-8,70)	8,21 (7,69-8,72)	0,320
15 min	1,75 (1,32-2,17)	0,45 (0,03-0,90)	0,32 (-0,09-0,73)	<0,001
30 min	1,79 (1,39-2,18)	0,15 (-0,25-0,56)	0,47 (0,09-0,85)	<0,001
1 hora	2,14 (1,63, 2,64)	0,28 (-0,23 0,79)	0,32 (-0,16 0,81)	<0,001
2 horas	1,59 (0,90-2,29)	0,34 (-0,30-0,97)	0,53 (-0,12-1,17)	0,021
3 horas	1,70 (0,77-2,62)	0,52 (-0,13-1,17)	0,46 (-0,36-1,30)	0,083
4 horas	1,60 (0,70-2,50)	0,37 (-0,13-0,88)	0,25 (-0,30-0,80)	0,039
Dilatación completa	1,53 (1,01-2,05)	0,52 (-0,04-1,09)	0,36 (-0,13-0,85)	0,004

\*ANOVA. Valores expresados en media ajustada (IC95%).

La analgesia obtenida no fue similar entre los grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en el EVA a los 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas y en la dilatación completa, siendo el grado de dolor mayor en el grupo de Levobupivacaína (Tabla 20).

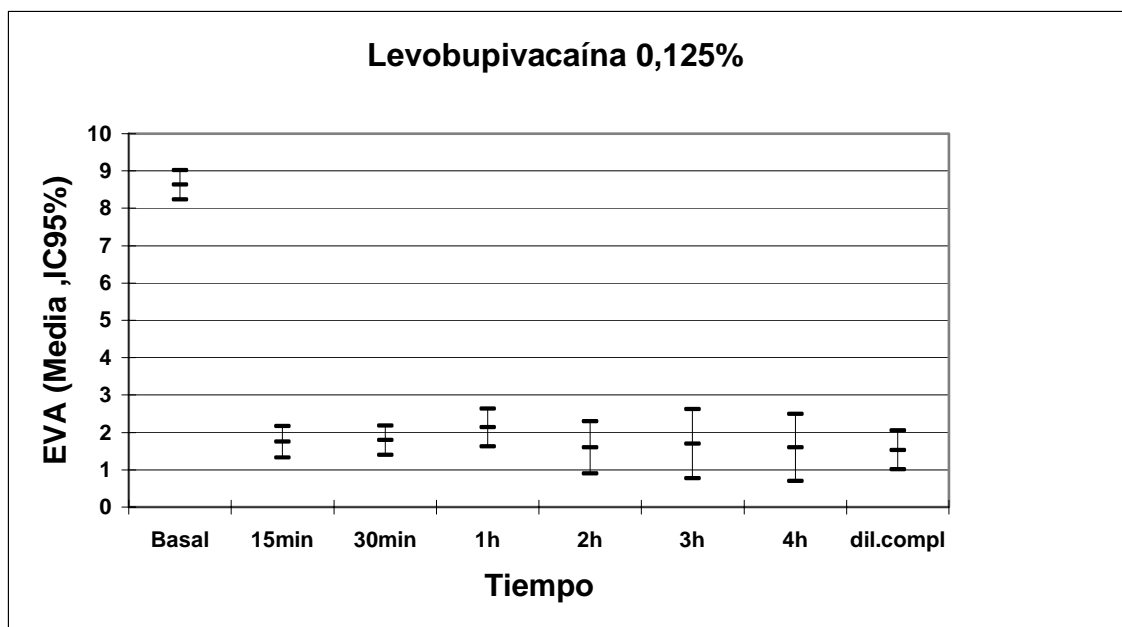
A las 3h el EVA también fue mayor en el grupo de Levobupivacaína, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Esta ausencia de significación puede deberse a que este periodo existe un menor número de pacientes en cada grupo. De hecho, al realizar el análisis secundario con imputación de los valores ausentes (implementación por el método LOCF), obtenemos que las diferencias sí son estadísticamente significativas (Tabla 21).

TABLA 21. Grado de dolor según EVA.  
Imputación de los valores ausentes (método LOCF).

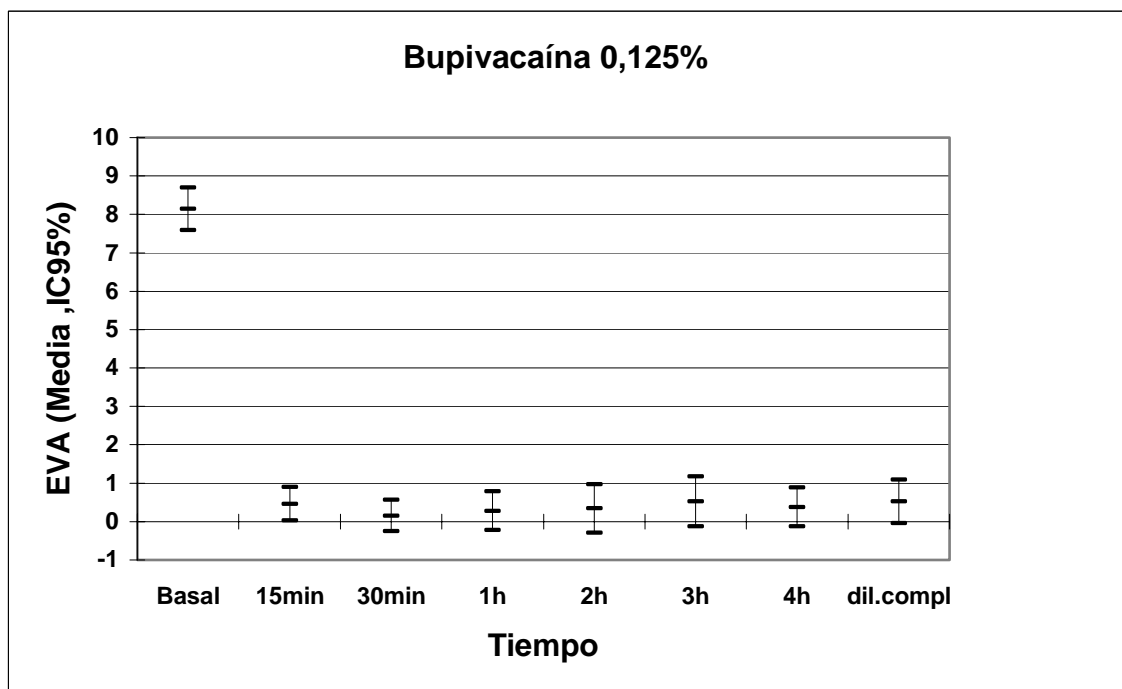
	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	Valor p*
2 horas	1,98 (1,41-2,53)	0,38 (-0,19-0,95)	0,47 (-0,07-1,01)	<0,001
3 horas	2,06 ( 1,49-2,63)	0,42 (-0,16-1,01)	0,56 (0,00-1,11)	<0,001
4 horas	2,02 (1,51-2,54)	0,24 (-0,29-0,77)	0,47 (-0,04-0,97)	<0,001
Dilatación completa	1.62 (1,15-2,10)	0,43 (-0,06-0,78)	0,32 (-0,14-0,78)	<0,001

\*ANOVA. Valores expresados en media ajustada(IC95%).

FIGURA 31.  
Grado de dolor según EVA.

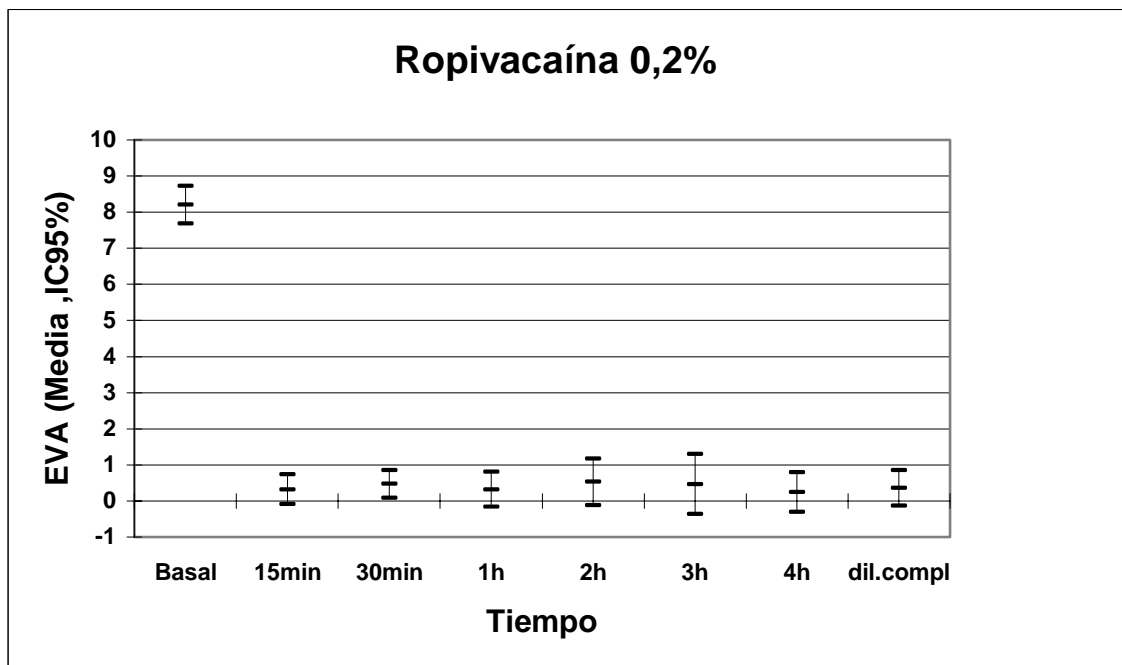


31.A. Levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1 $\mu$ g/ml a 8 ml/h



31.B. Bupivacaína 0,125% más fentanilo 1 $\mu$ g/ml a 8 ml/h



31.C. Ropivacaína 0,2% más fentanilo 1 $\mu$ g/ml a 8 ml/h

En los casos en que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, utilizando la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples (Tabla 22, Figuras 32-36).

TABLA 22. Diferencia de medias ajustadas (EVA).  
Contrastes a posteriori entre grupos (aproximación de Bonferroni)

Variable dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Significación
Eva 15 min	Levo	Bupi	1,28	<0.001
	Levo	Ropi	1,43	<0.001
	Bupi	Ropi	0,14	1.000
Eva 30 min	Levo	Bupi	1,63	<0.001
	Levo	Ropi	1,31	<0.001
	Bupi	Ropi	-0,32	0.791
Eva 1h	Levo	Bupi	1,86	<0.001
	Levo	Ropi	1,82	<0.001
	Bupi	Ropi	-0,04	1.000
Eva 2h	Levo	Bupi	1,26	0.029
	Levo	Ropi	1,07	0.085
	Bupi	Ropi	-0,19	1.000
Eva 4h	Levo	Bupi	1,23	0,065
	Levo	Ropi	1,35	0,047
	Bupi	Ropi	0,11	1,000
Eva dilat completa	Levo	Bupi	1,00	0.035
	Levo	Ropi	1,17	0.005
	Bupi	Ropi	0,17	1.000

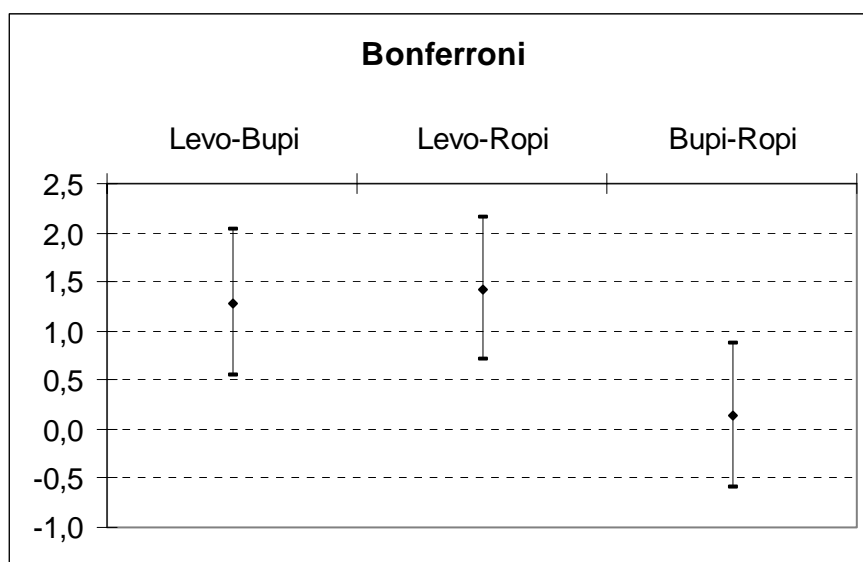
Se comprueba que el grado de dolor (según el EVA) fue mayor en el grupo de Levobupivacaína al compararlo con el grupo de Bupivacaína. Asimismo, el grado de dolor fue mayor en el grupo de Levobupivacaína al compararlo con ropivacaína. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los tiempos 15min, 30 min, 1 h y dilatación completa. A las 2h la diferencia en el EVA era significativamente mayor al

comparar levobupivacaína con bupivacaína ( $p = 0,029$ ), pero la diferencia no fue significativa al comparar la levobupivacaína con ropivacaína ( $p=0,085$ ). A las 4h la diferencia en el EVA era significativamente mayor al comparar levobupivacaína con ropivacaína ( $p=0,047$ ), pero la diferencia no fue significativa al comparar la levobupivacaína con bupivacaína ( $p = 0.065$ ).

En el grado de dolor (EVA) entre los grupos Bupivacaína y Ropivacaína no existieron diferencias estadísticamente significativas en ningún periodo de observación ( $p > 0,05$ ).

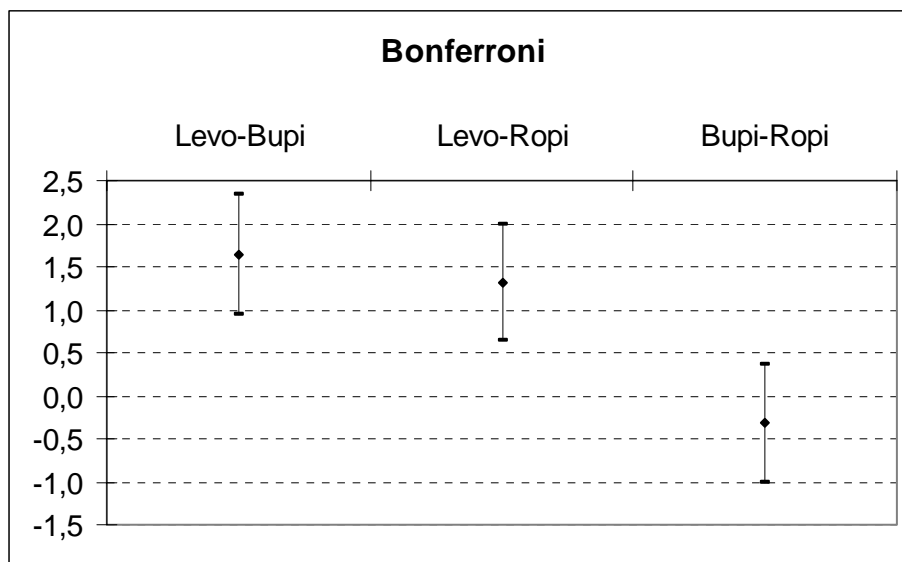
FIGURA 32.

EVA 15min: diferencia de medias ajustadas (IC 95%).



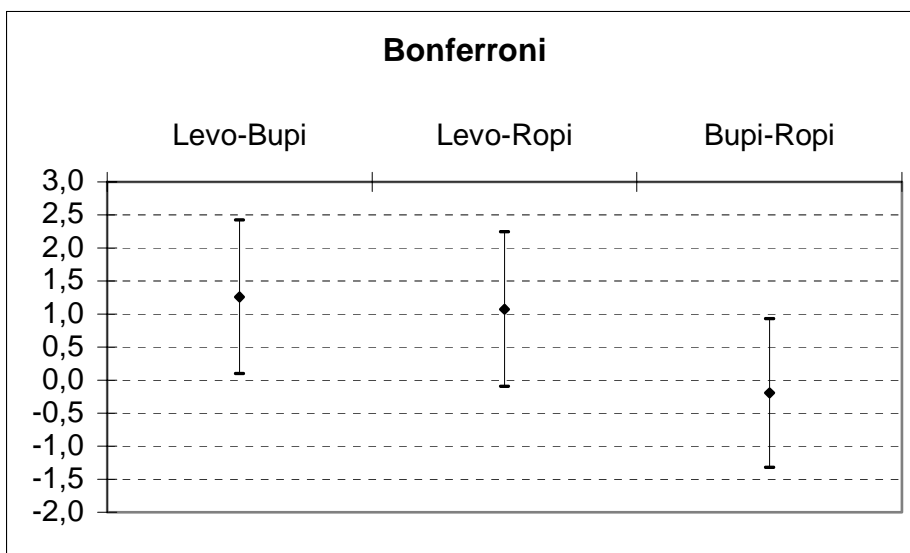
	Diferencia medias	IC 95% diferencia	
		Límite inferior	Límite superior
Levobupivacaína - Bupivacaína	1,28	0,54	2,04
Levobupivacaína - Ropivacaína	1,43	0,70	2,16
Bupivacaína - Ropivacaína	0,14	-0,60	0,88

FIGURA 33.  
EVA 30 min: diferencia de medias ajustadas (IC 95%).



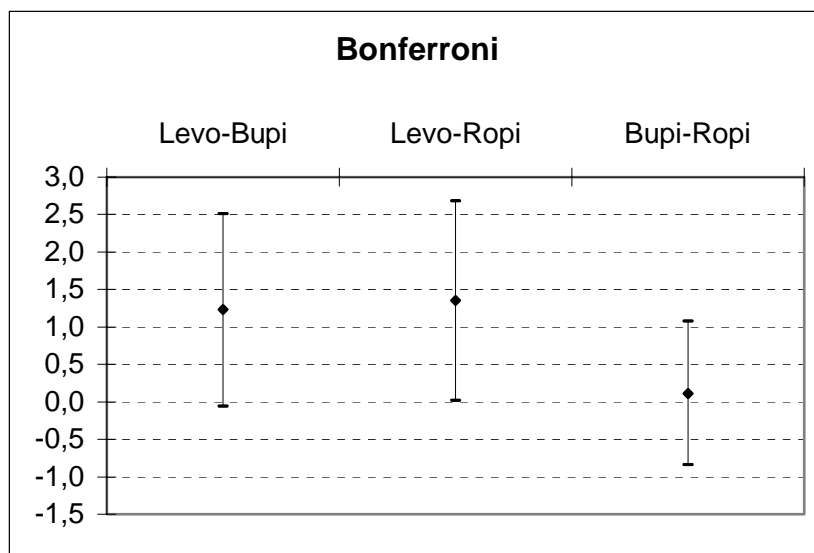
	Diferencia medias	IC 95% diferencia	
		Límite inferior	Límite superior
Levobupivacaína -Bupivacaína	1,63	0,94	2,33
Levobupivacaína -Ropivacaína	1,32	0,64	1,99
Bupivacaína -Ropivacaína	-0,32	-1,00	0,37

FIGURA 34 .  
EVA 2h :diferencia de medias ajustadas (IC 95%).



	Diferencia medias	IC 95% diferencia	
		Límite inferior	Límite superior
Levobupivacaína - Bupivacaína	1,26	0,1	2,42
Levobupivacaína - Ropivacaína	1,07	-0,10	2,24
Bupivacaína - Ropivacaína	-0,19	-1,32	0,93

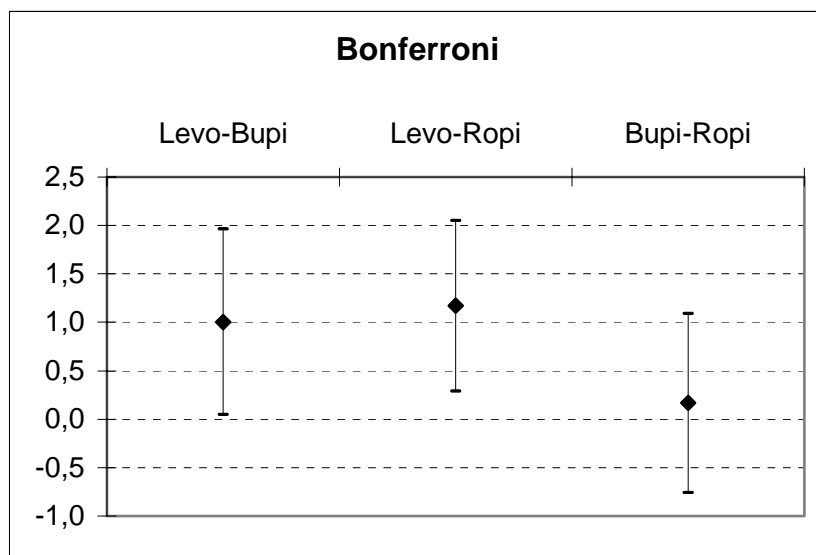
FIGURA 35 .  
EVA 4h :diferencia de medias ajustadas (IC 95%).



	Diferencia medias	IC 95% diferencia	
		Límite inferior	Límite superior
Levobupivacaína - Bupivacaína	1,23	-0,06	2,51
Levobupivacaína - Ropivacaína	1,35	0,02	2,68
Bupivacaína - Ropivacaína	0,11	-0,84	1,08

FIGURA 36.

EVA dilatación completa: diferencia de medias ajustadas (IC 95%).



	Diferencia medias	IC 95% diferencia	
		Límite inferior	Límite superior
Levobupivacaína-Bupivacaína	1,00	0,05	1,96
Levobupivacaína - Ropivacaína	1,17	0,29	2,05
Bupivacaína - Ropivacaína	0,17	-0,76	1,09

Además se analizó la evolución del dolor a lo largo del tiempo y entre los grupos con el análisis múltiple de la varianza en los periodos de tiempo en que aun permanecen todas las pacientes en el estudio (+15min, +30min, +1h) : Globalmente existen diferencias en el grado de dolor (según el EVA) entre los tres tratamientos ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias entre los grupos son homogéneas a lo largo del tiempo ( $p=0,685$ ), es decir, se mantienen constantes conforme pasa el tiempo (Tabla 23) (a los 15min el EVA del grupo de Levobupivacaína es mayor que el de Bupivacaína y Ropivacaína, y lo sigue siendo a los 30 min y a la hora desde el inicio de la perfusión de anestésico local) (Figura 37).

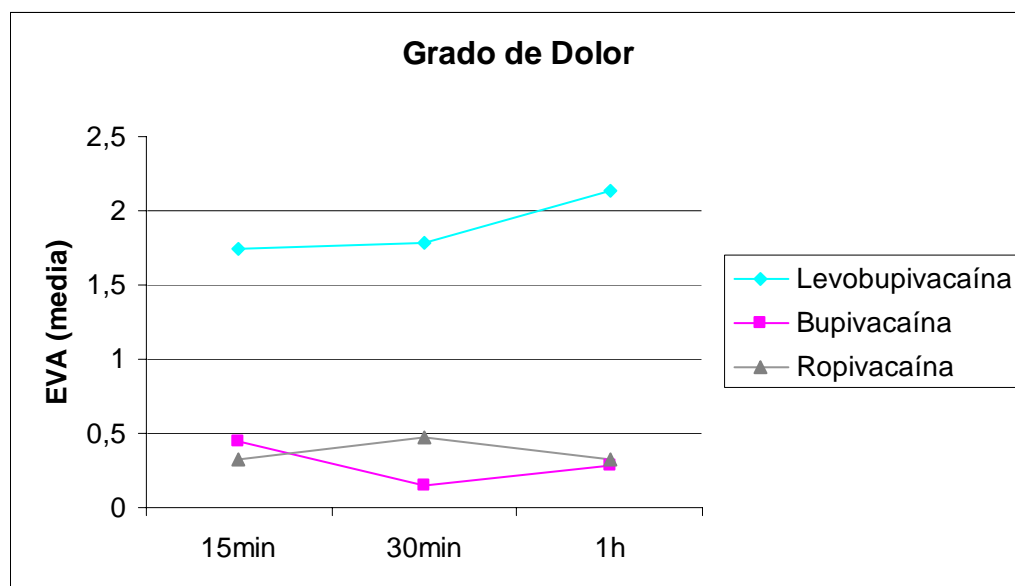
TABLA 23.

Evolución del dolor (Análisis múltiple de la varianza).

	Significación ( p )
Tiempo	0,685
Tiempo x Tratamiento	0,449
Tratamiento	<0,001

FIGURA 37.

Evolución del grado de dolor con el tiempo.





## V.7. Anestésico local

### V.7.1. Dosis inicial

Tras realizar la técnica epidural se administró un bolus de anestésico local : en el grupo de Ropivacaína 20mg de ropivacaína (10ml al 0,2%) y en el grupo Levobupivacaína y Bupivacaína 12,5 mg de levobupivacaína y bupivacaína respectivamente (10 ml al 0,125%). En los tres grupos se administró además 50µg de fentanilo.

Si esta dosis no era suficiente para obtener analgesia en 20 min (se considera que existía analgesia si el EVA <4) se administraba bolus de rescate: levobupivacaína 0,125% 8 ml, bupivacaína 0,125% 8 ml o ropivacaína al 0,2% 8 ml. Se administraba un total de 2 bolus de rescate en 20 minutos como máximo. Si aun así no se conseguía analgesia, la paciente quedaba excluida del estudio sin ser reemplazada.

**Dosis inicial requerida:** se calculó sumando el bolus inicial y los posibles bolus de rescate necesitados hasta que la analgesia era adecuada. Fue en el grupo Levobupivacaína 12,5 mg [12,5-20], en el grupo de Bupivacaína 12,5 mg [12,5-12,5] y en el grupo Ropivacaína 20 mg [20-20], expresados los valores como mediana [rango] ( $p < 0,001$ ) (Tabla 24).

Se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, utilizando la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples (Tabla 25). Se pudo observar que no existían diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,118$ ) entre la dosis inicial de los grupos Levobupivacaína y Bupivacaína, es decir, que para la instauración de la analgesia inicial la dosis total requerida de levobupivacaína y bupivacaína fue similar. Asimismo se comprobó que las dosis de ropivacaína eran mayores que las de levobupivacaína y las de bupivacaína ( $p < 0,001$ ).

No se encontraron diferencias en el **n° de pacientes que necesitaron bolus de rescate** obtener analgesia inicial (Tabla 24).

En el tiempo necesario para la **instauración de la analgesia inicial** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 24) .

En el momento que fue efectiva la dosis inicial se anotó el grado de dolor, las constantes vitales (TA y FC) y el bloqueo motor que presentaba la paciente (era el minuto 0).

El **grado de dolor**, medido según el EVA fue mayor en el grupo de Levobupivacaína que en el de Bupivacaína y Ropivacaína, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,012$ ) (tabla 24).

Al realizar los contrastes a posteriori (Tabla 25), pudimos observar que el grado de dolor (según el EVA) fue mayor en el grupo de Levobupivacaína al compararlo con el de Bupivacaína. Asimismo, el grado de dolor fue mayor en el grupo de Levobupivacaína al compararlo con Ropivacaína. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,039$  y  $0,029$  respectivamente). En el grado de dolor (EVA) entre los grupos Bupivacaína y Ropivacaína no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=1,000$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la Tensión Arterial sistólica y la Frecuencia cardiaca entre los grupos tras la dosis inicial total de anestésico local (Tabla 24).

TABLA 24.  
Dosis inicial anestésico local.

	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	p
Dosis inicial requerida, mg, mediana [rango interc]	12,5 [12,5 -20]	12,5 [12,5-12,5]	20 [20-20 ]	<0,001*
Necesidad de bolus rescate inicial, n (%)	8 (25%)	3 (9,7%)	5 (14,7%)	0,264***
Instauración de la analgesia, min, mediana [rango interc]	20[15-30]	15 [15-20]	20 [15-20]	0,066*
EVA ajustada (0-10), media (IC95%)	2,29 (1,82-2,76)	1,43 (0,95-1,91)	1,40(0,94-1,85)	0,012**
TA s, mmHg, Media (±DE)	114,41 (9,47)	112,71(14,84)	114,94(13,45)	0,767**
Fc,latidos/min, media, (±DE)	70,28(12,75)	76,13(13,16)	73,53 (11,40)	0,179**

\*Kruskal-Wallis; \*\*ANOVA; \*\*\* Test exacto de Fisher;

TABLA 25.  
Contrastes a posteriori. Método de Bonferroni.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Significación (p)
Dosis inicial (mg)	Levo	Bupi	0,118
	Levo	Ropi	0,000
	Bupi	Ropi	0,000
EVA (0-10)	Levo	Bupi	0,039
	Levo	Ropi	0,029
	Bupi	Ropi	1,000

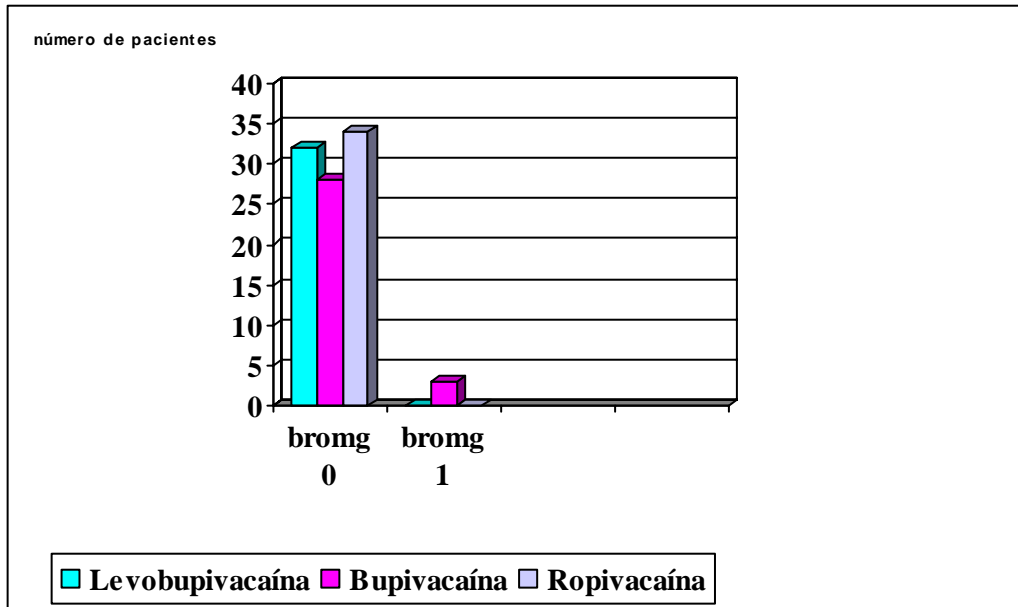
El **bloqueo motor** (según la Escala de Bromage de 0 a 3) fue mayor en el grupo de Bupivacaína que en el de Levobupivacaína y Ropivacaína, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,031$ ) (tabla 26). Podemos observar que 3 pacientes en el grupo Bupivacaína presentan Bromage 1, a diferencia de Levobupivacaína y Ropivacaína, en que todos los pacientes presentan Bromage 0 (figura 38).

TABLA 26.  
Bloqueo motor tras dosis inicial de anestésico local.

	Levobupivacaína 0,125% (n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=3 1)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	p
Bloqueo motor,n (%)				0,038*
Bromage 0	32 (100)	28 (90,3)	34 (100)	
Bromage 1	0	3 (9,7)	0	

\* Kruscall-Wallis

FIGURA 38 .  
Bloqueo motor tras dosis inicial de anestésico local.



### **V.7.2. Anestésico local durante el periodo de dilatación**

Se instauró la perfusión continua de levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml , bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml ó ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml a 8 ml/h hasta que la paciente llegó a una dilatación cervical completa.

El **tiempo** que permaneció cada paciente **recibiendo perfusión continua** de anestésico local vía epidural durante el periodo de dilatación fue para el grupo Levobupivacaína 0,125%: 120 min [81,3-192,5]; para el grupo Bupivacaína 0,125%: 195 min[160-270] ;y para el de Ropivacaína 0,2%: 130min [87,5-271,3], siendo estos valores expresados en mediana [rango intercuantil]. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,051$ ) (Tabla 27) .

**Consumo de anestésico local en mg/h durante el periodo de dilatación:** para su cálculo se sumó el anestésico local (mg) administrado durante la perfusión continua y el anestésico local (mg) administrado como bolus de rescate (en aquellas pacientes que los necesitaron) durante el periodo de dilatación. Se halló así la dosis total (mg) de anestésico local consumido hasta llegar a la dilatación completa, y se dividió por el tiempo (h) transcurrido para ello. Se obtuvo el consumo de anestésico local en mg/h. Fue en el grupo de Ropivacaína 0,2% : 16 mg/h [16,0-16,0]; en el de Levobupivacaína 0,125% :13,48 mg/h [10,6-16,9]; y en de de Bupivacaína 0,125%: 10 mg/h [10-11,5] , valores expresados en mediana [rango intercuantil]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ). (Tabla 27)

Se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, utilizando la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples (Tabla 28). Existían diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) entre los tres grupos de tratamiento.

La **dosis total de anestésico local** depende del tiempo que estuvo la paciente recibiendo perfusión de anestésico local (hasta que llegó a dilatación completa) y de la cantidad de bolus de rescate que requirió durante ese tiempo de dilatación. Fue para el grupo Levobupivacaína 0,125% 30mg [20,2-45,5], para el grupo Bupivacaína 0,125%: 32,5 mg[26,7-50] y para el grupo Ropivacaína 0,2% 34,66 [23,3-73,3], expresados estos valores como mediana [rango]. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,158$ ).

La **dosis total de fentanilo** depende del tiempo que estuvo la paciente recibiendo perfusión continua hasta que llegó a la dilatación completa. Se

administraron 8µg/h de fentanilo. Fue para el grupo Levobupivacaína 0,125% : 16µg [10,8-25,7]; para el grupo bupivacaína 0,125%: 26 µg [16,7-38,7]; y para el de Ropivacaína 0,2%: 16,9 µg [11,7-36,1], valores expresados en mediana [rango intercuantil]. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,062$ ) (Tabla 27) .

El **número de pacientes que requirió bolus de analgesia de rescate** durante el periodo de dilatación fue mayor en el grupo de Levobupivacaína 0,125%: 24 pacientes (75%), que en el grupo de Bupivacaína 0,125%: 8 pacientes (25,8% ) y el de Ropivacaína 0,2%: 6 pacientes (17,6%); siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ). Se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, utilizando la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples (Tabla 28). Al comparar el grupo Levobupivacaína 0,125% con Bupivacaína 0,125% las diferencias fueron significativas estadísticamente ( $p<0,001$ ). Lo mismo sucedió al comparar el grupo Levobupivacaína 0,125% con Ropivacaína 0,2% ( $p<0,001$ ). Entre los grupos Bupivacaína 0,125% y Ropivacaína 0,2% no existían diferencias significativas ( $p=0,549$ ).

Analizando los pacientes que requirieron bolus de rescate, el **número de bolus que necesitó cada paciente** fue para el grupo Levobupivacaína 0,125% 1bolus/paciente [1-1], para el grupo Bupivacaína 0,125% 1bolus/paciente [1-1] y para el de Ropivacaína 0,2% 1bolus/paciente [1-1,3], valores expresados como mediana [rango intercuantil]. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,849$ ).(Tabla 27) . También se analizó el **tiempo transcurrido hasta que los pacientes solicitaron el primer bolus de rescate** desde el inicio de la perfusión continua, observándose que fue para el grupo Levobupivacaína 0,125%: 60 min [30-113,8]; para el grupo Bupivacaína 0,125%: 90min [22,5-180]; y para el de Ropivacaína 0,2%: 90 min[23,8-236,6], valores expresados como mediana [rango intercuantil]. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,565$ ).

Para el momento del parto, el **número de pacientes que necesitó dosis perineal** fue para el grupo Levobupivacaína 0,125%: 17 pacientes (58,6%);para el grupo Bupivacaína 0,125%:10 pacientes (47,1%); y para el grupo Ropivacaína 0,2%: 11 pacientes (37,9%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,258$ ) (Tabla 27) .

TABLA 27.  
 Uso de anestésico local durante el periodo de dilatación

	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	p
Duración de la perfusión, min, mediana [rango interc]	120[81,3-192,5]	195[ 160-270]	130 [87,5-271,3]	0,051*
Consumo de AL, mg/h, mediana (rango interc)	13,48 [10,6-16,9]	10 [10-11,5]	16 [16,0-16,0]	<0,001*
Dosis total de AL, mg, mediana (rango interc)	30 [20,2-45,5 ]	32,5[ 26,7-50]	34,66[23,3-73,3]	0,158*
Dosis total fentanilo, µg, mediana (rango interc)	16 [10,8-25,7 ]	26[16,7-38,7 ]	16,9 [11,7-36,1]	0,062*
Bolus rescate , n ( %)	24 (75)	8 (25,8)	6 (17,6)	<0,001**
Dosis perineal, n ( %)	17 (58,6)	10 (47,1)	11 (37,9)	0,258**

\*Kruskal –Wallis, \*\* Test exacto de Fisher

TABLA 28.

Uso de anestésico local. Contrastes a posteriori. Método de Bonferroni.

Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Significación (p)
Consumo de AL, mg/h,	Levo	Bupi	<u>&lt;0,001</u>
	Levo	Ropi	<u>&lt;0,001</u>
	Bupi	Ropi	<u>&lt;0,001</u>
Bolus rescate , n	Levo	Bupi	<b>&lt;0,001</b>
	Levo	Ropi	<0,001
	Bupi	Ropi	0,549

Además se realizó un estudio con el modelo de regresión lineal considerando la presencia de bolus de rescate durante el periodo de dilatación como la variable dependiente e incluyendo la necesidad de bolus de rescate durante la analgesia inicial, el grupo de tratamiento (levobupivacaína, bupivacaína y ropivacaína) y la interacción de estas variables.

En el grupo de Levobupivacaína, el resultado fue estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ). Esto nos indica que existe una relación entre la necesidad de bolus de rescate al inicio y la necesidad de bolus de rescate durante el periodo de dilatación. De las 8 pacientes que necesitaron rescate tras el bolus inicial, 5 pacientes también necesitaron rescate durante la dilatación, y sólo 3 de ellas no volvieron a necesitar bolus de rescate. (Tabla 29).

En el grupo Bupivacaína y Ropivacaína estos términos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,18$  y  $p=0,647$  respectivamente), indicando que la necesidad de bolus de rescate inicial no tuvo ninguna influencia en los requerimientos posteriores de bolus de rescate durante el periodo de dilatación. (Tabla 30 y 31). En el grupo de Bupivacaína 0,125%, de las 3 pacientes que necesitaron rescate tras la dosis inicial, 1 volvió a necesitar rescate durante la dilatación, y 2 pacientes no necesitaron más bolus de rescate. En el grupo Ropivacaína 0,2% , de las 5 pacientes que necesitaron rescate tras la dosis inicial, 1 volvió a necesitar rescate durante la dilatación, y 4 pacientes no necesitaron más bolus de rescate.



TABLA 29.

Interacción bolus de rescate inicial con bolus rescate durante dilatación. Grupo Levobupivacaína 0,125%

		Bolus de rescate durante dilatación,n			p*
		Si	No	Total	
Bolus de rescate inicial, n	Si	5	3	8	0,001
	No	19	5	24	

\* Prueba de McNemar.

TABLA 30 .

Interacción bolus de rescate inicial con bolus rescate durante dilatación. Grupo Bupivacaína 0,125%

		Bolus de rescate durante dilatación,n			p*
		Si	No	Total	
Bolus de rescate inicial, n	Si	1	2	3	0,180
	No	7	21	28	

\* Prueba de McNemar.

TABLA 31.

Interacción bolus de rescate inicial con bolus rescate durante dilatación. Grupo Ropivacaína 0,125%

		Bolus de rescate durante dilatación,n			p*
		Si	No	Total	
Bolus de rescate inicial, n	Si	1	4	5	0,647
	No	5	24	29	

\* Prueba de McNemar.

## V.8. Bloqueo motor

Se comparó el máximo bloqueo motor alcanzado por cada paciente durante el periodo que permaneció en estudio según la escala modificada de Bromage (0-3).

En el grupo Bupivacaína 0,125% hubo 1 paciente (3,2%) con Bromage 3, mientras que en el grupo Levobupivacaína 0,125% y Ropivacaína 0,2% ninguna paciente presentó Bromage 3.

En el grupo Bupivacaína 0,125% hubo 6 pacientes (19,4%) con Bromage 2, mientras que en el grupo Levobupivacaína 0,125% fueron 1 paciente (3,1%) y en el de Ropivacaína 0,2% 2 pacientes (5,9%) las que presentaron Bromage 2.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,04$ ). (Tabla 32 y Figura 39).

Se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, utilizando la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples. Se observó que el bloqueo motor fue mayor en el grupo Bupivacaína que en el grupo Levobupivacaína, siendo estas diferencias significativas ( $p=0,002$ ). Al comparar el grupo de Levobupivacaína con el de Ropivacaína no se encontraron diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo Bupivacaína con el de Ropivacaína (Tabla 33).

TABLA 32 .Máximo bloqueo motor

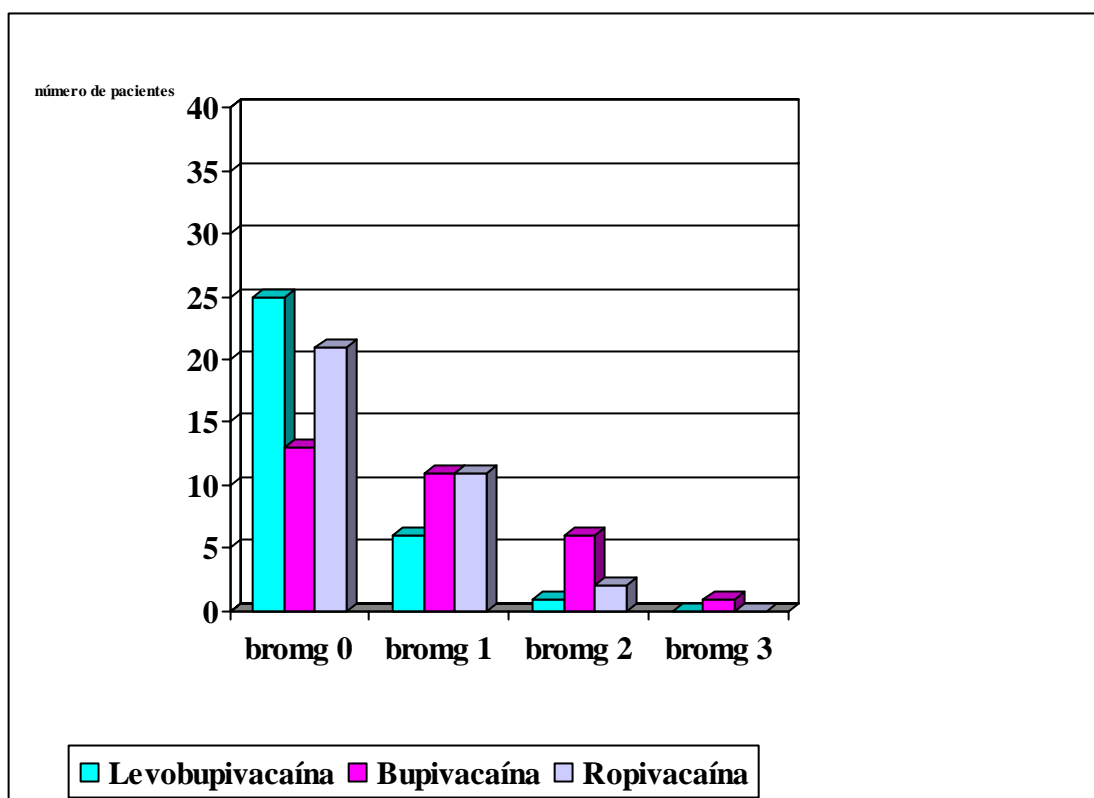
	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	p*
Máximo bloqueo motor (Bromage 0-3),n (%)				0,006
Bromage 0	25 (78,1%)	13, (41,9)	21 (61,8)	
Bromage 1	6 (18,8)	11(35,1)	11 (32,4)	
Bromage 2	1 (3,1)	6 (19,4)	2 (5,9)	
Bromage 3		1 (3,2)		

\* Kruskal-Wallis

TABLA 33.  
Máximo bloqueo motor  
Contrastes a posteriori. Método de Bonferroni.

Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Significación (p)
Máximo bloqueo motor (Bromage)	Levo	Bupi	0,002
	Levo	Ropi	0,153
	Bupi	Ropi	0,053

FIGURA 39.  
Máximo bloqueo motor alcanzado.



Se comparó el bloqueo motor entre los grupos en cada periodo de observación (a los 15 min, 30min y cada hora hasta llegar a la dilatación completa). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el bloqueo motor entre los tres grupos a 1h, 2h y dilatación completa. A los 15min, 30min, 3h y 4h las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En los casos en que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, utilizando la aproximación de Bonferroni como método de ajuste por comparaciones múltiples.

Tabla 34. Bloqueo motor.  
Contrastes a posteriori. Método de Bonferroni

Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Significación (p)
Bromage 1h	Levo	Bupi	0,020
	Levo	Ropi	0,016
	Bupi	Ropi	0,943
Bromage 2h	Levo	Bupi	<b>0,006</b>
	Levo	Ropi	0,034
	Bupi	Ropi	0,516
Bromage dilatación completa	Levo	Bupi	<b>0,010</b>
	Levo	Ropi	0,149
	Bupi	Ropi	0,149

Se observó que el bloqueo motor fue mayor en el grupo Bupivacaína que en el grupo Levobupivacaína, siendo estas diferencias significativas a la hora, 2 horas y dilatación completa. Al comparar el grupo Levobupivacaína con el de Ropivacaína, el bloqueo motor fue mayor en el grupo ropivacaína a la hora y 2 horas, siendo estas diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo Bupivacaína con el de Ropivacaína (Tabla 34).

Al analizar el bloqueo motor en cada periodo de observación, podemos ver que:

-Grupo Bupivacaína :

Una paciente del grupo Bupivacaína presentó Bromage 3 a los 240 min de administración de la perfusión continua (Tabla 40).

Seis pacientes del grupo Bupivacaína presentaron Bromage 2, que aparecieron a los siguientes tiempos de administración de la perfusión continua: paciente nº 13 (a

los 180 min); paciente n° 31 (a los 240 min);paciente n° 42 (a los 180 min); paciente n° 47 (a los 120min); paciente n° 92 (a los 15 min); paciente n° 94 ( a los 30 min).

-Grupo Levobupivacaína:

Ninguna paciente presentó Bromage 3.

Una paciente presentó Bromage 2 al llegar a dilatación completa (Tabla 41)(permaneció 450 min con perfusión continua hasta que llegó a dilatación completa).

-Grupo Ropivacaína:

Ninguna paciente presentó Bromage 3.

Dos pacientes presentaron Bromage 2: una a los 30 min y otra a la hora de administración de la perfusión continua (Tablas 36 y 37).

TABLA 35.

Bloqueo motor a los 15 min.

	Levobupivacaína (n= 32)	Bupivacaína (n=31)	Ropivacaína (n= 34)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3),n (%)				0,142*
Bromage 0	32(100)	28 (90,3)	33 (97,1)	
Bromage 1	0	2(6,5)	1(2,9)	
Bromage 2	0	1(3,2)	0	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA 40.

Bloqueo motor a los 15 min.

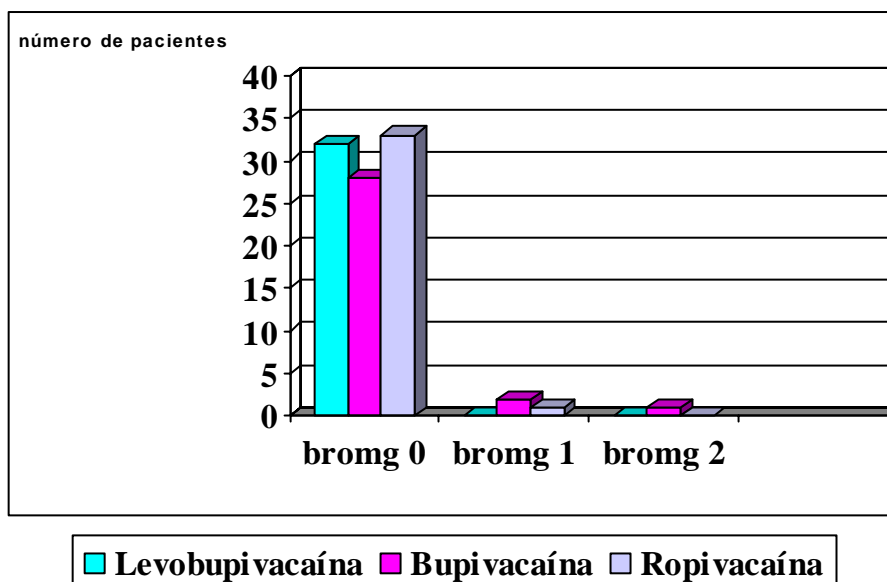


TABLA 36.  
Bloqueo motor a los 30 min.

	Levobupivacaína (n= 32)	Bupivacaína (n=31)	Ropivacaína (n= 34)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3),n (%)				0,208*
Bromage 0	32(100)	28 (90,3)	31 (91,2)	
Bromage 1	0	1(3,2)	2(5,9)	
Bromage 2	0	2(6,5)	1(2,9)	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA41.  
Bloqueo motor a los 30 min.

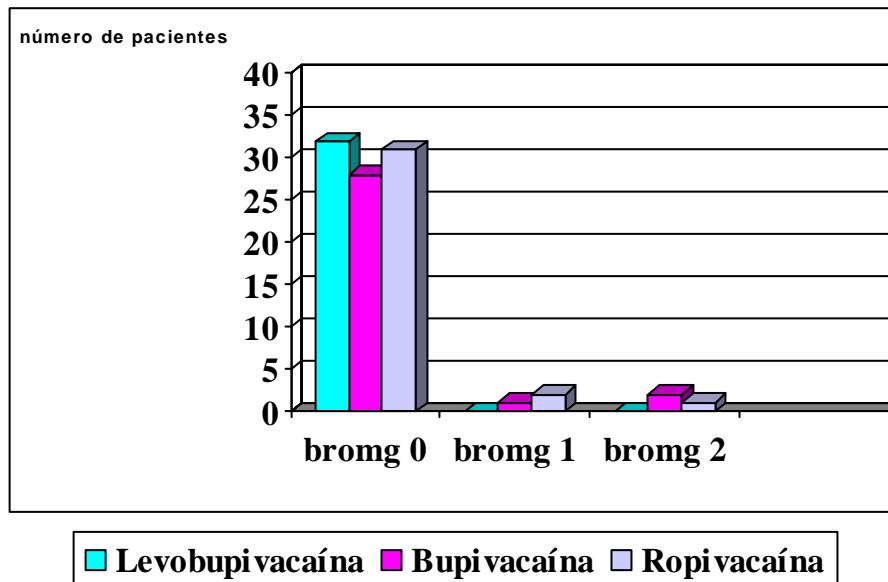


TABLA 37.  
Bloqueo motor a la hora.

	Levobupivacaína (n= 32)	Bupivacaína (n=31)	Ropivacaína (n= 34)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3),n (%)				0,045*
Bromage 0	31(96,9)	24 (77,4)	26 (76,5)	
Bromage 1	1(3,1)	5(16,1)	6(17,6)	
Bromage 2	0	2(6,5)	2(5,9)	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA 42.  
Bloqueo motor a la hora.

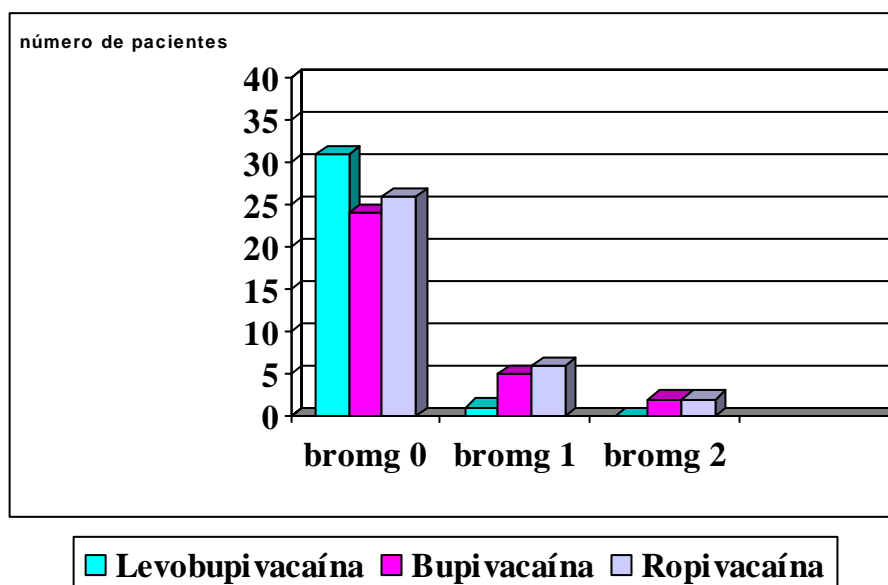




TABLA 38.  
Bloqueo motor a las 2 horas.

	Levobupivacaína (n= 20)	Bupivacaína (n=25)	Ropivacaína (n= 24)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3),n (%)				0,024*
Bromage 0	18(90)	13 (52)	15(62,5)	
Bromage 1	2 (10)	10(40)	7(29,2)	
Bromage 2	0	2(8)	2(8,3)	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA 43.  
Bloqueo motor a las 2 horas.

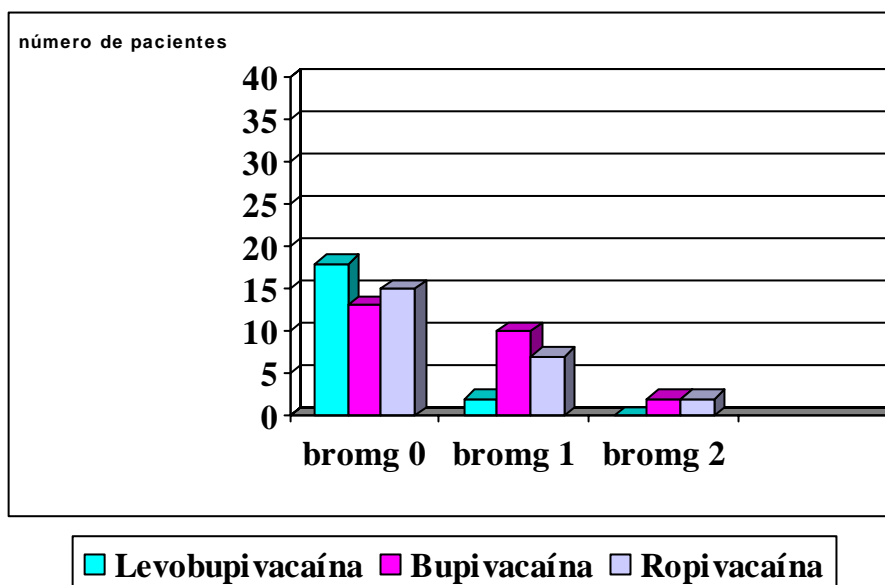


TABLA 39.  
Bloqueo motor a las 3 horas

	Levobupivacaína (n= 10)	Bupivacaína (n=21)	Ropivacaína (n= 13)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3),n (%)				0,103*
Bromage 0	7(70)	7(33,3)	5 (38,5)	
Bromage 1	3(30)	10(47,6)	7(53,8)	
Bromage 2	0	4(19,0)	1(7,7)	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA 44.  
Bloqueo motor a las 3 horas.

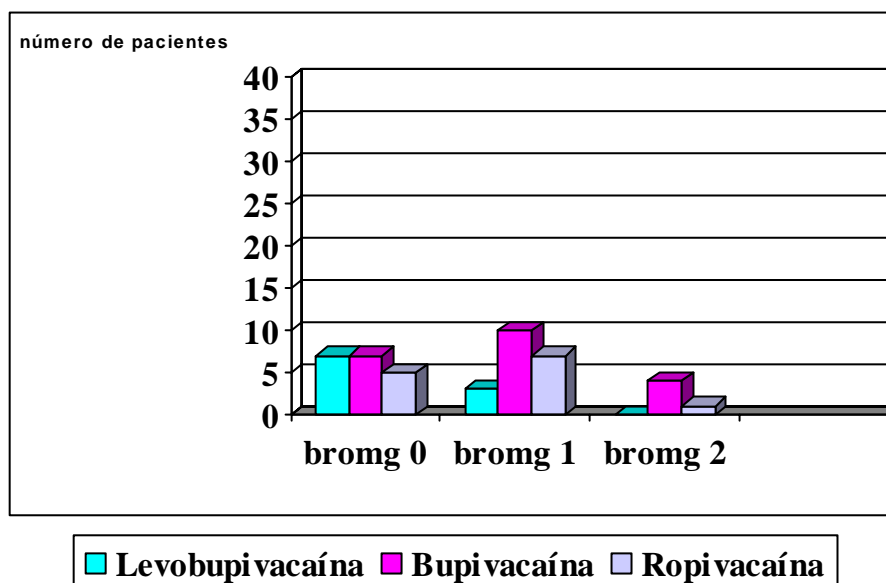


TABLA 40.  
Bloqueo motor a las 4 horas.

	Levobupivacaína (n= 4)	Bupivacaína (n=13)	Ropivacaína (n= 11)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3), n (%)				0,253*
Bromage 0	1(25)	4 (30,8)	5 (45,5)	
Bromage 1	3(75%)	4 (30,8)	6(54,5)	
Bromage 2	0	4 (30,8)	0	
Bromage 3	0	1(7,7)	0	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA 45.  
Bloqueo motor a las 4 horas.

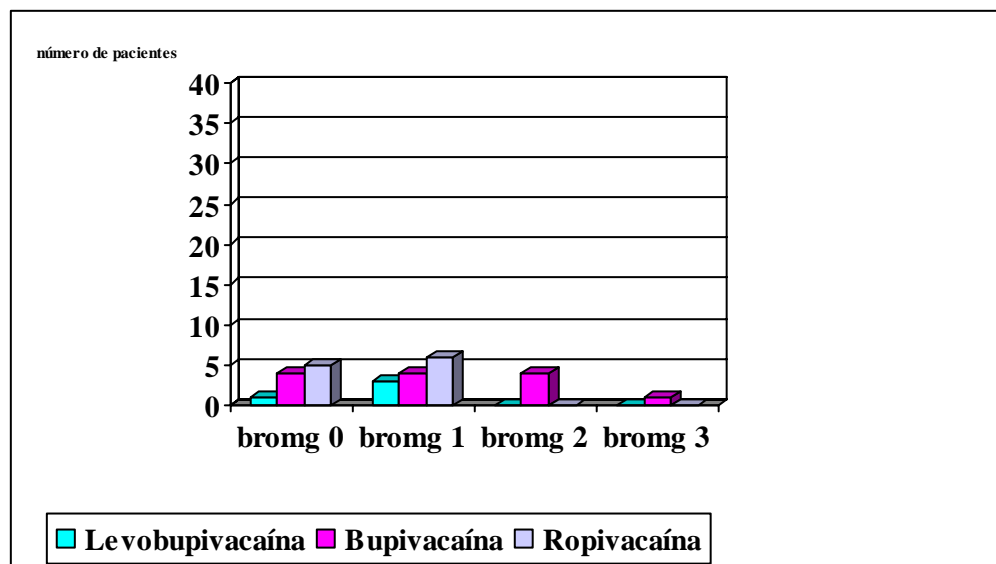
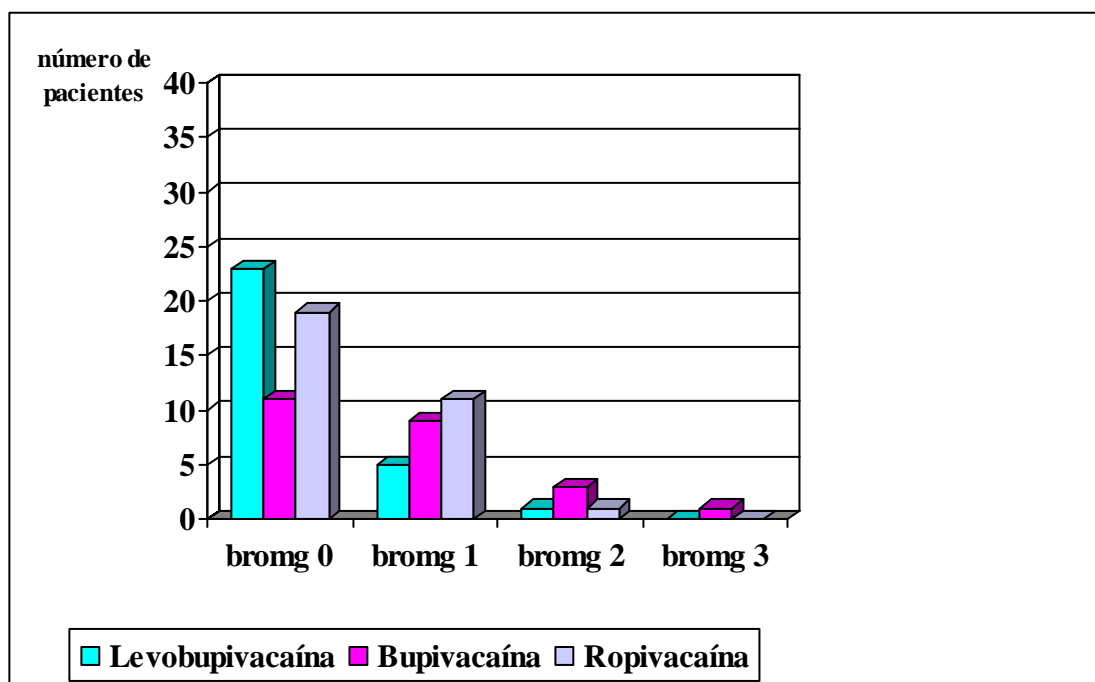


TABLA 41.  
Bloqueo motor al llegar a dilatación completa.

	Levobupivacaína 0,125%(n= 29)	Bupivacaína (n=24)	Ropivacaína (n= 31)	p
Bloqueo motor (Bromage 0-3), n (%)				0,030*
Bromage 0	23(79,3)	11(45,8)	19 (61,3)	
Bromage 1	5 (17,2)	9(37,5)	11(35,5)	
Bromage 2	1 (3,4)	3(12,5)	1(3,2)	
Bromage 3	0	1(4,2)	0	

\* Kruskal-Wallis.

FIGURA 46.  
Bloqueo motor al llegar a dilatación completa.



Además se analizó la evolución del bloqueo motor a lo largo del tiempo y entre los grupos con el análisis múltiple de la varianza en los periodos de tiempo en que aun permanecen todas las pacientes en el estudio (+15min, +30min, +1h) : Globalmente no se encontraron diferencias en el grado de bloqueo motor (según la escala de Bromage) entre los tres tratamientos ( $p= 0,091$ ) en los periodos de observación estudiados.

Se encontró un aumento del bloqueo motor con el paso del tiempo ( $p<0,001$ ), pero este efecto no se demostró que fuera distinto entre los tres tratamientos ( $p=0,051$ ), es decir, que el aumento del bloqueo motor con el paso del tiempo es un efecto que aparece de forma similar en los tres grupos de tratamiento en el periodo estudiado (+15min, +30min, +1h). (Tabla 42)

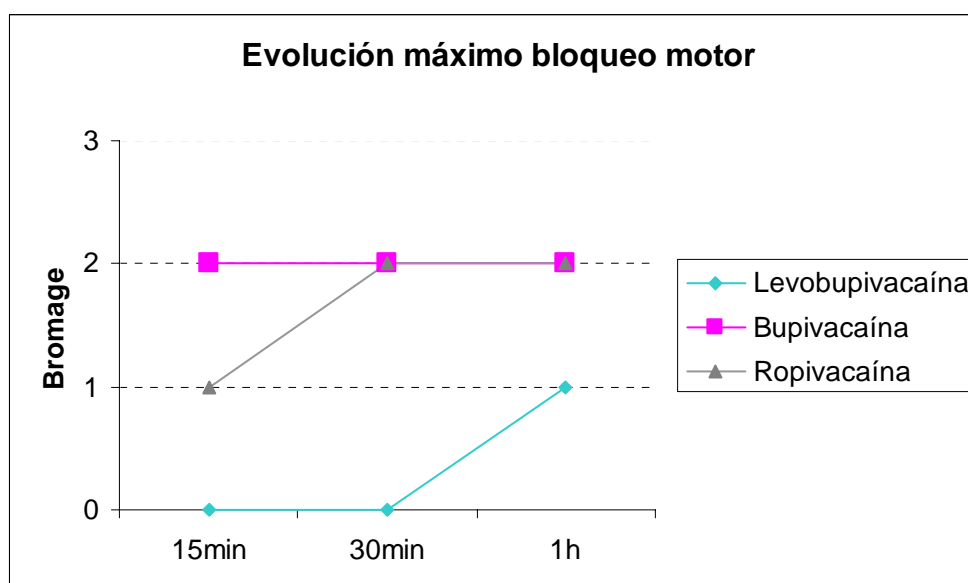
TABLA 42.

Evolución del bloqueo motor (Análisis múltiple de la varianza)

	Significación ( p )
Tiempo	<0,001
Tiempo x Tratamiento	0,051
Tratamiento	0,091

FIGURA 47.

Evolución del máximo bloqueo motor a los 15min, 30 min y 1h.



### V.9. Bloqueo sensitivo

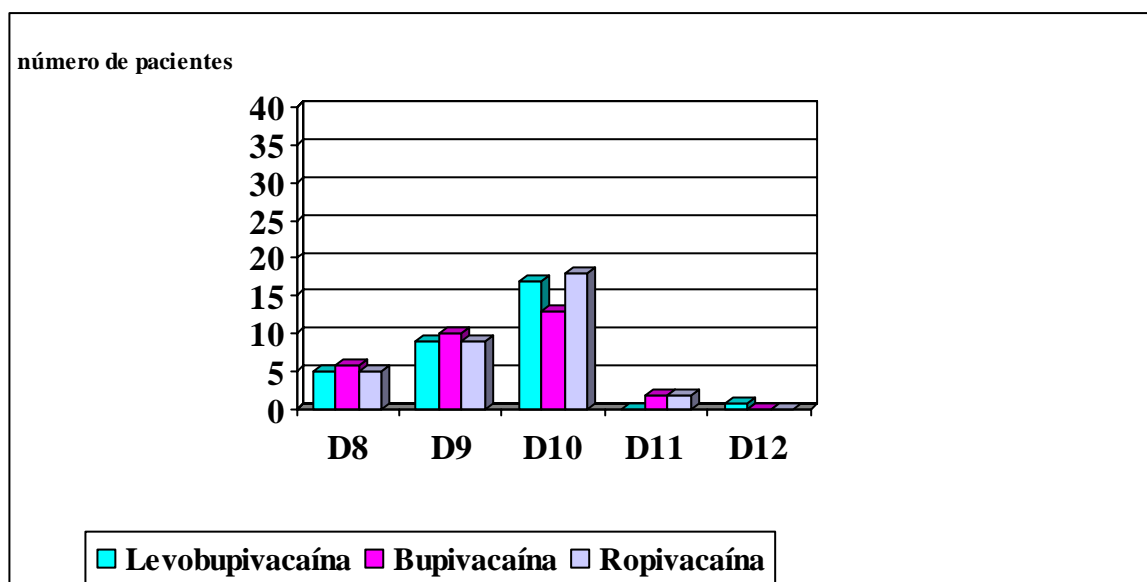
Al comparar los tres grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,846$ ) en cuanto al máximo bloqueo sensitivo alcanzado por cada paciente durante el periodo que permaneció en estudio, medido con la pérdida de sensibilidad al frío. (Tabla 43).

TABLA 43.  
Máximo bloqueo sensitivo.

	Levobupivacaína 0,125% (n= 32)	Bupivacaína 0,125% (n=31)	Ropivacaína 0,2% (n= 34)	p
Máximo bloqueo sensitivo, n (%)				0,846*
Nivel D8	5 (15,6)	6(19,4)	5 (14,7)	
Nivel D9	9 (28,1)	10(32,3)	9 (26,5)	
Nivel D10	17 (53,1)	13(41,9)	18(52,9)	
Nivel D11	0	2(6,5)	2 (5,9)	
Nivel D12	1(3,1)	0	0	

\*Test exacto de Fisher.

FIGURA 48.  
Máximo bloqueo sensitivo.



## V.10. Hemodinámica, efectos adversos y satisfacción materna

- A los tiempos basal ,+15min, +30min, +1h, +2h, +3h, +4h y dilatación completa se anotaron las constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca). A los mismos tiempos se recogieron los acontecimientos adversos tras pregunta.

- Los cambios hemodinámicos maternos se muestran en las tablas 44 y 45. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar la tensión arterial sistólica materna ni la frecuencia cardiaca materna en cada periodo de observación.

-Se definió hipotensión arterial como una disminución de la Tensión Arterial Sistólica del 20% respecto a cifras basales.

Del grupo Levobupivacaína cinco pacientes presentaron hipotensión arterial. En dos de ellas fue necesario la administración de efedrina. Del grupo Bupivacaína siete pacientes presentaron hipotensión, de las que seis requirieron efedrina. Del grupo Ropivacaína cinco pacientes tuvieron hipotensión, necesitando efedrina dos de ellas. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,707$ ). (Tabla 46 )

- Ninguna paciente del grupo Levobupivacaína presentó náuseas. Del grupo de Bupivacaína dos pacientes presentaron náuseas (una de grado moderado y otra de grado leve). Del grupo Ropivacaína tres pacientes presentaron náuseas (una de grado leve y dos de grado moderado). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,311$ ). (Tabla 46 ).

- Ninguna paciente del grupo Levobupivacaína presentó prurito. Cuatro pacientes del grupo de Bupivacaína y tres del grupo Ropivacaína presentaron prurito. En todos los casos fue de grado leve y no precisó tratamiento.

- Ninguna paciente de las que participó en el estudio presentó sensación de mareo.

-No hubo diferencias significativas en la satisfacción materna entre los grupos ( $p=0,274$ ). (Tabla 46)

TABLA 44 .  
Tensión arterial sistólica (TAs) materna.

	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	Valor p*
TAs Basal, mmHg, media (±DE)	116,06 (7,82)	118,58 ( 9,64)	120,26(13,69)	0.286
TAs 15 min, mmHg, media (±DE)	109,78 (10,33)	112,42(12,24)	112,12(12,31)	0.614
TAs 30 min, mmHg, media (±DE)	109,38 (11,74)	109,06 (13,50)	112,24(12,42)	0.336
TAs 1 hora, mmHg, media (±DE)	109,31 (20,04)	110,68(14,62)	112,41(12,16)	0.730
TAs 2 horas, mmHg, media (±DE)	109,95 (8,71)	110,84 (12,00)	111,25(10,15)	0.918
TAs 3 horas, mmHg, media (±DE)	110,70 (8,42 )	110,90 (11,95)	110,08(9,53)	0.975
TAs 4 horas, mmHg, media (±DE)	110,00 (10,55)	123,85(30,40)	113,55(12,60)	0.427
TAs Dilatación completa, mmHg, media (±DE)	115,34 (14,20)	116,25(10,68)	113,23(9,31)	0.605

\*ANOVA.



TABLA 45 .  
Frecuencia cardíaca (Fc) materna, valores en latidos /min (lat/min).

	Levobupivacaína 0,125%(n= 32)	Bupivacaína 0,125%(n=31)	Ropivacaína 0,2%(n= 34)	Valor p*
Fc Basal, lat/min, media (±DE)	69,81 (11,01)	75,10 (11,18)	72,62 (9,55 )	0.145
Fc 15 min, lat/min, media (±DE)	71,75 (12,84)	76,16 (12,51)	73,41 (11,44)	0.358
Fc 30 min, lat/min , media (±DE)	73,41 (13,46)	76,13 (15,38)	75,76 (12,44)	0.693
Fc 1 hora, lat/min, media (±DE)	71,34 (12,02)	78,61 (13,01)	75,26 (12,31)	0.073
Fc 2 horas, lat/min , media (±DE)	69,30 (12,68)	76,16 (15,09)	76,46 (12,38)	0.156
Fc 3 horas, lat/min , media (±DE)	68,40 (9,08 )	73,90(15,12)	78,85 (11,82)	0.143
Fc 4 horas, lat/min , media (±DE)	76,50 (12,71)	77,00 (16,07)	83,73 (18,01)	0.570
Fc Dilatación completa, lat/min, media (±DE)	73,52 (8,55 )	77,21 (7,79 )	79,03 (12,05)	0.094

\*ANOVA.

TABLA 46.  
Efectos adversos y satisfacción materna.

	Levobupivacaína 0,125% (n= 32)	Bupivacaína 0,125% (n=31)	Ropivacaína 0,2% (n= 34)	p
Hipotesión, n(%)	5(15,6)	7 (22,6)	5(14,7)	0,707*
Nauseas, n (%)	0	2 (6,5)	3 (8,8)	0,311*
Prurito, n (%)	0	4(12,9%)	3(8,8%)	0,125*
Mareo, n, (%)	0	0	0	
Satisfacción materna, (0-10), media ( $\pm$ DE)	9,16(0,81)	9,19(0,65)	9,41(0,61)	0,274**

\* Test exacto de Fisher, \*\*ANOVA

### V.11. Características del parto

La duración del segundo estadio fue similar entre los grupos ( $p=0,327$ ).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al modo de finalización del parto entre los grupos ( $p=0,953$ ). (Tabla 47 , Figuras 49-51).

TABLA 47.  
Características del parto.

	Levobupivacaína 0,125% (n= 32)	Bupivacaína 0,125% (n=31)	Ropivacaína 0,2% (n= 34)	p
Tipo de parto, n (%)				0,953*
Espontáneo	10	9	9	
Fórceps	8	6	8	
Vaacum	8	5	8	
Espátulas	2	4	4	
Cesárea	4	7	5	
Duración del segundo estadio, min, mediana, [rango interc]	50[22,5-100,75]	47,5[31,25-60]	40[15-60]	0,327**

\* Test exacto de Fisher \*\*Kruskal-Wallis

Las indicaciones por las que se practicó una cesárea fueron: distocia de dilatación y progresión (12 pacientes) y episodios sospecha de pérdida de bienestar fetal (4 pacientes).

FIGURA 49 .

Modo de finalización parto grupo Levobupivacaína 0,125%

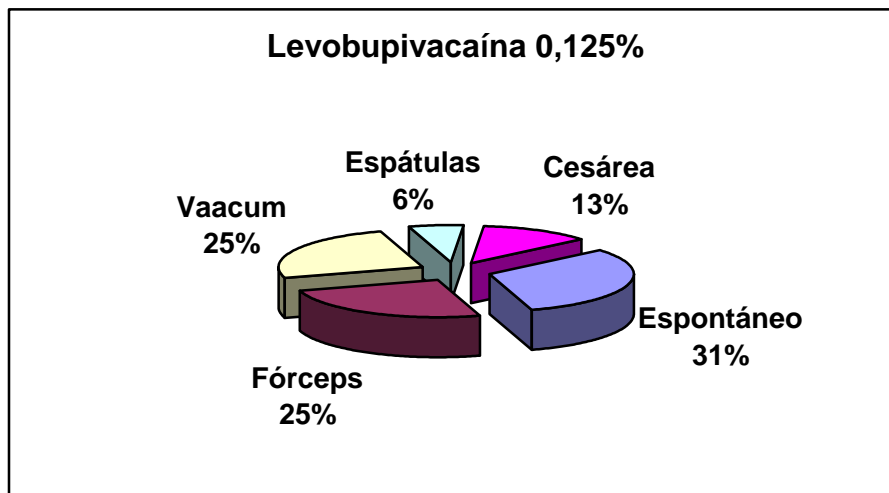


FIGURA 50.

Modo de finalización parto grupo Bupivacaína 0,125%

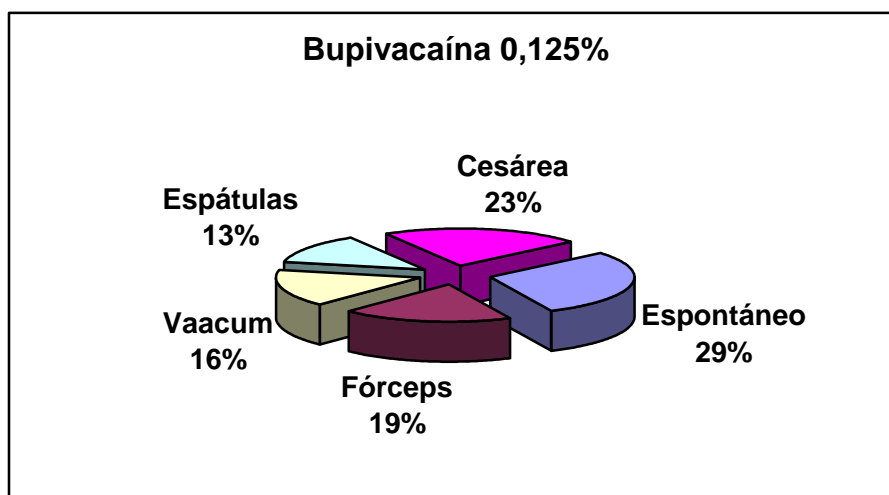
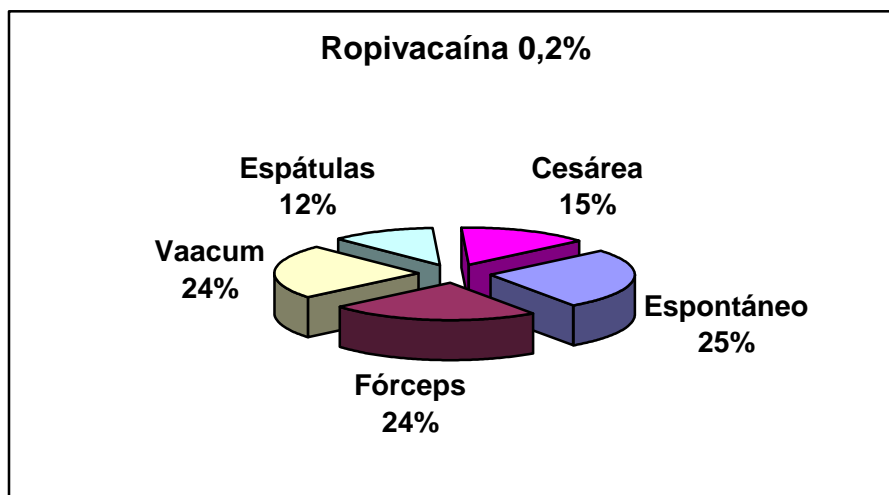


FIGURA 51 .

Modo de finalización parto grupo Ropivacaína 0,2%



## V.12. Características del recién nacido

No hubo diferencias significativas en el peso ni longitud de los recién nacidos ( $p=0,938$  y  $p=0,108$  respectivamente) (Tabla 48).

No se encontraron diferencias significativas en el test de Apgar al minuto ni a los 5 minutos entre los tres grupos.

El **Apgar al minuto** fue 9 [9-9], expresado como mediana[rango intercuantil], en los tres grupos ( $p=0,731$ ).

Ningún recién nacido del grupo Ropivacaína presentó Apgar 1 min menor de 7.

Del grupo Levobupivacaína 0,125% un paciente ( $n^{\circ}= 12$ ) presentó Apgar al minuto=6. Fue un parto vaginal espontáneo sin incidencias significativas. El Apgar a los 5 minutos =8. El pH arterial=7,31 y el pH venoso=7,30.

Del grupo Bupivacaína 0,125% un paciente ( $n^{\circ}= 35$ ) presentó Apgar al minuto=6 (estado del recién nacido comentado más adelante).

El **Apgar a los 5 minutos** fue 10 [10-10], expresado como mediana[rango intercuantil], en los tres grupos ( $p=0,540$ ). Todos los recién nacidos de los tres grupos presentaron Apgar a los 5 minutos mayor de 7.

No hubo diferencias significativas en el **pH arterial ni en el pH venosos** entre los grupos ( $p=0,681$  y  $p=0,994$  respectivamente). El pH arterial (pHart) fue en el grupo Levobupivacaína 0,125%: 7,34[7,32-7,38]; en el grupo Bupivacaína 0,125%: 7,32[7,26-7,34] y en el grupo Ropivacaína 0,2%: 7,34[7,33-7,37], expresado como mediana [rango]. En total cuatro pacientes presentaron pH arterial menor de 7,20.

Las causas fueron:

Paciente  $n^{\circ}=26$  (grupo Levobupivacaína 0,125%). pHart=7,15. Se realizó cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal. El Apgar al minuto fue de 8 y a los 5 minutos de 9.

Paciente  $n^{\circ}=35$  (grupo Bupivacaína 0,125%). pHart =7,10. En el momento del parto la madre presentó una crisis de ansiedad con taquicardia (llegando a Fc =150 latidos/min). Se administró a la madre 4mg intravenosos de midazolam ( en dosis fraccionadas). El Apgar al minuto fue de 6 y a los 5 minutos de 9.

Paciente  $n^{\circ}=90$  (grupo Bupivacaína 0,125%). pHart=7,17. Se realizó cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal. El Apgar al minuto fue de 9 y a los 5 minutos de 10.

Paciente  $n^{\circ}= 8$  (grupo Ropivacaína 0,2%). pHart =7,08. Se realizó cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal. El Apgar al minuto fue de 8 y a los 5 minutos de 9.

TABLA 48.  
Características del recién nacido.

	Levobupivacaína 0,125% (n= 32)	Bupivacaína 0,125% (n=31)	Ropivacaína 0,2% (n= 34)	p
Peso, gr, media (±DE)	3406,41 (403,5)	3329,97 (463,29)	3371,91(387,02)	0,938*
Longitud, cm ,media (±DE)	50,52(1,83)	49,69(1,35)	50,34(1,59)	0,108*
Apgar 1 min < 7, n(%)	1 (3,1)	1(3,2)	0	0,546**
Apgar 5 min < 7, n(%)	0	0	0	
Apgar 1 min, mediana, [rango interc]	9[9-9]	9[9-9]	9[9-9]	0,731***
Apgar 5 min, mediana, [rango interc]	10[10-10]	10[10-10]	10[10-10]	0,540***
pH arterial, mediana, [rango interc]	7,30[7,26-7,32]	7,32[7,26-7,34]	7,29[7,26-7,33]	0,681***
pH venoso, mediana, [rango interc]	7,34[7,32-7,38]	7,34[7,31-7,39]	7,34[7,33-7,37]	0,994***

\*ANOVA \*\* Test exacto de Fisher \*\*\*Kruskal-Wallis.

## **VI. DISCUSIÓN**





Nuestro estudio pretende evaluar la eficacia analgésica de Levobupivacaína en relación con Bupivacaína y Ropivacaína, al administrarlos vía epidural para analgesia del primer estadio del trabajo parto. Para compararlos adecuadamente es necesario administrar dosis analgésicas equipotentes. Al diseñar nuestro estudio nos basamos en los estudios publicados hasta el momento que evaluaban la potencia relativa entre anestésicos locales utilizados para la analgesia epidural en el parto. La potencia anestésica de los agentes volátiles se ha cuantificado en términos de Concentración Alveolar Mínima, y el mismo concepto se puede aplicar a los analgésicos epidurales. Se elaboró un modelo clínico para determinar la potencia analgésica de los anestésicos locales administrados vía epidural: la Concentración Local Mínima Analgésica (MLAC). La MLAC se definió como la mediana de la concentración analgésica efectiva ( $EC_{50}$ ) en un volumen de 20 ml para analgesia epidural en el primer estadio del parto. La  $EC_{50}$  (concentración efectiva 50) implica que el 50% de las pacientes obtendría analgesia inicial para el parto al administrar 20 ml de anestésico local a esa concentración. Solo utilizando concentraciones analgésicas equipotentes pueden evaluarse adecuadamente la toxicidad, eficacia y bloqueo motor relativo de los anestésicos locales (250,332).

En el trabajo de Lyons (215) determinaron la potencia analgésica relativa de levobupivacaína y bupivacaína usando el modelo de la Concentración Local Mínima Analgésica (MLAC). Se trató de un estudio randomizado, a doble ciego en el que se evaluó a 60 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto. Tras la realización de la epidural se administró 20 ml de la solución en estudio. La concentración de anestésico local en cada parturienta fue de 0,07%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. Se utilizó la fórmula propuesta por Dixon y Massey (333) que posibilita calcular la MLAC con un intervalo de confianza del 95%. La MLAC de levobupivacaína fue 0,083% (IC95% 0,065-0,101) y la MLAC de bupivacaína 0,081% (IC 95% 0,055-0,108). La potencia relativa de la levobupivacaína con la bupivacaína fue 0,98 (IC 95% 0,67-1,41). Entre las dos presentaciones comerciales se demostró una potencia analgésica 2% mayor para bupivacaína. Concluyeron que esta diferencia del 2% no tendría relevancia clínica. Además se realiza una aclaración respecto a la presentación en el mercado de ambos fármacos, que también fue realizada por otros autores (334). La preparación comercializada de levobupivacaína expresa la concentración del fármaco en mg/ml de base libre, a diferencia de la preparación de bupivacaína, que lo expresa en mg/ml de clorhidrato. Así, las ampollas de levobupivacaína 0,5% contienen 5mg/ml de base libre. Las ampollas comercializadas de bupivacaína 0,5% contienen 5mg/ml de clorhidrato de bupivacaína, que equivale 4,44 mg/ml de base libre. Por lo tanto, una ampolla de levobupivacaína contiene 11%

más moléculas de principio activo que una ampolla de bupivacaína a la misma concentración. Si tenemos esto en cuenta, la diferencia de potencia en concentración molar sería del 13% a favor de bupivacaína. En conclusión, comparando las preparaciones comerciales, levobupivacaína tiene una potencia analgésica clínicamente similar a bupivacaína para la analgesia epidural en el primer estadio del parto.

Polley (250) calculó la potencia analgésica relativa de Bupivacaína y Ropivacaína vía epidural determinando la MLAC de ambos fármacos. Realizó un estudio randomizado, a doble ciego en el que se evaluó a 73 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto. Tras la realización de la epidural se administró 20 ml de la solución en estudio. La concentración de anestésico local en cada parturienta fue de 0,1%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. Se utilizó la fórmula (333) que posibilita calcular la MLAC con un intervalo de confianza del 95%. La MALC para ropivacaína fue 0,111% (IC95% 0,100-0,122) y la MLAC de la bupivacaína fue 0,067% (IC 95% 0,052-0,082). Ropivacaína fue menos potente que bupivacaína, con una potencia relativa de 0,6 (IC 95% 0,49-0,74).

En otro estudio, Capogna (251) también comparó la MLAC de bupivacaína y ropivacaína administrada vía epidural. Evaluó a 87 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto en un estudio randomizado, a doble ciego. Tras la realización de la epidural se administró 20 ml de la solución en estudio. La concentración de anestésico local en cada parturienta fue de 0,2%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. Se utilizó la fórmula (333) para calcular la MLAC con un intervalo de confianza del 95%. La MALC para ropivacaína fue 0,156% (IC95% 0,136-0,176) y la MLAC de la bupivacaína fue 0,093% (IC 95% 0,076-0,0110). La potencia analgésica de ropivacaína fue 0,60 (IC 0,47-0,75) en relación con bupivacaína, coincidiendo con el estudio de Polley. En conclusión, ropivacaína fue menos potente que bupivacaína para la analgesia epidural en el primer estadio del parto.

Así pues, las soluciones administradas en nuestro estudio (bupivacaína 0,125 %, ropivacaína 0,2% y levobupivacaína 0,125%) serían equipotentes administradas vía epidural para la analgesia del parto. La posología recomendada (208) para levobupivacaína en la analgesia para el trabajo del parto es levobupivacaína 0,125% a una velocidad entre 4-10 ml/h (5-12,5 mg/h). Decidimos administrar levobupivacaína 0,125% en perfusión continua a una velocidad de 8 ml/h (10 mg/h) y compararla con bupivacaína 0,125% y ropivacaína 0,2% administradas a 8 ml/h. En los tres grupos se añadió en la perfusión continua 1µg/ml de fentanilo.

Añadimos fentanilo al anestésico local, ya que se ha demostrado que los opiodes reducen la necesidad de ropivacaína, bupivacaína, y levobupivacaína y mejoran la calidad y la eficacia de la analgesia (327,328,335,336). Fentanilo es un opiode lipofílico; comparado con otros opiodes hidrofílicos, esta propiedad le proporciona una analgesia más predecible y segura (337) y menos efectos secundarios: náuseas, prurito (338) y depresión respiratoria (339). Estudios previos no encontraron influencias negativas en la madre ni el recién nacido al administrar fentanilo (340,341).

En un estudio (327) se estudió el efecto en de la MLAC de bupivacaína al añadir fentanilo para la analgesia epidural del parto. Se trata de un estudio randomizado, a doble ciego en el que se evaluó a 223 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto. Tras la realización de la epidural se administró 20 ml de la solución en estudio. La concentración de anestésico local en cada parturienta se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. Las dosis de fentanilo fueron constantes en cada grupo. Se utilizó la fórmula (333) para calcular la MLAC con un intervalo de confianza del 95%. La MLAC de bupivacaína fue 0,069% (IC95% 0,057-0,080). Fentanilo a concentraciones de 1µg/ml, 2µg/ml, 3µg/ml y 4µg/ml redujo significativamente la MLAC de bupivacaína a 0,057% (IC95% 0,047-0,066) ; 0,048% (IC95% 0,037-0,059); 0,031% (IC95% 0,017-0,045) y 0,015% (IC 95% 0,004-0,025) respectivamente ( $p < 0,01$ ). Este efecto de reducción de la MLAC de bupivacaína fue dosis-dependiente.

En el trabajo de Robinson (328) se investigó el efecto de la MLAC de levobupivacaína al añadir fentanilo para la analgesia epidural del parto. En un estudio randomizado, a doble ciego evaluó a 106 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto. Tras la realización de la epidural se administró 20 ml de la solución en estudio. La concentración de anestésico local en cada parturienta fue de 0,07%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. La concentración de fentanilo fue constante en cada grupo. Se utilizó la fórmula (333) para calcular la MLAC con un intervalo de confianza del 95%. La MLAC de levobupivacaína fue 0,091% (IC95%,0,052-0,130). Fentanilo a concentraciones de 2µg/ml y 3µg/ml redujo significativamente la MLAC de levobupivacaína a 0,047%(IC95% 0,035-0,065) y 0,050% (IC95% 0,035-0,065) respectivamente ( $p < 0,01$ ). No se demostró un efecto dosis dependiente, que si se ha demostrado con bupivacaína. La variabilidad elevada de la respuesta en el estudio, junto con la heterogeneidad en la varianza podría reducir la posibilidad de demostrar este efecto dosis-dependiente. Además existe una desviación hacia una mayor dilatación cervical en las pacientes que reciben 3µg/ml de fentanilo. Los requerimientos elevados de analgesia de este grupo podrían haber sido

suficientes para enmascarar un efecto dosis dependiente. Por lo tanto se requieren más estudios para evaluar si el efecto de reducción de la MLAC de levobupivacaína que produce el fentanilo es dosis-dependiente.

Crews (238) comparó la eficacia de combinar levobupivacaína + morfina con la administración de levobupivacaína o morfina a solas. Después de una anestesia combinada general más epidural torácica con levobupivacaína 0,75% para cirugía abdominal mayor, los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir una perfusión continua de levobupivacaína 0,25% + morfina 0,005%; levobupivacaína 0,25% o morfina 0,005% a una velocidad de 4ml/h. Los pacientes del grupo levobupivacaína + morfina tardaron más tiempo en solicitar analgesia de rescate, tuvieron menos dolor según la escala visual analógica y solicitaron menos analgesia de rescate. Demostraron una mejoría significativa en la eficacia analgésica con la combinación de levobupivacaína y morfina para la analgesia epidural continua tras cirugía abdominal mayor.

En otro estudio, Kopacz (239) comparó la eficacia de combinar levobupivacaína+fentanilo con la administración de levobupivacaína o fentanilo a solas para la analgesia tras cirugía mayor ortopédica. La anestesia se realizó con levobupivacaína 0,75%. Administró a los 65 pacientes, distribuidos de forma aleatoria, una perfusión de levobupivacaína 0,125%+ fentanilo 4µg/ml; levobupivacaína 0,125% o fentanilo 4µg/ml vía epidural mediante PCEA (analgesia epidural controlada por el paciente) a una velocidad de 4ml/h y posibilidad de bolus de 2ml cada 10 minutos. Concluyó que la combinación de levobupivacaína y fentanilo fue aditiva y beneficiosa, ya que los pacientes de este grupo solicitaron dosis de analgesia suplementarias más tarde y tuvieron menos dolor según la escala visual analógica que los pacientes que recibieron levobupivacaína o fentanilo a solas.

Scott (267) comparó ropivacaína 0,2% sola y en combinación con fentanilo 1µg/ml, 2µg/ml y 4µg/ml para analgesia epidural tras cirugía mayor abdominal. Se administró una perfusión a 8ml/h, que podía ser aumentada o disminuida según las necesidades 2ml/h cada 30min, hasta un máximo de 14ml/h. Concluyeron que la perfusión de ropivacaína 0,2% con fentanilo 4µg/ml proporcionó un control más efectivo del dolor.

En otro estudio con ropivacaína (259) administraron ropivacaína 0,125% y bupivacaína 0,125% vía epidural para analgesia del parto. Se administró PCEA con perfusión basal a 6ml/h, y posibilidad de bolus suplementarios de 5ml cada 10 min, encontrando analgesia similar en los dos grupos. Posteriormente, realizaron el mismo estudio añadiendo a ambos anestésicos fentanilo 2µg/ml (264). Encontraron una reducción en el consumo de ropivacaína 0,125% de aproximadamente 19 ml/h (sin fentanilo) a 13,7 ml/h (con fentanilo), lo que supone una reducción del 28% en el consumo de anestésico local.

Las propiedades vasoactivas de levobupivacaína y ropivacaína son diferentes a las de bupivacaína, ya que poseen mayores efectos vasoconstrictores en la vasculatura periférica. La concentración del anestésico local y que en su formulación química disponga de esteroisómeros serán determinantes de esta propiedad (298). Aps (216) estudió la vasoactividad de levobupivacaína y bupivacaína en un estudio doble ciego y cruzado de administración intradérmica en 70 voluntarios. Administró 0,1 ml de 8 concentraciones diferentes desde 0,06 a 7,69 mmol/L (0,002% a 0,25%). En concentraciones que oscilan entre 0,24 y 3,84 mmol /L (0,008% al 0,125%) levobupivacaína, pero no bupivacaína, ejerció efectos vasoconstrictores. En otro estudio realizado por Burke (342) valoran el efecto de levobupivacaína sobre la vasculatura. Utilizan un test intradérmico, y la cuantificación de los cambios circulatorios la obtienen mediante láser doppler de imagen de perfusión. Fue un estudio randomizado, a doble ciego y controlado con placebo en 11 varones no fumadores. Tras determinar el flujo cutáneo basal se infiltró intradérmicamente en ambos antebrazos 0,1ml de las diferentes soluciones: placebo (suero fisiológico 0,9%), levobupivacaína y bupivacaína a diferentes concentraciones (0,125;0,25;0,5 y 0,75%). Los resultados obtenidos objetivaron que en todas las concentraciones testadas la Levobupivacaína mostró siempre mayor poder vasoconstrictor que la forma racémica; siendo mayor la diferencia cuando las concentraciones eran mayores. Incluso a concentraciones del 0,125% se observa esta reducción del flujo sanguíneo en relación con el placebo. Cederholm (247) estudió la vasoactividad de ropivacaína en un estudio randomizado, doble ciego en el que incluyó a 23 hombres voluntarios no fumadores. La inyección de suero salino 0,9%, lidocaína 1% y un área sin infiltrar sirvieron de control. Infiltró intradérmicamente 0,1ml de varias concentraciones de ropivacaína (1%, 0,5%,0,375%,0,125% y 0,063%). La solución de ropivacaína al 1% provocó un efecto en el flujo sanguíneo similar al producido por el suero salino. Demostró que bajas concentraciones de ropivacaína (0,063 a 0,5%) causaban vasoconstricción, con una reducción del flujo sanguíneo al compararla con suero salino. Este efecto era más pronunciado con las soluciones más diluidas (0,063% y 0,125%).

Estos efectos vasoconstrictores limitan la absorción sistémica de levobupivacaína y ropivacaína, consiguiendo prolongar la duración del bloqueo nervioso y disminuyendo su toxicidad al limitar su pico plasmático. En nuestro estudio recurrimos al empleo de bupivacaína con adrenalina para obtener el efecto vasoconstrictor (343).

Al analizar los criterios de inclusión, cabe destacar que incluimos solo pacientes primíparas. Las múltiparas tienen menos dolor, por lo que es importante separar estos grupos cuando se comparan escalas de dolor (344,345,346,347). Las pacientes primíparas presentan un EVA mayor con una determinada dilatación

cervical, en relación con una contracción uterina menos eficiente y menor descenso de la cabeza fetal (328,348,349). Además las primíparas suelen tener trabajo de parto de mayor duración, lo que nos permite evaluar los efectos analgésicos, sensitivos y motores en un periodo de tiempo más largo.

La dosis test se utiliza para descartar inyección intravascular o subaracnoidea del fármaco. Camorcia (350) estudió la viabilidad de una dosis test para detectar una inyección intratecal inadvertida usando ropivacaína y levobupivacaína, y establecer la dosis requerida. Encontraron que la dosis intratecal efectiva en el 50% de los pacientes ( $ED_{50}$ ) que producía bloqueo motor clínicamente detectable fue para levobupivacaína 4,8 mg (IC 95% 4,49-5,28) y para ropivacaína 5,9 mg (IC95% 4,82-6,98). A partir de estos datos realizaron una estimación de la  $ED_{95}$ , que fue para levobupivacaína 5,9 mg (IC 95% 5,19-6,75) y para ropivacaína 8,3 mg (IC 95% 6,30-10,44). Concluyen que ambos anestésicos locales pueden servir para detectar una inyección intratecal inadvertida, y que la  $ED_{95}$  estimada sugiere que 10 mg serían efectivos. Sin embargo, de estos datos no pueden deducir que levobupivacaína o ropivacaína son adecuadas para detectar una inyección intravenosa accidental.

Owen (351) realizó un estudio para determinar si ropivacaína y levobupivacaína podrían utilizarse como dosis test para reconocer síntomas de afectación del SNC por una inyección intravenosa inadvertida en anestesia regional. Para ello administraron vía endovenosa a pacientes antes de una intervención quirúrgica 100 mg de lidocaína, 25mg de ropivacaína, 25mg de levobupivacaína o 5ml de Suero Salino Fisiológico. Ropivacaína o levobupivacaína produjeron síntomas en solo 52% y 57% de los pacientes, respectivamente, en comparación con el 87% de los pacientes que recibieron lidocaína. Ropivacaína y levobupivacaína (25mg) fueron insuficientes para usarlos como test de administración intravenosa porque los síntomas que produjeron sobre el SNC fueron insuficientes. No se recomienda usar dosis test más elevadas, porque podrían aparecer convulsiones o anestesia espinal total en el caso de inyección subaracnoidea. Por lo tanto, los autores recomiendan que cuando se utilice ropivacaína o levobupivacaína en anestesia regional, se utilice para la dosis test un anestésico local con características más predecibles sobre el SNC, como la lidocaína. En nuestro estudio, como en otros en los que se pretende estudiar la eficacia de un determinado anestésico local (215,327,328) no se administró dosis test con otro anestésico local diferente, ya que hubiera podido interferir en los resultados.

En este estudio evaluamos la eficacia analgésica de Levobupivacaína en relación con bupivacaína y ropivacaína, los dos anestésicos locales más utilizados

para la analgesia epidural en el trabajo del parto. La variable principal de valoración fue la comparación en la diferencia de dolor respecto al valor basal entre los tres grupos mediante la EVA a los 60 minutos, evaluando la no-inferioridad del grupo en estudio respecto a los controles. Encontramos que las diferencias entre las medias del EVA fueron mayores que el valor predefinido ( $\delta=1\text{cm}$ ) por lo que no podemos concluir la no inferioridad de levobupivacaína ni con bupivacaína ni con ropivacaína (Fig. 30). Los estudios de no-inferioridad de nuevos fármacos en relación a otros fármacos que existen y se utilizan con éxito para una indicación determinada son importantes. El fármaco introducido puede ser eficaz, pero al realizar estos estudios aseguramos que el nuevo fármaco es no-inferior respecto a los ya existentes.

Por lo tanto, con las dosis administradas de anestésico local, no podemos afirmar que el control del dolor que proporciona levobupivacaína (analizando el EVA a los 60 min) es similar al control del dolor que nos proporciona bupivacaína y ropivacaína, ya que encontramos diferencias estadísticamente significativas que sugieren un peor comportamiento del tratamiento con levobupivacaína en cuanto a control del dolor.

Además se obtuvo la diferencia entre medias entre los dos grupos control. Entre bupivacaína y ropivacaína la diferencia entre medias fue  $< 1\text{cm}$ . Por lo tanto en nuestro estudio, estos dos tratamientos presentan un control del dolor similar (al analizar el EVA 60 min).

También se analizó el grado de dolor a lo largo del tiempo. Una vez instaurada la perfusión continua de anestésico local, se evaluó el grado de dolor a los tiempos +15min, +30min, +1h, +2h, +3h, +4h y al llegar a dilatación completa según el EVA en los tres grupos de tratamiento. La analgesia obtenida no fue similar entre los grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en el EVA a los 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas y en la dilatación completa, siendo el grado de dolor mayor en el grupo de Levobupivacaína. Se realizaron contrastes a posteriori entre grupos, comprobándose que el grado de dolor (según el EVA) fue mayor en el grupo de Levobupivacaína al compararlo con el de Bupivacaína. Asimismo, el grado de dolor fue mayor en el grupo de Levobupivacaína al compararlo con Ropivacaína. En el grado de dolor (EVA) entre los grupos Bupivacaína y Ropivacaína no existieron diferencias estadísticamente significativas en ningún periodo de observación (Tablas 20,21,22).

Sin embargo, podemos detectar una limitación a los resultados obtenidos en nuestro estudio. Por su diseño, es un estudio de no inferioridad. Esto supone que intenta demostrar la no inferioridad de un fármaco respecto a otro, pero no permite sacar conclusiones acerca del uso de dicho fármaco en la práctica clínica. Así puede que un nuevo fármaco tenga un peor comportamiento que los ya existentes, pero a su vez sea eficaz en la práctica clínica. Es lo que ocurre en nuestro estudio con la



levobupivacaína. En la práctica clínica, podemos aceptar que el control de dolor que obtenemos con levobupivacaína en nuestro estudio es adecuado. Aunque sí es cierto que existen diferencias significativas en el grado de dolor con bupivacaína y ropivacaína, también es cierto que la media (y su IC95%) del grado de dolor de levobupivacaína en todos los periodos de observación es menor de 3, lo que es aceptado en la práctica clínica como una analgesia adecuada. De hecho, el grado de satisfacción de las pacientes que recibieron levobupivacaína fue elevado, y similar al de las que recibieron bupivacaína y ropivacaína (Tabla 46).

Tan solo existe un trabajo que evalúa la eficacia de una perfusión continua de levobupivacaína durante el primer estadio del trabajo del parto, y la comparan con bupivacaína y ropivacaína. El estudio de Convery (231) se realizó en el Reino Unido en 4 centros incluyendo 112 pacientes que solicitaron analgesia epidural para el trabajo del parto. Se administró perfusión continua de levobupivacaína 0,125% o bupivacaína 0,125% a 12ml/h (15mg/h) sin añadir fentanilo. Como bolus de rescate administraron 10ml al 0,25% del fármaco en estudio. El trabajo concluye que los dos fármacos proporcionan analgesia comparable durante el parto. Hay que señalar que la dosis administrada en la perfusión continua es superior a la de nuestro estudio (15mg/h *versus* 10mg/h). Además, el análisis del dolor no lo hacen comparando los valores de la escala visual analógica, sino el número de horas libres de dolor en el primer estadio del parto (expresado como el % del tiempo en que las pacientes están libres de dolor). Así pues, pueden detectar que el % de tiempo libre de dolor es similar en los dos grupos (43,3% *versus* 43,7% respectivamente). Sin embargo, debido al método que usan para evaluar la analgesia, no detectan diferencias en la calidad de la analgesia obtenida, a diferencia de nuestro estudio en que sí se detecta esta diferencia.

También se ha comparado levobupivacaína con bupivacaína y ropivacaína en perfusión continua vía epidural para analgesia postoperatoria. En un estudio (352) administraron durante las 48 h siguientes a la cirugía levobupivacaína 0,125%, bupivacaína 0,125% o ropivacaína 0,125% a 0,2mg/kg/h vía epidural para analgesia en niños de 2-6 años tras cirugía de hipospadias. El objetivo del estudio era evaluar el bloqueo motor y analizar la analgesia obtenida. No detectaron diferencias en la analgesia postoperatoria entre los tres anestésicos locales al analizar el dolor usando la escala de dolor postoperatorio de niños. Por lo tanto, levobupivacaína se comportó en este caso de forma similar en cuanto al control del dolor a bupivacaína al administrar las mismas dosis de anestésico local. Sin embargo, podemos observar que ropivacaína en este estudio presenta la misma potencia que bupivacaína y levobupivacaína. Los autores opinan que los datos de potencia que se han obtenido de estudios de MLAC en analgesia epidural obstétrica, en los que ropivacaína es 40% menos potente que bupivacaína (250,251) no se pueden generalizar a otras

situaciones, como la analgesia postoperatoria. Así, en este estudio, los tres fármacos se comportaron manera equipotente en relación a analgesia postoperatoria en infusión epidural en niños. Sin embargo, no se pueden extrapolar estos resultados obtenidos para analgesia postoperatoria a la analgesia epidural para el trabajo del parto, por las evidentes diferencias en las características del dolor, el tipo de paciente y las circunstancias asociadas a la analgesia obstétrica.

Sí que existen multitud de trabajos en los que se compara bupivacaína y ropivacaína para la analgesia epidural del parto. Halpern (353) realizó un meta-análisis en el que evaluó 23 de estos estudios randomizados (publicados desde 1996 hasta 2003) en los que se comparaba ropivacaína y bupivacaína (con o sin opiodes) para la analgesia del parto. En total, se analizaron los datos de 1043 pacientes que recibieron ropivacaína y 1031 pacientes que recibieron bupivacaína. No hubo ninguna diferencia entre los grupos en la analgesia obtenida. Igual que en nuestro estudio, no se encuentran diferencias en la analgesia obtenida entre bupivacaína y ropivacaína (Tablas 20,22).

El bolus inicial administrado en nuestro estudio se calculó basándonos en trabajos anteriores a la realización del protocolo (215,250,251,256) para administrar dosis equianalgésicas de los tres anestésicos locales. También se añadió 50µg de fentanilo, lo que permitió reducir la dosis de anestésico local. Con levobupivacaína se necesitaron 12,5mg [12,5-20], con un tiempo de instauración de la analgesia de 20 min[15-30]; con bupivacaína necesitamos 12,5mg[12,5-12,5] y un tiempo de instauración de 15 min [15-20] ; y con ropivacaína se necesitaron 20mg [20-20] y un tiempo de 20 min [15-20] para la instauración de la analgesia, expresados estos resultados como mediana [rango]. El EVA obtenido tras esta dosis inicial fue ligeramente superior en el grupo Levobupivacaína, al igual que ocurrió tras la administración de la perfusión continua (Tabla 24).

Podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios en los que también administraron bolus de los tres anestésicos locales.

Burke (236) comparó bupivacaína 0,25% y levobupivacaína 0,25% vía epidural para analgesia del parto en 137 embarazadas. La dosis inicial fue 10 ml de la solución en estudio (25mg), si no obtenían analgesia, eran retiradas del estudio. Cuando apareció dolor después de esta dosis inicial, se administró un bolus de 10ml de la solución. 30 pacientes no obtuvieron analgesia con la dosis inicial, siendo 20 pacientes del grupo de la levobupivacaína y 10 de bupivacaína (diferencia estadísticamente significativa). 107 pacientes que obtuvieron analgesia con la dosis inicial. El tiempo de instauración de la analgesia fue similar en los dos grupos: bupivacaína 12min [2-50] y levobupivacaína 12 min [5-39] , expresados en mediana

[rango]. No hubo diferencias en la duración de la analgesia entre los grupos: bupivacaína 51min [7-157] y levobupivacaína 49min [13-129]. No se encontraron diferencias entre los grupos en el bloqueo sensitivo, bloqueo motor, efectos secundarios, modo del parto ni estado del recién nacido. La analgesia fue similar entre los grupos. Levobupivacaína obtuvo una EVA de 22,7 (DE 21,19) y bupivacaína de 15,8 (DE17,8), en una escala de 0 a 100. Podemos observar que el grado de dolor de levobupivacaína es ligeramente superior que el de bupivacaína, pero al no ser estadísticamente significativo ( $p=0,75$ ), los autores concluyen que no hubo diferencias en la analgesia obtenida entre los grupos.

Al comparar nuestro estudio con el de Burke vemos la eficacia de añadir fentanilo, ya que nuestras pacientes obtuvieron analgesia inicial con dosis menores (12,5 mg *versus* 25 mg). Nosotros tampoco encontramos diferencias entre los grupos en el tiempo necesario para alcanzar analgesia, siendo nuestro tiempo ligeramente superior, probablemente porque la dosis administrada es menor. En nuestro estudio no se midió la duración del bolus inicial, ya que se inició la perfusión continua de anestésico local una vez instaurada la analgesia. Además, también encontramos analgesia inferior con levobupivacaína respecto a bupivacaína al analizar el EVA, siendo en nuestro caso los resultados estadísticamente significativos (Tabla 24).

Camorcia (354) administró levobupivacaína, ropivacaína y bupivacaína más fentanilo en bolus para la analgesia epidural del parto. Administró a 129 pacientes primíparas un bolus de 20 ml de levobupivacaína 0,0625% (12,5mg); bupivacaína 0,0625% (12,5mg) o ropivacaína 0,1% (20 mg) añadiendo en los tres casos 10  $\mu$ g de sulfentanilo. A las pacientes que no obtienen analgesia (EVA >2) con esta dosis a los 30 min, les administran un bolus adicional de anestésico y fueron excluidas de posteriores análisis. Esto ocurrió en el grupo Levobupivacaína 9,3%, grupo Bupivacaína 8,8% y grupo Ropivacaína 7,31% de las pacientes. El tiempo para que la analgesia fuera evidente fue, expresado en media (DE): grupo Levobupivacaína 19,7min (9,7), grupo Bupivacaína 20,8min (9,4) y grupo Ropivacaína 19,8min (8,4). La duración de la analgesia de este primer bolus fue: grupo Levobupivacaína 114min (26,6)min, grupo Bupivacaína 118,6min (40,7) y grupo Ropivacaína 89,3min (31,2), siendo estas diferencias significativas. Concluyen que los tres grupos presentan similar alivio del dolor. El alivio del dolor lo miden con el porcentaje de pacientes que ha obtenido analgesia adecuada (EVA <2) en cada grupo con el bolus único de anestésico. Sin embargo, cabe señalar una limitación: no ofrece los datos del EVA de las pacientes tras el bolus de anestésico, y, por lo tanto, tampoco compara este EVA entre los grupos. No encuentran diferencias entre los grupos en los efectos adversos, la hemodinámica materna ni el estado del recién nacido. Podemos observar que la dosis administrada en mg es igual que la dosis inicial de nuestro estudio, a excepción del fentanilo que en este caso es sulfentanilo. En nuestro estudio tuvimos más pacientes

que necesitaron un bolus adicional para obtener analgesia inicial: levobupivacaína 25%, bupivacaína 9,7% y ropivacaína 14,7% de las pacientes. El tiempo necesario para que esta dosis inicial fuera efectiva fue muy similar al requerido en nuestro estudio (Tabla 24). Como se iniciaba la infusión de anestésico en perfusión continua tras la analgesia inicial, nosotros no estudiamos la duración de esta dosis inicial. Sin embargo, el estudio de Camorcia (354) difiere del de Burke (236), que no encontró diferencias entre la duración de acción de levobupivacaína 0,25% y bupivacaína 0,25%. La razón de estos hallazgos diferentes puede deberse a que ropivacaína y levobupivacaína poseen propiedades vasoactivas, que producen mayor efecto vasoconstrictor que bupivacaína, y esta diferencia es más pronunciada con dosis bajas (216).

Al administrar el anestésico local en perfusión continua en nuestro estudio, esperábamos que el consumo horario (en mg/h) fuera similar entre levobupivacaína y bupivacaína, y que este consumo fuera a su vez un 40% menor que ropivacaína, dada la potencia relativa asumida de los tres fármacos (215,250,251). Sin embargo al comparar el consumo en mg/h (mediana [rango]), pudimos observar que (Tabla 27):

- Con levobupivacaína se consumió 26% más anestésico local que con bupivacaína.
- Con levobupivacaína se consumió 16% menos anestésico local que con ropivacaína.
- Con bupivacaína se consumió 37% menos anestésico local que con ropivacaína.

Esto ocurrió porque un mayor número de pacientes del grupo Levobupivacaína requirió bolus de rescate durante el periodo de dilatación, consumiendo así más anestésico local.

Estos resultados de nuestro ensayo clínico difieren de los resultados de los estudios diseñados para determinar la MLAC (215,250,251). La razón podría ser la diferencia en la metodología y en los resultados esperados. Por definición, en los estudios de MLAC, el 50% de las pacientes tendrán analgesia con la dosis administrada. Con este método, se calcula la  $EC_{50}$  y se determina la potencia relativa de los anestésicos. Por el contrario, los estudios clínicos se diseñan para obtener analgesia en la mayoría de las pacientes y se evalúa la eficacia del fármaco. Además existe otra limitación de nuestro ensayo clínico que hace difícil su comparación con los estudios de MLAC: se ha añadido fentanilo, y la combinación de fármacos complica las comparaciones con los estudios de MLAC, que utilizan anestésicos locales solos.

Es erróneo sacar conclusiones sobre la potencia de los fármacos basadas en los resultados de estudios clínicos (250). La potencia relativa se debe determinar usando el modelo de MLAC. Una vez conocida la potencia relativa de los fármacos, se deben evaluar los índices terapéuticos mediante ensayos clínicos. Nuestro trabajo contribuye a determinar dichos índices terapéuticos y así encontrar las dosis adecuadas para la práctica clínica. Podemos concluir que el consumo de anestésico

local en mg/h en nuestro estudio fue: ropivacaína > levobupivacaína > bupivacaína (Tabla 27).

Posteriormente a la realización de nuestro protocolo de estudio, se publicaron otros trabajos en los que se comparó Levobupivacaína y Ropivacaína :

Benhamou (332) realizó un trabajo para determinar la potencia analgésica relativa de levobupivacaína y ropivacaína usando el modelo de la MLAC. Se trató de un estudio randomizado, a doble ciego en el que se evaluó a 94 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto. Tras la realización de la epidural se administró un bolus de 20ml, con una concentración inicial de 0,11%, que se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. Se consideró efectivo un EVA < 10mm (escala de 0-100 mm) en 30 min. Los efectos adversos fueron similares entre los grupos, proporcionando ambos seguridad similar. La MLAC de levobupivacaína fue 0,077% (IC 0,058-0,96) y de la ropivacaína 0,092% (IC 95% 0,082-0,102). levobupivacaína solo fue 19,3% más potente que ropivacaína (aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa). Estos resultados les sorprendieron, ya que cuando diseñaron el estudio esperaban que levobupivacaína fuera similar a bupivacaína. Concluyen que levobupivacaína era menos potente de lo esperado.

Polley (355) realizó también un estudio para determinar la potencia analgésica relativa de Levobupivacaína y Bupivacaína usando el modelo de la MLAC. En un estudio randomizado, a doble ciego se evaluó a 105 mujeres que requirieron analgesia epidural durante la primera fase del parto. Tras la realización de la epidural se administró 20 ml de la solución en estudio. La concentración de anestésico local en cada parturienta fue de 0,01%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,01% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. Se consideró efectivo un EVA  $\leq$  10 mm (0-100mm) en 30 min. Se utilizó la fórmula propuesta por Dixton y Massey (333) que posibilita calcular la MLAC con un intervalo de confianza del 95%. El tiempo necesario para la instauración de la analgesia con el bolus de anestésico fue: levobupivacaína 22min ( $\pm$  7,5) y ropivacaína 23 min ( $\pm$  9,2). Estos tiempos son similares a los obtenidos en nuestro estudio con la dosis inicial (Tabla 24). La MLAC de levobupivacaína fue 0,087% (IC 0,008-0,09) y de la ropivacaína 0,086% (IC 95% 0,08 -0,09). La potencia analgésica entre ropivacaína y levobupivacaína fue 0,98( IC 95% 0,80-1,20). Este resultado también les pareció sorprendente, ya que esperaban encontrar que levobupivacaína fuera, al igual que Bupivacaína, más potente que ropivacaína. Concluyen que levobupivacaína y ropivacaína son de potencia similar en analgesia epidural para el trabajo del parto.

Podemos observar que los estudios difieren en cuanto a la potencia de levobupivacaína. Los resultados presentan una variabilidad mayor de la esperada y diferente en cada estudio de Levobupivacaína. Así, la variabilidad de MLAC de

levobupivacaína fue diferente: la amplitud del intervalo de confianza fue para Benhamou (332) de 0,04%; para Lyons (215) de 0,05%; para Robinson (328) 0,08% y para Polley (355) de 0,01%. Sin embargo, la variabilidad de ropivacaína y bupivacaína resultó reducida y similar en los diferentes estudios. La amplitud del intervalo de confianza de la MLAC de bupivacaína fue de 0,02% (250,251,327). La amplitud del intervalo de confianza de la MLAC de ropivacaína estuvo entre 0,02%-0,04% (250,251,332,355). Estos datos refuerzan la hipótesis de que levobupivacaína proporciona resultados más variables en cuanto a la analgesia que bupivacaína y ropivacaína (332). Serán necesarios más estudios para determinar la potencia exacta de levobupivacaína, bupivacaína y ropivacaína.

Purdie (356) comparó levobupivacaína 0,1% y ropivacaína 0,1% , ambas con fentanilo 0,0002%, administrándolas vía epidural por bolus controlados por el paciente. En un estudio randomizado, doble ciego, incluyó 60 pacientes que requirieron analgesia epidural para la primera fase del parto. Administró un bolus inicial de 15ml de la solución en estudio. El mantenimiento fue con bolus de la solución de 5ml y un tiempo de cierre de 5min. Si requería más analgesia se administraba un bolus adicional de la solución de 15ml. El tiempo de instauración de la analgesia tras el primer bolus (EVA < 30 mm) fue similar en los dos grupos, y coincide con el obtenido en nuestro estudio. Se evaluó el grado de dolor según el EVA, siendo similar en los dos grupos. Sin embargo, al analizar los resultados más detenidamente, se observa que el EVA fue superior en todos los periodos de observación en el grupo que recibió levobupivacaína, aunque estas diferencias no fueron significativas. En cuanto al consumo de anestésico local fue: en el grupo Levobupivacaína 18,6mg ( $\pm 9,9$ ) y en el grupo Ropivacaína 17,9mg ( $\pm 4,5$ ), expresados en media ( $\pm$ DE). Estas diferencias no fueron significativas. Los autores esperaban encontrar diferencias en el consumo de anestésico local, con un mayor consumo de ropivacaína. Habían asumido una potencia relativa de levobupivacaína: ropivacaína de 0,6:1, basándose en estudios previos (250,251). Por lo tanto, concluyen que levobupivacaína y ropivacaína son clínicamente indistinguibles para analgesia del parto y se comportan de manera equipotente al ser administradas vía epidural mediante PCEA. Este resultado difiere de nuestro estudio: el consumo de ropivacaína es similar al nuestro, sin embargo, el consumo de levobupivacaína en nuestro estudio resultó menor (Tabla 27). Hay que señalar que existen claras diferencias entre el estudio de Purdie y el nuestro: en el método de administración del anestésico (PCEA versus perfusión continua, respectivamente), y en la concentración de anestésico local y fentanilo (levobupivacaína 0,1%+ 2 $\mu$ g/ml fentanilo y levobupivacaína 0,125%+1 $\mu$ g/ml fentanilo, respectivamente).

Además, se ha comparado la levobupivacaína y ropivacaína en la analgesia postoperatoria administrada vía epidural. Senard (357) administró ropivacaína y

levobupivacaína con morfina vía epidural torácica durante 60h tras cirugía abdominal mayor. En un estudio doble ciego, se incluyeron 50 pacientes distribuidos de forma aleatoria. Se administró levobupivacaína 0,1% o ropivacaína 0,1%, ambas con morfina 0,1mg/h mediante PCEA sin infusión basal, con bolus de 5ml, tiempo de cierre 10min y un máximo de 30ml en una hora. Como medicación de rescate se administró 100mg de tramadol cada 6h endovenoso. La analgesia medida según el EVA en reposo y en movimiento fue similar entre los grupos. No hubo diferencias en el consumo de anestésico local entre los grupos: el consumo fue de 8-9 mg/h durante las primeras 12h y después bajó a 7mg/h. En este caso los fármacos se comportaron de manera equianalgésica, ya que para obtener analgesia se consumieron dosis similares. Podemos ver como estas dosis son mucho menores que las requeridas para la analgesia en el trabajo del parto.

En nuestro estudio encontramos un bloqueo motor mayor con bupivacaína que con levobupivacaína, siendo las diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias entre levobupivacaína y ropivacaína, ni tampoco entre bupivacaína y ropivacaína (Tablas 32, 33).

La observación clínica de que las pacientes que reciben levobupivacaína presentan un menor bloqueo motor que con bupivacaína se ha confirmado por algunos trabajos.

Lacassie (358) adaptó el modelo de MLAC para el bloqueo motor. El objetivo fue determinar la  $EC_{50}$  de levobupivacaína y bupivacaína en el primer estadio del parto. Sería la concentración mínima de anestésico local que provoca bloqueo motor en el 50% de los pacientes (MMLAC). Comparando la MMLAC determinó la potencia relativa de ambos fármacos para el bloqueo motor. En un estudio randomizado, doble ciego, incluyó 62 pacientes en trabajo de parto que requieren analgesia epidural. La primera paciente de cada grupo recibió 20ml de anestésico local al 0,25%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,025% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. A los 30 min de la administración se evaluó el dolor (escala de EVA), bloqueo motor (escala de Bromage) y bloqueo sensitivo, concluyendo el estudio. La MMLAC para bloqueo motor de bupivacaína fue 0,27% (IC 95% 0,25-0,30) y de levobupivacaína fue 0,31% (IC95%0,29-0,34), con una potencia relativa levobupivacaína/bupivacaína 0,87% (IC95%0,29-0,34). Demostraron que levobupivacaína fue menos potente en el bloqueo motor que bupivacaína tras su administración epidural.

Convery (231) tras administrar perfusión continua vía epidural para analgesia del parto de levobupivacaína o bupivacaína al 0,125%, también encontró una tendencia a menor bloqueo motor con levobupivacaína.

Además, se han realizado estudios con administración intradural para el trabajo del parto que apoyan estos resultados. Lim (359) administró 2,5mg vía intratecal de levobupivacaína, ropivacaína o bupivacaína. En un estudio randomizado doble ciego incluyó a 60 pacientes que requirieron analgesia combinada intradural /epidural para el parto. Se evaluó la duración de la analgesia, el grado de dolor (según EVA) , el bloqueo motor (según la escala de Bromage) y el bloqueo sensitivo. La duración de bupivacaína fue mayor que la de levobupivacaína y ropivacaína. La analgesia obtenida fue similar entre los grupos. Las pacientes que recibieron bupivacaína tuvieron más bloqueo motor, sin existir diferencias entre los grupos ropivacaína y levobupivacaína. El número de pacientes con Bromage 1 fue : 5 de 20 pacientes (25%) en el grupo Bupivacaína , 2 de 20 (10%) en el grupo Levobupivacaína y 0 de 20 en el grupo Ropivacaína. Vencauteren (360) administró una solución de levobupivacaína o bupivacaína al 0,125% en asociación con sulfentanil 75 µg/ml y epinefrina 1,25µg/ml. En el estudio se incluyeron 80 parturientas que fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir 2ml de la mezcla anestésica por vía intratecal y, a continuación, a través de un catéter epidural, se administraron 10 ml de la mezcla. Se evaluó el tiempo para la instauración de la analgesia, su duración , el grado de dolor, el bloqueo motor y el bloqueo sensitivo. Los resultados demostraron que levobupivacaína y bupivacaína no difirieron en términos de rapidez, duración y calidad de la analgesia. Sin embargo, un número mayor de pacientes del grupo bupivacaína presentó un bloqueo motor Bromage 1. Concluyen que la única diferencia observada es el menor bloqueo motor producido por levobupivacaína.

Sin embargo, se han publicado trabajos en que no se encuentran diferencias en el bloqueo motor entre Levobupivacaína y Bupivacaína. En el trabajo de Burke (236), después de la primera inyección de anestésico (10 ml de levobupivacaína o bupivacaína al 0,25%), fue similar el número de pacientes con bloqueo motor de grado 0 en la escala de Bromage (el 84% de las pacientes del grupo Levobupivacaína frente a un 83% en el grupo Bupivacaína). En este caso, puede deberse a que administramos el anestésico a una concentración mayor. Lyons (215) en su trabajo para determinar la MLAC de levobupivacaína y bupivacaína, encuentra que el número de pacientes con bloqueo motor de grado 0 en la escala de Bromage fue similar (15 pacientes en el grupo Levobupivacaína frente a 12 pacientes en el grupo Bupivacaína). En otro estudio (334) se compara la administración de un bolus de 20 ml de los tres fármacos (levobupivacaína 0,0625%, bupivacaína 0,0625% y ropivacaína 0,1%) todos con sulfentanilo 10µg. No encuentran diferencias en el bloqueo motor según la escala de Bromage ni en el número de pacientes que son capaces de caminar entre los tres grupos.



Por lo tanto, serán necesarios más ensayos clínicos para poder determinar si este menor bloqueo motor de Levobupivacaína al compararla con Bupivacaína que obtenemos en estudios de potencia relativa de bloqueo motor (MMLAC) (358) se hace evidente en la práctica clínica con las dosis utilizadas normalmente para la analgesia del parto.

Se ha comparado la levobupivacaína con ropivacaína en cuanto al bloqueo motor obtenido tras su administración vía epidural, y los resultados coinciden con los nuestros, ya que no existen diferencias entre ambos (Tablas 32,33). Benhamou (332) en su estudio para determinar la potencia relativa de levobupivacaína y ropivacaína también evaluó el bloqueo motor. Entre levobupivacaína y ropivacaína no encontró diferencias en el bloqueo motor producido tras su administración vía epidural para la analgesia epidural del parto. Polley (335) también realizó un estudio para evaluar la potencia relativa de levobupivacaína y ropivacaína, analizando además el bloqueo motor, sin encontrar diferencias. El bloqueo motor tras la dosis de anestésico local en estudio fue en los dos grupos de Bromage 0 [0,0], expresado como mediana [rango]. Purdie (356) comparó la administración de levobupivacaína y ropivacaína al 0,1% añadiendo fentanilo 0,0002% mediante AECV vía epidural para analgesia del parto. Al evaluar el bloqueo motor, no encontró diferencias entre los grupos. 8 de 26 pacientes del grupo Ropivacaína y 9 de 28 pacientes del grupo Levobupivacaína tuvieron bloqueo motor grado 1 en la escala de Bromage.

También se han comparado la bupivacaína y ropivacaína en relación al bloqueo motor producido tras su administración epidural.

Lacassie (361) con su adaptación del modelo de MLAC para el bloqueo motor, determinó la  $EC_{50}$  de ropivacaína y bupivacaína en el primer estadio del parto. Sería la concentración mínima de anestésico local que provoca bloqueo motor en el 50% de los pacientes (MMLAC). Realizó un estudio doble ciego, en el que 64 pacientes que requirieron analgesia epidural para el parto fueron aleatorizadas para recibir bupivacaína o ropivacaína. La primera paciente de cada grupo recibió 20ml de anestésico local al 0,35%, y se fue aumentando o disminuyendo 0,025% en cada paciente dependiendo de la respuesta de la paciente anterior. A los 30 min de la administración se evaluó el dolor (escala de EVA), bloqueo motor (escala de Bromage) y bloqueo sensitivo, concluyendo el estudio. La MLAC para bloqueo motor de bupivacaína fue 0,326% (IC95% 0,285-0,367) y para ropivacaína 0,497% (IC95% 0,431-0,563). La potencia relativa ropivacaína/bupivacaína fue 0,66 (IC95% 0,52-0,82). Los resultados demostraron que ropivacaína fue menos potente que bupivacaína en la producción de bloqueo motor durante la analgesia epidural para el parto.

Numerosos trabajos apoyan estos resultados (259,262,263,264,362,363,364) un meta-análisis realizado por Writer (262) evaluó el efecto de analgesia epidural para el parto con Ropivacaína comparado con bupivacaína. Incluyó 6 estudios randomizados, doble ciego, en los que 403 pacientes recibieron ropivacaína o bupivacaína al 0,25%. La intensidad del bloqueo motor fue menor con ropivacaína.

Sin embargo, existen otros trabajos en los que, como en el nuestro, no se encuentra diferencias en el bloqueo motor producido por ropivacaína y bupivacaína (250,260,365,366,367,368,369,370). Lee (365) en un estudio randomizado, doble ciego, incluyó a 350 parturientas que requirieron analgesia epidural para el parto a las que administró ropivacaína o bupivacaína. La analgesia se inició con una solución del anestésico al 0,25%, y para el mantenimiento se utilizó perfusión continua de la solución anestésica al 0,1% más fentanilo 0,0002% a 8 ml/h, que se ajustó según los requerimientos entre 4-12 ml/h. La analgesia obtenida, bloqueo sensitivo y dosis de anestésico local fue similar entre grupos. Las diferencias que encontraron en el bloqueo motor entre los grupos no fueron significativas. Sugieren que utilizando concentraciones pequeñas, las diferencias en el bloqueo motor de ropivacaína y bupivacaína son pequeñas. Así, concluyen que la dosis de anestésico local es lo más importante a la hora de producir bloqueo motor. Este hallazgo también se pone de manifiesto en otros estudios que comparan soluciones diluidas de ropivacaína y bupivacaína. Owen (260) comparó ropivacaína 0,075% y bupivacaína 0,075% más fentanilo 2µg/ml en analgesia epidural en un estudio randomizado a doble ciego en el que incluyó 59 parturientas que solicitaron analgesia para el parto. Se administró 20 ml de la solución en estudio inicialmente. El mantenimiento fue con PCEA, a 6ml/h de perfusión basal, bolus de 5ml y tiempo de cierre de 10min. No se encontraron diferencias en el consumo de anestésico local, grado de dolor, bloqueo sensitivo, ni bloqueo motor. El porcentaje de pacientes con bloqueo motor Bromage 1 fue 32% en el grupo de Ropivacaína y 48% en el de Bupivacaína, sin ser estas diferencias significativas.

Halpern (353) realizó un meta-análisis en el que evaluó 23 de estos estudios randomizados (publicados desde 1996 hasta 2003) en los que se comparaba ropivacaína y bupivacaína (con o sin opiodes) para la analgesia del parto. En total, se analizaron los datos de 1043 pacientes que recibieron ropivacaína y 1031 pacientes que recibieron bupivacaína. la incidencia de bloqueo motor fue más frecuente en el grupo de Bupivacaína en 19 de los 23 estudios, pero sólo en 5 fue estadísticamente significativa. Sin embargo, este resultado debe ser interpretado con precaución, debido a la heterogeneidad en la incidencia de bloqueo motor entre los estudios. Esto reflejaba diferencias en las dosis y concentración de los fármacos entre los estudios. No pueden decir si la incidencia de bloqueo motor se debe a una propiedad intrínseca de los fármacos o a la concentración utilizada en los estudios. Concluyen que se necesitan

más investigaciones con las dosis utilizadas habitualmente para la práctica clínica para comparar la potencia de ropivacaína y bupivacaína y resolver la cuestión del bloqueo motor.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre los grupos en el bloqueo sensitivo alcanzado durante el periodo de dilatación (Tabla 43). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar la tensión arterial sistólica materna ni la frecuencia cardiaca materna en cada periodo de observación, manteniéndose hemodinámicamente estables los tres grupos (Tablas 44,45).

No hubo diferencias entre los efectos adversos encontrados (hipotensión, náuseas, prurito) (Tabla 46). Puede aparecer toxicidad a nivel del sistema nervioso central o cardiovascular por una inyección intravenosa inadvertida. En nuestro estudio, una paciente (nº=64) refirió sabor “metálico” tras la administración inicial de 22,5mg de bupivacaína epidural. Se sospechó inyección intravascular, y se retiró a la paciente del estudio. No aparecieron otros síntomas de afectación del sistema nervioso central ni cardiovascular. La publicación (242) de muertes tras administración intravascular no intencionada de anestésicos locales (bupivacaína y etidocaína) alertó sobre la potencial cardiotoxicidad de bupivacaína, y se inició la búsqueda de alternativas más seguras. Ropivacaína y levobupivacaína tienen menor riesgo de producir cardiotoxicidad severa que bupivacaína, por lo que serían los fármacos de elección para utilizar en lugar de bupivacaína. Se han comunicado casos de cardiotoxicidad por ropivacaína (fibrilación ventricular, parada cardiaca), con resucitación eficaz (291,292,371,372). También se han comunicado casos de toxicidad a nivel del sistema nervioso central (convulsiones, ansiedad, agitación) sin afectación cardiovascular con ropivacaína (289,290,373,374). Los casos de toxicidad por inyección intravascular de levobupivacaína publicados (243,375,376,377) afectan únicamente al sistema nervioso central (convulsiones), sin afectación del sistema cardiovascular. Todavía no se disponen de datos que comparan la dificultad de reanimación después de arritmia inducida por levobupivacaína frente a la inducida por bupivacaína.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en el estado de los recién nacidos, siendo el test de Apgar a los cinco minutos mayor de 7 en todos los recién nacidos (Tabla 48).

La forma de finalizar el parto fue similar en los tres grupos. No se encontró diferencias en la incidencia de parto espontáneo o instrumentado. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de cesáreas entre los grupos (Tabla 47).

En los estudios comentados anteriormente (231,236,356,358) tampoco se han observado diferencias en el modo del parto al comparar Levobupivacaína con Ropivacaína ni Bupivacaína.

Al comparar ropivacaína y bupivacaína en otros estudios, existen resultados contradictorios. En el estudio de Writer (262) en el que compara ropivacaína y bupivacaína 0,25% en 403 pacientes encuentran que el porcentaje de partos espontáneos vía vaginal fue más frecuente en el grupo Ropivacaína que en el de Bupivacaína (58% versus 49%;  $p < 0,005$ ), y los partos instrumentados menos frecuentes en el grupo Ropivacaína (27% versus 40%;  $p < 0,001$ ). La frecuencia de cesáreas fue similar entre los grupos. Una de las explicaciones que dan a estos resultados es que en este estudio el bloqueo motor fue menor con ropivacaína que con bupivacaína. Sin embargo, en otro estudio (378) Rusell investiga si al reducir el bloqueo motor se incrementan los partos espontáneos. Compara bupivacaína 0,125% con bupivacaína 0,625% más fentanilo 2,5µg/ml o bupivacaína 0,625% más 0,25µg/ml sulfentanilo en un total de 399 pacientes. Se inició administración continua a 12ml/h y se ajustó según las necesidades para mantener la analgesia. La dosis de bupivacaína y el bloqueo motor fue menor en los grupos que recibían bupivacaína 0,0625% más opiodes. Sin embargo, estas reducciones no se tradujeron en un aumento significativo de los partos vaginales espontáneos. En un meta-análisis (353) en el que se analizaron 23 estudios en los que se comparaba ropivacaína y bupivacaína epidural, no hubo diferencias en el porcentaje de partos vaginales espontáneos ni el de cesáreas entre ropivacaína y bupivacaína.

Las investigaciones de los últimos años han llevado a utilizar concentraciones bajas de anestésico local combinadas con opiodes lipofílicos. Estas combinaciones nos proporcionan condiciones clínicas casi ideales: elevada analgesia, mínimo bloqueo motor, hemodinámica estable y efectos casi inapreciables en el tipo de parto.

Sin embargo, los anestésicos locales son fármacos imperfectos. Incluso a dosis bajas, pueden tener efectos adversos importantes (371,291,292). Además, existe controversia sobre si hay un mayor número de partos instrumentados cuando se utiliza analgesia epidural. En un estudio reciente (379) evaluaron a 242 pacientes que recibieron PCEA con bupivacaína 0,008% y fentanilo 1,6µg/ml o PCIA (analgesia intravenosa controlada por el paciente) con fentanilo. No encontraron diferencias en los partos instrumentados ni en las cesáreas entre los grupos. Sin embargo, en un meta-análisis reciente (380) analizaron 2.703 pacientes que fueron seleccionadas al azar para la utilización de analgesia epidural (mantenida con bupivacaína 0,0625% o 0,125% más fentanilo) o opiodes intravenosos (meperidina) para el trabajo del parto. El parto instrumentado fue significativamente mayor en las que reciben epidural que en

el grupo de analgesia endovenosa (13% versus 7%; $p<0,001$ ). El número de partos por cesárea fue similar entre los grupos. Por todo ello, existe una necesidad de búsqueda de fármacos analgésicos que no produzcan bloqueo motor.

Recientes investigaciones han estudiado la neostigmina, que podría ser ese agente buscado. Neostigmina es el único inhibidor de la colin-esterasa disponible para uso espinal. Se han realizado estudios experimentales (381) que han encontrado que los receptores muscarínicos y las vías colinérgicas están implicadas en el control espinal del dolor, y se ha confirmado la eficacia analgésica y seguridad al administrar neostigmina intratecal en humanos (382,383,384). Sin embargo, el entusiasmo disminuyó pronto debido a la gran incidencia e incluso gran severidad en alguna ocasión de náuseas y vómitos. Posteriormente se demostró que tras su administración epidural, neostigmina inducía analgesia sin asociar complicaciones eméticas, reapareciendo el interés por las vías colinérgicas implicadas en la analgesia. Varios estudios (385,386) han confirmado que la relación riesgo/beneficio para la neostigmina epidural es excelente. Aunque la neostigmina epidural no puede ser usada como único analgésico porque su potencia es limitada, se puede obtener un excelente control del dolor combinada con un opiode (387). Además, neostigmina es un fármaco barato, lo que facilita su uso en esta época de restricciones económicas. En un estudio reciente (388) 125 pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir una dosis inicial epidural de sulfentanilo o diferentes dosis de neostigmina con sulfentanilo. Para el mantenimiento posterior de la analgesia se utilizó ropivacaína 0,1%. Encontraron que 500 $\mu$ g de neostigmina con 10 $\mu$ g de sulfentanilo proporciona analgesia similar (duración y efectividad) a la proporcionada por 20 $\mu$ g de sulfentanilo solo por vía epidural.

Pero quedan muchas preguntas por responder. Un aspecto muy importante es la seguridad. Aunque hay estudios que demuestran la ausencia de neurotoxicidad (384), el fármaco sólo ha sido utilizado en unos cientos de humanos, y se necesitarán muchos más datos para concluir que neostigmina es realmente segura. Otra cuestión es la potencia analgésica. En el estudio de Roelants (388) la analgesia producida por neostigmina y sulfentanilo fue similar a la obtenida por 20 $\mu$ g de sulfentanilo. Hay que tener en cuenta que la dosis de sulfentanilo con la que se ha comparado (20 $\mu$ g) corresponde a la ED<sub>50</sub>, (389) siendo la dosis que proporciona analgesia al 50% de las pacientes. Antes de abandonar los anestésicos locales, nos deberemos asegurar de que neostigmina puede realmente proporcionar analgesia adecuada en todas las pacientes. Además, este era un estudio de una dosis única, y su eficacia durante todo el periodo del parto permanece incierta. Existen otras preguntas, como si aparecerán efectos adversos tras administración repetida y dosis altas (especialmente efectos fetales secundarios a transferencia placentaria), o si la sedación será un problema (390), o si

aparecerá debilidad muscular después de administración prolongada (382). Se necesitan muchos más estudios para poder contestar todas estas preguntas.



## **VII. CONCLUSIONES**





VII.1. No se puede concluir la no inferioridad de levobupivacaína ni con bupivacaína ni con ropivacaína en el régimen administrado y la población estudiada. No podemos afirmar que la analgesia que proporciona levobupivacaína es similar a la analgesia que nos proporciona bupivacaína y ropivacaína, ya que encontramos diferencias estadísticamente significativas que sugieren un peor comportamiento del tratamiento con levobupivacaína en cuanto a control del dolor (analizando el EVA a los 60 min). Además, también encontramos diferencias significativas en el grado de dolor (EVA) en los tiempos 15min, 30 min, 2h, 3h y 4h y al llegar a dilatación completa al comparar levobupivacaína con bupivacaína y ropivacaína, siendo el grado de dolor mayor en el grupo de Levobupivacaína.

#### VII.2. Dosis inicial:

VII.2.1. Se pudo observar que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la dosis inicial requerida por los grupos Levobupivacaína y Bupivacaína. Las dosis requeridas de ropivacaína fueron mayores que las de levobupivacaína y las de bupivacaína.

VII.2.2. No hubo diferencia en el tiempo necesario para la instauración de la analgesia inicial entre los tres grupos.

VII.2.3. Cuando fue efectiva la dosis inicial, se observó un grado de dolor (EVA) mayor en el grupo de Levobupivacaína que en el de Bupivacaína y el de Ropivacaína, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

VII.2.4. El bloqueo motor tras la dosis total requerida de anestésico local fue mayor en el grupo de Bupivacaína que en el de Levobupivacaína y el de Ropivacaína, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Entre los grupos de Levobupivacaína y Ropivacaína no se encontraron diferencias.

VII.3. El consumo de anestésico local en mg/h durante el periodo de dilatación fue en el grupo de Ropivacaína 0,2% : 16 mg/h [16,0-16,0]; en el de Levobupivacaína 0,125% : 13,48 mg/h [10,6-16,9]; y en el de Bupivacaína 0,125%: 10 mg/h [10-11,5], valores expresados en mediana [rango intercuantil], siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

VII.4. Se observó que el máximo bloqueo motor alcanzado por las pacientes fue mayor en el grupo Bupivacaína 0,125% que en el grupo Levobupivacaína 0,125%, siendo estas diferencias significativas. Al comparar el grupo Levobupivacaína 0,125% con el de Ropivacaína 0,2% no se encontraron diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo Bupivacaína 0,125% con el de Ropivacaína 0,2% en cuanto al máximo bloqueo motor.

VII.5. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos Levobupivacaína 0,125%, Bupivacaína 0,125% ni Ropivacaína 0,2% en el bloqueo sensitivo obtenido, la hemodinámica materna, los efectos adversos, la satisfacción materna, la repercusión sobre la dinámica del parto ni el estado clínico del recién nacido.

## **VIII. BIBLIOGRAFIA**



1. Tortajada M. Lecciones magistrales. El parto en la evolución humana. Valencia : Publicaciones de la Universitat de València. 2001; 1-39.
2. Tague R, Owen C. The obstetric pelvis of AL 288-1 (Lucy). *J Human Evolution* 1986;15: 327-355.
3. Wood B. Evolution of australopithecus. En : Jones S, Martin R , Pilbeam D (eds). *The cambridge Encyclopaedia of Human evolution*. Cambridge University Press, Springer-Verlag, 1999:231-240.
4. Johanson D, Taieb M. Plio-Pleistocene hominid discoveries in Hadar, Ethiopia. *Nature* 1976; 260: 293-297.
5. Brown F, Harris J, Leakey R, et al. Early homo erectus from West lake Turkana, Kenya. *Nature* 1985; 316: 788-92.
6. Valladas H, Joron J, Valladas G, et al. Thermoluminescence dates for the Neanderthal burial site at Kebara (Mont Carmel), Israel. *Nature* 1987; 330: 159-60.
7. Hausler M, Schimid P. Comparison of the pelvises os STS 14 and AL 288-1: implications ans sexual dimorphism in australopithecines. *J Human Evolution* 1995; 29: 363-383.
8. Rosenberg K, Trevathan W. Bipedalism and human birth: the obstetrical dilemma revisited. *Evol Anthropol* 1996; 4: 161-8..
9. González N. Base de datos perinatales nacionales. *Progr Obst ginecol* 2001;44:4-7.
10. Atwood RJ. Parturitional posture and related birth behavior. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1976; suppl. 57: 5-25.
11. Santonja JJ. Prácticas en la preparación y asistencia al periodo expulsivo. *Cien Ginecol* 2003; 6: 391-398.
12. Stewart P, spiby H. A randomized study of the sitting position for delivery using a newly designed obstetric chair. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 327-333.
13. De Jong P, Johanson RB, Baxen O, et al. Randomised trial comparing the upright and supine positions for the second stage of labour. . *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 567-571.
14. Gardosi J, Hutson N, Lynch CB. Randomised, controlled trial of squatting in the second stage of labour. *Lancet* 1989; 74-77.
15. Frey R, Hüguin W, Mayrhofer O. La anestesia en obstetricia. En: Frey R. *Tratado de Anestesiología*. Barcelona: Salvat, 1961; 617.
16. Collins V. Historia y campo de la anestesiología. En: Collins V. *Anestesiología*. México: Interamericana S.A., 1953;19.
17. Paull J. Analgesia epidural para el trabajo del parto. En: Birnbach J, Gatt SP, Datta S (eds). *Anestesia obstétrica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 14: 161-174.

18. Oliveras J. Anestesia regional obstétrica. *Clínica Anestesia y Reanimación* 1999;1(2):4-6.
19. Classification of chronic pain. Merskey H, Bogduk N (eds). IASP Press, Seattle, 1994:210.
20. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T (eds). *Proceedings of the 8<sup>th</sup> World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, IASP Press, Seattle, 1996:113-121.
21. Cerveró F. Neurophysiological aspects of pain and pain therapy. En: Swerdlow, M.(ed). *The therapy of pain*. Lancaster: MTP Press ;1986:1-29.
22. Cervero F, Laird J. Visceral pain. *Lancet* 1999;353:2145-2148.
23. Fernández, M. Dolor de parto. En : Miranda A. *Tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia: principios fundamentales y bases de aplicación práctica*. Barcelona: Masson, 1997;5: 109-132.
24. Cheek T, Gutsche B, Gaiser R. The pain of childbirth and its effect on the mother and fetus. En : Chestnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia. Principles and practice*. Saint Louis: Mosby,1994;18:409-425.
25. Bonica JJ. The nature of the pain of parturition. En : Bonica JJ, MacDonald J,eds. *Principles and practice of obstetric analgesia and Anesthesia* (2<sup>a</sup>ed). Baltimore: Williams &Wilkins,1995;9:243-273.
26. Faure E. The pain of parturition. *Semin Perinatol* 1991; 15(5):342-347
27. Campbell JN, Raja SN, Cohen RH. Peripheral neural mechanisms of nociception. En : Wall Pd, Melzack R,eds. *Textbook of Pain* . (2<sup>a</sup>ed).London :Churchill Livingstone,1989;22-45.
28. Guyton, A .Receptores sensoriales; circuitos neuronales para el procesamiento de la información. En: Guyton, A. *Tratado de Fisiología médica*.(8<sup>a</sup>ed). Madrid: Interamericana –Mc Graw-Hill, 1994; 46: 517-528
29. Miranda A. Bases anatómicas del dolor. En : Miranda A, ed. *Dolor postoperatorio. Estudio, valoración y tratamiento*. Barcelona :Jims, 1992;3: 57-85
30. Burges PR, Perl ER. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. En : Iggo A (ed). *Handbook of Sensory Physiology. Vol II. Somatosensory Sistem*. Berlín: Springer-Verlag 1973: 29-78.
31. Bessou, F y Perl E. Activation spécifique des fibres afférentes amyéliniques d'origine cutanée par des stimulus nocive mécanique ou thermique chez le chat. *Journal of Physiology suppl.* 1998 ; 1 : 218
32. Guyton A. Sensaciones somáticas II: dolor, cefalea y temperatura. En: Guyton, A. *Tratado de Fisiología médica*.(8<sup>a</sup>ed). Madrid: Interamericana –Mc Graw-Hill, 1994;48: 543-555.
33. Lynn B. The detection of injury and tissue damage. En : Patrick D Wall, Ronald Melzack. *Textbook of pain*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1984; 19-33.

34. Mense S. Slowly conducting afferent fibers from deep tissues: neurobiological properties and central nervous actions. *Prog Sens Physiol* 1986;6:139-219.
35. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain in the management of pain. Filadelfia: Lea-Fabiger , 1990; vol I: 28-94.
36. Cervero F. Visceral pain. *Pain suppl* 1987 ; 4: S1.
37. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *Journal of Comparative Neurology* 1954;96:415-466.
38. Cerveró F. Fisiología del dolor. En : Aliaga L (ed). *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. Barcelona: MCR, 1995; 9-25.
39. Cerveró F. Modulación medular y supramedular de la información nociceptiva: base neurofisiológica del alivio del dolor por los opiáceos intratecales. *Dolor*, 1986; 1:65-70.
40. Pilar Otermin. Mecanismos y vías de transmisión del dolor. En: E. Catalá ,L.Aliaga. *Manual de tratamiento del dolor*. Barcelona: Publicaciones Permanyer 2003; 1: 1-15.
41. Guyton A. Sensaciones somáticas I: Organización general; sentidos del tacto y de posición. En: Guyton, A. *Tratado de Fisiología médica*.(8ªed). Madrid: Interamericana –Mc Graw-Hill, 1994;47: 529-542.
42. Bonica JJ. Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. *Archives of Surgery*, 1977;112:750-761.
43. Barraquer Bordas, L. Conocimiento actual de los mecanismos neuronales del dolor. (1ª parte). *Dolor*, 1986; 1: 19-35.
44. Giesler, GJ. The spinothalamic tract: a direct nociceptive projection from the spinal cord to the hypothalamus. *Pain suppl* 1987; 4: S241.
45. Albe –Fessard D, Berkley KJ, Kruger L , Ralston HJ, Willis WD. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res Rev* 1985;9:217-296.
46. Kenshalo DRJR, Willis WDJR. The role of the cerebral cortex in pain sensation. En : Jones EG, Peters A (eds). *The cerebral cortex*. Vol 9. Nueva York: Plenum Press 1991: 153-212.
47. Kenshalo DRJR, Wilis WDJR. The role of the cerebral cortex in pain sensation. En: Jones EG, Peters A (eds). *The cerebral cortex*. Vol 9. Nueva York: Plenum Press 1991: 153-212.
48. YaksH TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trend Pharmacol Sci* 1999;20:329-337.
49. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En : Wall PD, Melzack R(eds). *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone, 1994; 57-58.
50. Dray A, Urban L, Dickenson AH. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:190-197.



51. Kress M, Reeh PW. Chemical excitation and sensitisation in nociceptors. En :Belmonte C, Cerveró F(eds). Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press,1996;258-297.
52. Bevan S. Intracellular messengers and signal transduction in nociceptors. . En :Belmonte C, Cerveró F(eds). Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press,1996;298-324.
53. Grando SA, Kist DA, Qi M, et al. Human keratinocytes synthesize, secrete and degrade acetylcholine. *J Invest Dermatol* 1993; 13:2136-2148.
54. Stein C. Nociceptors and neuroimmune interactions. . En :Belmonte C, Cerveró F(eds). Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press,1996;439-452.
55. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Progress Neurobiol* 1999;57:1-164.
56. Woolf CJ, Safleh-Garabedian B, Ma QI, Crilly P, Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience* 1994;62: 327-333.
57. McCleskey EW, Golds MS. Ion channels of nociception. *Ann Rev Physiol* 1999;61: 835-856.
58. Simone DA, Nolano M, Johnson T, et al. Intradermal Injection of capsaicin in human produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci* 1998;18:8947-8959.
59. Hunskar S, Berge OB, Hole K. Dissociation between anantinociceptive and inflammatory effects of acetylsalicylic acid and indomethacin in the formalin test. *Pain* 1986;25: 125-132.
60. Klem F, Carli G, Reeh PW. Peripheral neural correlates of the formalin test in the rat. *Eur J Physiol* 1989;414:S42.
61. Reeh PW, Kocher Lt, Jung S. Does neurogenic inflammation alter the sensitivity of unmyelinated nociceptors in te rat? *Brain Res* 1986;384:42-50.
62. Kress M, Guthman C, Averbek B, et al. Calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 but not substance P release induced by antidromic nerve stimulation from rat skin in vitro. *Neurosciencie* 1999;89:303-310.
63. Salt TE, Hill RG. Neurotransmitter candidates of somatosensory primary afferents fibers. *Neurosciencie* 1983; 10:1083-1103.
64. Regoli D, Boudon A, Fauchère JL. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 551-599.
65. McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3: 602-610.

66. Vulchanova L, Riedl MS, Shuster SJ, et al. Immunohistochemical study of the P2x2 and P2x3 receptor subunits in rat and monkey neurons and their central terminals. *Neuropharmacology* 1997;36:1229-1242.
67. Meunier JC, Millereau C, Toll L, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL-1 receptor. *Nature* 1995;377: 532-535.
68. Reinscheid RK, Nothacker NP, Bourson A, et al. Orphanin FQ: a novel neuropeptide which is a natural ligand of an opioid-like G protein-coupled receptor. *Science* 1995; 270: 792-794.
69. Rossi GC, Leventhal L, bolan E, et al. Pharmacological characterization of orphanin FQ/nociceptin and its fragments. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 858-865.
70. Fürst S. Transmitters involved in antinociception en the spinal cord. *Brain Res Bull* 1999; 48: 129-141.
71. Henderson G, Mcknight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand nociceptin/orphanin FQ. *TIPS* 1997;81: 249-254.
72. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Kimura S. Analgesic effect of intrathecally administered nociceptin, an opioid receptor-like 1 receptor agonist, in the rat formalin test. *Neuroscience* 1997;81:249-254.
73. Alvares D, Fitzgerald M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurones during development and following peripheral axotomy. *Pain* 1999; S6: S71-S85.
74. Sturge WA. The phenomena of angina pectoris and their bearing upon the theory of counter irritation. *Brain* 1883; 5:492-510.
75. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-688.
- 76.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
77. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-1768.
78. Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999;Suplemento 6:103-109.
79. Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the ratspinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(17):7309-7316.
80. Ali Z, Meyer A, Campbell JN. Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain* 1996; 68(2-3):401-411.

81. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9):1124-1132.
82. Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, MacDonald JF. G-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 1999; 2(4):331-338.
83. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(14):7723-7730.
84. DeGroot JF, Coggeshall RE, Carlton SM. The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett* 1997; 233(2-3):113-116.
85. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci* 2000; 20(4):1538-49.
86. Walderström U, Bergman V, vasell G. The complexity of labor pain: experiences of 278 women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996;17:215-228.
87. Melzack R, Kinch R, Dobkin P, et al. Severity of labour pain: influence of physical as well as psychologic variables. *Can Med Assoc J* 1984;130: 579-584.
88. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1:277.
89. Iwasaki H, Collins JG, Satio Y, et al. Naloxone-sensitive pregnancy-induced changes in behavioural responses to colorectal distension : pregnancy-induced analgesia to visceral stimulation. *Anesthesiology* 1991;74:927.
90. Whipple B, Josemovich JB, Kamisaruk BR. Sensory Thresholds during the antepartum, intrapartum, and postpartum periods. *Int Nurs Stud* 1990;27:213.
91. Mouton SM, Kambam JM, Naukum RB, et al. Substance P levels are decreased in pregnancy. *Anesthesiology* 1991;75: A842
92. Casey ML, Smith JW, Nagai K, et al. Progesterone-regulated cyclic modulation of membrane metalloendopeptidase (enkephalinase) in human endometrium. *J Biol Chem* 1991;226:230-241.
93. Bromage PR. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth* 1962;34:161.
94. Butterworth JF, Walter FO, Lysak SZ, et al. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990;72:962.
95. Hirabayashi Y, Shimizu R, Saiton K, et al. Cerebrospinal fluid progesterone in pregnant women. *Br J Anaesth* 1995;75:683.
96. Deitz FB, Jaffe A. Pregnancy does not increase susceptibility to bupivacaine in spinal root axons. *Anesthesiology* 1997;87:610.

97. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, et al. Pregnancy enhances the antinocioceptive effects of extradural lignocaine in the rat. *Br J Anaesth* 1994;72:657.
98. Houck J, Kimball C, Chang C. Placental beta endorphin-like peptides. *Science* 1980; 207(1):78-80.
99. Gaston –Johansson F, Fridh G, Turner-Norvell K. Progression of labor pain in primiparas and multiparas. *Nurs Res* 1988;37(2): 86-90.
100. Melzack R, Kinch R, Dobkin P, et al. Severity of labour pain: influence of physical as well as psychologic variables. *Can Med Assoc J* 1984;130(1):579-584.
101. Lowe N. Parity and pain during parturition. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1987; 16(5): 340-346.
102. Corli O, grossi E, Roma G, et al. Correlation between subjective labour pain and uterine contractions: A clinical study. *Pain* 1996;26(1):53-60.
103. Wuitchick R, Hesson K, Bakal D. Perinatal predictors of pain and distress during labor. *Birth* 1990;17(4):186-191.
104. Melzack R, Bélanger E, Lacroix R. Labour pain; effect of maternal position on front and back pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;61(8):476-480.
105. Marx JL. Dysmenorrhea: Basic research leads to a rational therapy. *Can Med Assoc J* 1984;130(1):579-584.
106. Lederman R, Lederman E, Work B, et al. The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines, and plasma cortisol to progress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132(5): 495-500.
107. Melzack R, Taenzer P, Feldman P, et al. Labour is still painful after prepared childbirth training. *CMA Journal* 1981;15:357-363.
108. Kennell J, Klaus M, McGrath S, et al. Continuous emotional support during labour in a US hospital. *JAMA* 1991; 265(17): 2197-2201.
109. Melzack R. The myth of painless Childbirth. *Pain* 1984; 19:321-337.
110. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59 suppl:S9-S15.
111. Bonica JJ. General considerations of acute pain. En: Bonica JJ. Ed. *The management of pain* (2ªed). Philadelphia: Lea & Febiger, 1990;159-179.
112. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63(2):139-146.
113. Ueland K, Hansen J. Maternal cardiovascular dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103(1): 1-7.
114. Bonica JJ. Maternal physiologic changes during pregnancy and anesthesia. En: Shnider SM, Moya F, eds. *The Anesthesiologist, Mother and Newborn*. Baltimore: Willians & Wilkins, 1974; 3-19.

115. Bonica JJ. Labour pain. En: Patrick D Wall, Ronald Melzack (eds). Textbook of pain. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1984; 377-392
116. Aanoudse JC, Oeseburg G, Kwant A. Influence of variations in pH and PCO<sub>2</sub> on scalp tissue oxygen tension and carotid arterial oxygen tension in the fetal lamb. *Biol Neonate* 1981; 40:252-263.
117. Moldsworth JD. Relationship between stomach contents and analgesia in labor. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1145-1148.
118. Bredggard S, Korshin JD, Fernandes A, et al. The use of epidural analgesia for delivery in a patient with pulmonary hipertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26:180-182.
119. Neumark J, Hammerle A, Biegelmayr Ch. Effects of epidural analgesia on plasma catecholamines and cortisol in parturition. *Acta Anesthesiol Scand* 1985; 29: 555-559.
120. Jouppila R, Hollmen A. The effect of segmental epidural analgesia on maternal and fetal acid-base balance, lactate serum potassium and creatinephosphokinase during labor. *Acta Anesthesiol Scand* 1976; 20: 259-268.
121. Sangoul F, Fox GS, Houle GL. Effect of regional on maternal oxygen consumption during the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121: 1080-1083.
122. Dick –Read G. Childbirth without fear, 2<sup>nd</sup> edition. New York: Harper and Row, 1959.
123. Beck NC, Hall D. Natural childbirth –a review and analysis. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 371.
124. Scott JR, Rose NB. Effects of psychoprophylaxis ( Lamaze preparation) on labor and delivery in primiparas. *N Engl J Med* 1976; 294: 1205.
125. Monto MA. Lamaze and Bradley childbirth classes: contrasting perspectives toward the medical model of birth. *Birth* 1996; 23: 193.
126. Riquelme J, Lacassie H. Alternativas no farmacológicas para analgesia obstétrica. En: Birnbach J, Gatt SP, Datta S (eds). *Anestesia obstétrica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 14: 228-234.
127. Sosa R, Kennell J, Klaus M, et al. The effects of a supportive companion on perinatal problems, length of labor and mother-infant interaction. *N Engl J Med* 1980; 303:587.
128. Benedetti C, Murphy TM. Non-pharmacological methods of acute pain control. En: Smith G, Covino BG; eds. *Acute Pain*. Londres: Butterworths, 1985; 11: 257-269.
129. Melzak R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.

130. Kemp T. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation on acupuncture points in labour. *Midwives* 1996; 109: 318.
131. Lyrenas S, Lutsch H, Hetta J, et al. Acupuncture before delivery: effect on pain perception and the need for analgesics. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 118-124.
132. Abouleish E, Depp R. Acupuncture in obstetrics. *Anaesth Analg* 1975; 54: 83-88.
133. Nesheim BI, Kinge R, Berg B, et al. Acupuncture during labor can reduce the use of meperidine: a controlled clinical study. *Clin J Pain* 2003; may-jun 19 (3): 187-191.
134. Smith CA, Collins CT, Cyna AM, et al. Complementary and alternative therapies for pain management in labour. *Cochrane Database Syst rev* 2003; (2): CD0023521.
135. Carlson J, Diehl J, Shachtelben-Murray M, et al. Maternal position during parturition in normal labor. *Obstet Gynecol* 1986; 68:443-447.
136. Adachi K, Shimada M, Usui A. The relationship between the parturient's position and perceptions of labor pain intensity. *Nurs Res* 2003 Jan-Feb; 52 (1): 47-51.
137. Benfield RD. Hydrotherapy in labor. *J Nurs Scholarsh* 2002; 34(4): 347-352.
138. Cammu H, Clasen K, Van Wettere, et al. To bathe or not to bathe during the first stage of labor. *Acta Obstet Gynecol* 1986; 68: 443-447.
139. Aird I, Luckas M, Buckett W, et al. Effects of intrapartum hydrotherapy on labour-related parameters. *Aust n Z Obstet Gynaecol* 1997; 37: 137-142.
140. Carroll D, Tramèr M, McQuay H, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in labor pain: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 169-175.
141. Phumdoung S, Good M. Music reduces sensation and distress of pain labor. *Pain Manag Nurs* 2003; 4(2): 54-61.
142. Dilts PV. Placental transfer. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:555-559.
143. Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 1778-1798.
144. Colón T. Medicación sistémica analgoanestésica en el parto. En: Miranda A. *Tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia: principios fundamentales y bases de aplicación práctica*. Barcelona: Masson, 1997; 7: 147-185
145. Evans JM, Rosen M, MacCarthy J, et al. Patient-controlled intravenous narcotic administration during labor. *Lancet* 1976; 1: 906.
146. Palanca JM, Sanchís-Gimeno JA, Guido Y, et al. La vía epidural en el control del dolor del parto. *Cienc Ginecol* 2003; 6: 399-412.

147. Lindow SW, Vander Spuy ZM, Hendricks MS, et al. The effect of morphine and naloxone administration on plasma oxytocin concentrations in the first stage of labor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 349-353.
148. Benhamou D. The use of patient-controlled analgesia by the obstetrical patient. *Cah Anesthesiol* 1993; 41: 599-602.
149. Visalyaputra S. Analgesia sistémica para el trabajo de parto. En: Birnbach J, Gatt SP, Datta S (eds). *Anestesia obstétrica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 15: 235-255
150. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Philipson EH, et al. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor: II. Fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:410-415.
151. Rayburn W, Rathke A, Leuschen P, et al. Fentanyl citrate analgesia during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:202-206.
152. Johannsen EK, Munro AJ. Remifentanil in emergency caesarean section in pre-eclampsia complicated by thrombocytopenia and abnormal liver function. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:527-529.
153. Bedard JM, Richarson MG, Wissler RN. General anesthesia with remifentanil for cesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Anaesth* 1999; 46: 576-580.
154. Thurlow JA, Waterhouse P. Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. *Br J Anaesth* 2000; 84:411-413.
155. Jones R, Pegrum A, Stacey GW. Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia* 1999;54:461-465.
156. Fontao FE. Tres casos de sedación y analgesia con propofol y remifentanilo para el trabajo de parto. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003;50:418-422.
157. Bermejo-Álvarez MA; Iglesias-Fernández C. Remifentanilo intravenoso. Una alternativa interesante en analgesia obstétrica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;47:422.
158. Refstad SO, Lindabaek E. Ventilatory depression of the newborn of women receiving pethidine or pentazocine. *Br J Anaesth* 1980; 52: 265-271.
159. Paddock R, Beer EG, Bellville JW, et al. Analgesic and side effects of pentazocine and morphine in a large population of postoperative patients. *Clin Pharmacol Ther* 1969; 10: 355-365.
160. Wilson CM, McClean E, Moore J, et al. A double-blind comparison of intramuscular pethidine and nalbuphine in labour. *Anaesthesia* 1986; 41: 1207-1213.

161. Clark RB. Transplacental reversal of meperidine depression in the fetus by naloxone. *J Arkansas Med Soc* 1971; 68:128-132.
162. McAuley DM, O'Neill MP, Moore J, et al. Lorazepam premedication for labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 149-154.
163. Clark RB, Seifen AB. Systemic medication during labor and delivery. *Obstet Gynecol Annu* 1983; 12:165-197.
164. Hall PF. Use of promethazine in labour. *Can Med Assoc J* 1987; 136:690-691.
165. Christensen JH, Andersen F, Jansen JA. Pharmacokinetics of thiopental in caesarean section. *Acta Anesth* 1981; 25: 174-179.
166. Celleno C, Caponga G, Tomassetti M, et al. Neurobehavioral effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1989; 62: 649-654.
167. Wong KC, Sunsin JR. Pharmacology of inhalational and intravenous anesthetics. En: Bonica JJ, McDonald JS, eds. *Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia* (2ª ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 615-645.
168. Stefani SI, Hughes SC, Shnider SM, et al. Neonatal neurobehavioral effects of inhalation analgesia for vaginal delivery. *Anesthesiology* 1982; 56:351-355.
169. Marx GF, Kim YO, Lin CC, et al. Postpartum uterine pressures under halotane or enflurane anesthesia. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 695-698.
170. Carbonell F, Farré JM, Viñolas N. Técnicas alternativas en el control del dolor del parto. En: Miranda A. *Tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia: principios fundamentales y bases de aplicación práctica*. Barcelona: Masson, 1997; 11: 309-327.
171. Huffnagle HJ, Huffnagle SL. Alternativas de la analgesia regional. En: Norris MC. *Anestesia Obstétrica* 2ª edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 2001; 263-294.
172. Miranda A. Analgoanestesia en el parto vaginal normal. En: Miranda A. *Tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia: principios fundamentales y bases de aplicación práctica*. Barcelona: Masson, 1997; 11: 383-445
173. Scott B. Central Neural Blockade. En: Scott B. *Techniques of regional anaesthesia*. Connecticut: Appleton & Lange, 1995; 161-198.
174. Hawkins J, Koonin L, Palmer S. Anesthesia-related maternal deaths in the United States: a twelve year review (1979-1990). *Anesthesiology* 1991; 74:242-249.
175. Scott DB, Tunstall ME. Serious complications associated with epidural/spinal blockade in obstetrics: a two-year prospective study. *Int J Obstet Anesth* 1995; 4: 133-139.
176. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vertommen JD. Labor pain relief using bupivacaine and sulfentanil: patient controlled epidural analgesia versus intermittent injections. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59:S47-S54.



177. Kestin IG. Spinal anaesthesia in obstetrics. *Br j Anaesth* 1991; 66:596-607.
178. Mc Donald JS, Mandalfino DA. Subarachnoid Block. En: Bonica JJ, Mc Donald JS, eds. *Principles and practice of obstetric analgesia and anaesthesia* (2ªed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 14: 471-496.
179. Miranda A. Opiáceos espinales en obstetricia. Revisión. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 1995; 42: 369-377.
180. Graham CM, Cooper GM. Comparison of continuous spinal and epidural analgesia for pain relief in labor. *Int J Obstet Anesth* 1995; 4: 219-224.
181. Wilson MJ, Cooper G, MacArthur C, et al. Randomized controlled trial comparing traditional with two "mobile" epidural techniques: anaesthetic and analgesic efficacy. *Anesthesiology* 2002 Dec; 97(6):1567-1575.
182. Norris MC, Grieco WM, Borkowski M, et al. Complications of labor analgesia : epidural versus combined spinal epidural techniques. *Anesth Analg* 1994; 79: 529-537.
183. Rolbin S, Hew E. A comparison of two types of epidural catheters. *Can J Anaesth* 1987; 35(5):459-461.
184. Salvador L, Carrero E, Castillo J, et al. Prevention of post dural puncture headache with epidural administered Dextran 40. *Reg Anesth* 1992; 17: 357-358.
185. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray p, et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002;97 :1582-90
186. Ngan Kee WD, Khaw KS. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for cesarean section. *Br J Anaesth* 2004; 92: 469-74.
187. Webb PJ, James FM, Wheeler AS. Shivering during epidural analgesia in women in labor. *Anesthesiology* 1981; 55:706-707.
188. Kane RE. Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60:150-161.
189. MacArthur AJ, MacArthur C, Weeks S. Epidural anaesthesia and postpartum back pain. *Anaesthesiology* 1993;79:A973.
190. Tabo E, Onkuma Y, Kimura S, et al. Successful percutaneous drainage of epidural abscess with epidural needle and catheter. *Anaesthesiology* 1994;80: 1393-1395.
191. Wedel DL. Neurological complications of central neural blockade. En : Barash PG,ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 1993; 21 (3): 27-39.
192. Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, et al. Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2105-2110.

193. Ramin SM, Gambling DR, Lucas MJ, et al. Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol* 1995;86:783-789.
194. Clark A, Carr D, Loyd G, et al. The influence of epidural anesthesia on cesarean section rates: a randomized, prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1527-1533.
195. Strichartz GR, Berde CB. Anestésicos locales. En: Miller RD (editor). *Anestesia*. 4ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1998;475-506.
196. Xala J, De Andrés J. Farmacología de los anestésicos locales. En: De Andrés (editor). *Manual de bolsillo de anestesia regional*. Madrid: Caduceo Multimedia, 2004; 14-17.
197. De Andrés J, Valia JC. Anestésicos locales. En: Torres LM (ed). *Tratado de anestesiología y reanimación*. Madrid: Aran, 2001; 967-982
198. Liu SS, Hodson PS. Local anesthetics. En: Barash PG, Ciullen BF, Stoelting RK (eds). *Clinical Anesthesia*. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 449-469.
199. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001; 93:743-748.
200. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M, et al. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991; 73:373-384.
201. Eledjam JJ, Viel E, Bruelle P, et al. Pharmacologie des anesthésiques locaux. *Encycl Méd Chir Anesthésie-Reanimation*. Paris: Elsevier 1996; 36-320.
202. Flórez J, Hurlé MA. Anestésicos locales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavila A (eds). *Farmacología Humana*. Barcelona: Mason-Salvat, 1992; 259-265.
203. Catterall WA. Common modes of drug action on Na<sup>+</sup> channels: local anesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8:57-65.
204. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;72:711-734.
205. González JL, Miralles F. Anestésicos locales. En: Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga A. *Farmacología en anestesiología* 2ª ed. F.E.E.A. Madrid: Ergon, 2003; 9:143-162.
206. Covino BG. Pharmacology of local anesthetics agents. *Br J Anaesth* 1986; 58:701-716.
207. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine. A review of its Pharmacology and Use as Local Anaesthetic. *Drugs* 2000 Mar; 59(3):551-579.
208. Abbot laboratories. Chirocaine: summary of product characteristics. Cambridge, UK, 1999.

209. Aberg g. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1972; 31: 273-286.
210. Ludena FP, Bogado EF, Tullar BF. Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. *Arch Int Pharmacodyn* 1972; 200: 359-369.
211. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Espert Oping Invest Drug* 1999 Jun; 8: 861-876.
212. Dyhre H, Lang M, Wallin R, et al. The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Nov; 41: 1346-1352.
213. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. *Region Anesth Pain Med* 1999 Sep-Oct; 24: 444-452.
214. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Espert Opin Invest Drug* 1997 Dec; 6: 1883-1885.
215. Lyons G, Columb M, Wilson RC. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998 Dec; 81: 899-901.
216. Aps C, Reynolds F. An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 63-68.
217. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 90: 1698-1703.
218. Mazoit JX, Boïco O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine :II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77:477-482.
219. Harding DP, Collier PA, Huckle RM, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine : an *in vitro* study in guinea-pig and human cardiac muscle[abstract]. *Br J Pharmacol* 1998 Dec; 125 Suppl:127P.
220. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine - an experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract). *Region Anesth Pain Med* 1998 May-June, 23(3 suppl.): 50.
221. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:797-804.
222. Bardsley H, Gristwood R, barker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Sept; 46: 245-249.

223. Nimmo W. Evidence of improved safety over bupivacaine in humans volunteers (abstract). European society of Anaesthesiologists. 1998 Apr 25-28; Barcelona, Spain.
224. Van F, Rolan PE, Brennan N, et al. Differential effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on the ECG in volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 1998 May-Jun; 23 (3) Suppl.:48.
225. Faccenda KA, Morrison LMM. The pharmacokinetics of levobupivacaine and racemic bupivacaine following extradural administration (abstract). *Reg Anesth Pain Med* 1998 May-Jun; 23 Suppl.:52.
226. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0,75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000;90:642-648.
227. Purdue Pharma L.P. Chirocaine (levobupivacaine injection) prescribing information. Norwalk (CT), USA, Dec 1999.
228. Bader AM, TSen LC, Camman WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0,5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-1601.
229. Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long -acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999 Jan; 36:67-83.
230. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998 Mar;80:289-293.
231. Convery P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0,125% levobupivacaine and 0,125% bupivacaine epidural infusions for labour analgesia [Abstract]. *Br J Anaesth* 1999, Jun; 82 suppl. 1: 163.
232. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal Anesthesia with 0,5% s(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Region Anesth Pain Med* 1999;24(6):519-523.
233. Cox CR, Checketts MR, MacKenzie N, et al. Comparison of S(-)Bupivacaine with racemic (RS)Bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Be J Anaesth* 1998;80:594-598.
234. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K, et al. Levobupivacaine versus bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1999; 82(2):280-282.
235. McLure HA, Rubin AP. Comparison of 0,75% levobupivacaine with 0,75% racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998 Dec; 53:1160-1164.

236. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, et al. Comparison of 0,25% S(-) bupivacaine with 0,25% RS -bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999 ; 83(5): 750-5.
237. Convery PN, Milligan KR, weir P, et al. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for post-operative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesthesiology* 1998 Sep; 89(3A Suppl.):A850.
238. Crews JC, Hord AH, Denson DD, and Schatzman C. A comparison of the analgesic efficacy of 0,25% levobupivacaine combined with morphine, 0,25% levobupivacaine alone, or 0,005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1504-1509.
239. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0,125%, fentanyl 4µg/ml or their combination for patient -controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1497-03.
240. Dickson U, Murdoch J, Wilson P, et al. The efficacy and safety of levobupivacaine administered as continuous epidural infusion for post-operative analgesia in patients undergoing elective orthopaedic surgery (abstract). *Reg Anesth Pain Med* 1999 May-Jun; 24 Suppl.:18.
241. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999 Sep; 89:649-647.
242. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51(4): 285-286.
243. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine . *Anesth Analg* 1999;89:1027-1029.
244. AstraZeneca. Ropivacaine: product monograph. Prescribing information. Sweden, 2001.
245. Bader AM, Datta S, Flanagan H, et al. Comparison of bupivacaine and ropivacaine induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg* 1989;68:724-727.
246. Knudsen K, Beckman Suurküla SM, Blomberg S. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997 May;78: 507-514.
247. Cederholm I, Evers H, Löfström JB. Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. *Reg Anesth* 1992 Nov -Dec ;17:322-328.
248. Santos AC, Arthur GR, Roberts DJ, Wlodly D et al. Effect of ropivacaine and bupivacaine on uterine blood flow in pregnant ewes. *Anesth Analg* 1992; 74:62-7.

249. Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila P, et al. The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarian section on uteroplacental and fetal circulation. *Anesthesiology* 1995; 83: 23-32.
250. Polley SI, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJ. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: Implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999, 90: 944-950.
251. Caponga G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, and Columb M. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999; 82:371-373.
252. Ala-Kokko TI, Alahuhta S, Jouppila P, et al. Feto-maternal distribution of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration for cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1997 Jul; 6: 147-152.
253. Morton CPJ, Bloomfield S, Magnusson A, et al. Ropivacaine 0,75% for extradural anaesthesia in elective Caesarean section: an open clinical and pharmacokinetic study in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1997 Jul; 79: 3-8.
254. Halldin MM, Bredberg E, Angelin b, et al. Metabolism and excretion of ropivacaine in humans. *Drug Metab Dispos* 1996 Sep; 24: 962-968.
255. Arlander E, Ekström G, Alm C, et al. Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: an interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Nov; 64: 484-491.
256. Beilin Y, Galea m, Zahn J, Bodian CA. Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study. *Anesth Analg* 1999; 88: 1340-5.
257. Benhamou D, Hamna J, Eldjam JJ, Dilland P, Palot M, Seebacher J et al. Continuous extradural infusion of ropivacaine 2mg ml<sup>-1</sup> for pain relief during labour. *Br J Anaesth* 1997 Jun ; 78(69):748-750.
258. Cascio MG, Gaiser RR, Camman WR, Venkateswaran P, Hawkins J, McCarthy D. Comparative evaluation of four different infusions rates of ropivacaine (2mg/ml) for epidural labor analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:548-553.
259. Owen M, D'Angelo R, Gerancher JC, et al. 0,125% ropivacaine is similar to 0,125% bupivacaine for labour analgesia utilizing patient-controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 1998;86:527-531.
260. Owen MD, Thomas JA, Smith T, Harris L, D'Angelo R. Ropivacaine 0,075% and bupivacaine 0,075% with fentanyl 2µg/ml are equivalent for labor epidural analgesia. *Anesth Analges* 2002; 94:179-183.
261. Eddleston JM, Holland JJ, Griffin RP, Corbett A, Horsman EL, Reynolds F. A double-blind comparison of 0,25% ropivacaine and 0,25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996; 76: 66-71.

262. Writer WDR, Stienstra JM, Eddleston SP, et al. Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective meta-analysis. *Br J Anesth* 1998; 81: 713-717.
263. Fischer C, Blainé p, Jaouën E, Vayssiére C, Kaloul I, Coltat JC. Ropivacaine 0,1% plus sulfentanil 0,5µg/ml versus bupivacaine 0,1% plus sulfentanil 0,5µg/ml using patient controlled epidural analgesia for labor: a double-blind comparison. *Anesthesiology* 2000, 92: 1588-1593.
264. Meister GC, D'Angelo R, Owen M et al. A comparison of epidural analgesia with 0,125% ropivacaine with fentanyl versus 0,125% bupivacaine with fentanyl during labor. *Anesth Analg* 2000;90:632-637.
265. Badner NH, Reid D, Sullivan P, et al. Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: a dose-finding study. *Can J Anaesth* 1996 Jan; 43:17-22.
266. Jayr C, Beaussier M, Gustafsson U, et al. Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with iv. PCA morphine. *Br J Anaesth* 1998 Dec; 81: 887-892.
267. Scott DA, Blake D, Buckland m, et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1,2,and 4 µg/ml fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999;(884): 857-864.
268. Petterson N, Berggren P, Larsson M, et al. Pain relief by wound infiltration with bupivacaine or high-dose ropivacaine after inguinal hernia repair. *Region Anesth Pain Med* 1999; 24:569-575.
269. Khalil S, Campos C, Farag AM, et al. Caudal block in children: ropivacaine compared with bupivacaine. *Anesthesiology* 1999; 91: 1279-1284.
270. Ivani G, Lampugnani E, De Negri P. Ropivacaine vs bupivacaine in major surgery in infants. *Can J Anesth* 1999; 46(Pt1): 467-469.
271. Griffin RP, Reynolds F. extradural anaesthesia for caesarean section: a double-blind comparison of 0,5% ropivacaine with 0,5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1995; 74: 512-516.
272. Katz JA, Knarr D, Briedenbaugh PO. A double-blind comparison of 0,5% bupivacaine and 0,75% ropivacaine administered epidurally in humans. *Reg Anesth* 1990 Sep-Oct; 15: 250-252.
273. Wood MB, Rubin AP. A comparison of epidural 1% ropivacaine and 0,75% bupivacaine for lower abdominal gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1993; 76: 1274-1278.
274. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S. A comparison of ropivacaine 0,5% and bupivacaine 0,5% for bracheal plexus block. *Anesthesiology* 1991; 74: 639-642.

275. Bertini L, Tagariello V, Mancini S, et al. 0,75% and 0,5% ropivacaine for axillary brachial plexus block: a clinical comparison with 0,5% bupivacaine. *Region Anesth Pain Med* 1999;24(6):514-518.
276. Klein SM, Greengrass RA, Steele SM. A comparison of 0,5% bupivacaine, 0,5% ropivacaine, and 0,75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1998 Dec; 87: 1316-1319.
277. Casati A, Fanelli G, Aldegheri G, et al. Interscalene brachial plexus anaesthesia with 0,5%, 0,75% or 1% ropivacain: a double-blind comparison with 2% mepivacaine. *Br J Anaesth* 1999; 83(6):872-875.
278. Casati A, Fanelli G, Borghi B, et al. Ropivacaine or 2% mepivacaine for lower limb peripheral nerve blocks. *Anesthesiology* 1999; 90:1047-1052.
279. Greengrass RA, Klein SM, D'Ercole FJ, et al. Lumbar plexus and sciatic nerve block for knee arthroplasty : comparison of ropivacaine and bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998 Nov; 45: 1094-1096.
280. Marhofer P, Oismüller C, Faryniak B, et al. Three-in-one blocks with ropivacaine: evaluation of sensory onset time and quality of sensory block. *Anesth Analg* 2000; 90: 125-128.
281. Hartmannsgruber MW, Silverman DG, Hlasyznskitm M, et al. Comparison of ropivacaine 0,2% and lidocaine 0,5% for intravenous regional anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1999; 90 (6): 1602-1608.
282. Gautier PE, De Kock M, Van Stenberge A. Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery. *Anaesthesiology* 1999;91(5):1239-1245.
283. Malinovsky JM, Charles F, Kick O. Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91(6):1457-1460.
284. Mula P. Ropivacaina. *Dolor* 2004;19:237-246.
285. Corke PJ, Baker J, Cammack R. Comparison of 1% ropivacaine and mixture of 2% lignocaine and 0,5% bupivacaine for peribulbar anaesthesia in cataract surgery. *Anaesth Intensive Care* 1999 Jun; 27: 249-252.
286. Levin A, Datta S, Cammann WR. Intrathecal ropivacaine for labor analgesia: a comparison with bupivacaine. *Anesth Analg* 1998 Aug; 89:17-22.
287. McLure HA, Rubin AP, Westcott M, et al. A comparison of 1% ropivacaine with a mixture of 0,75% bupivacaine and 2% lignocaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54: 1178-1182.
288. Selander D, Sjövall J, Waldenlind L. Accidental iv. Injections of ropivacaine: clinical experiences of six cases (abstract). *Reg Anesth* 1997 Mar-Apr; 22 Suppl.:70.
289. Ould-Ahmed M, Drouillard I, Fourel D, et al. Convulsions induced by ropivacaine after midhumeral block. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(8):681-684.



290. Abouleish EI, Elias M, Nelson C. Ropivacaine induced seizure after extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998 ;80 (6) :843-844.
291. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, et al. Ropivacaine induced cardiac arrest after peripheral nerve block :successful resucitation. *Anesthesiology* 2003;99:1253-4.
292. Polley LS, Santos AC. Cardiac arrest following regional anesthesia with ropivacaine. Here we go again! *Anesthesiology* 2003;99:1253-1254.
293. McClellan KJ, Faulds D. Ropivacaine. An update of its use in regional Anaesthesia. *Drugs* 2000 Nov; 60 (5): 1065-1093.
294. Strichartz GR, Berde CB. Anestésicos locales. En: Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED, et al. *Anestesia*, 4ª edición. Madrid: Harcourt Brace,1998: 475-506.
295. Tetzlaff JE. Bupivacaine. In: Tetzlaff JE. *Clinical Pharmacology of local anesthetics*. Woburn, USA: Butterworth-Heinemann, 2000; 115-123.
296. Granell M, Tommasi M, Garcia-Aguado R, Rico G, Aznar J, Grau F, Palanca JM.- Analgesia del parto mediante anestesia epidural continua combinando bupivacaína con alfentanilo o fentanilo. *Rev Soc Esp Dolor* 1997;4:174-179.
297. Madej THJ, Ellis FR, Hasall PJ. Prolonged femoral nerve block with 0,5% bupivacaine. *Anaesthesia* 1987; 42: 607-608.
298. Lofstrom JB. 1991 Labat Lecture. The effect of local anaesthetics on the peripheral vasculature. *Reg Anesth* 1992. Jan-Feb;17(1):1-11.
299. Liu PL, Feldman HS, Giasi R, et al. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg* 1983; 62: 375-379.
300. Malagodi MH, Munson ES, Embro WJ. Relation of etidocaine and bupivacaine toxicity to rate of infusion in rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 1977; 49: 121-125.
301. Fujita Y. Comparative direct effects of lidocaine and bupivacaine on regional myocardial function in dogs at non-cardiovascular toxic levels. *Anesth Analg* 1994; 78: 1158-1163.
302. Neil RS, Watson R. Plasma bupivacaine concentrations during combined regional and general anaesthesia for resection and reconstruction of head and neck carcinomata. *Br J Anaesth* 1984; 56: 485-492.
303. Misra U. Plasma concentrations of bupivacaine following combined sciatic and femoral 3 in 1 nerve blocks in open knee surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66: 310-313.
304. Petersen MC. Relationship between the transplacental gradients of bupivacaine and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 859-862.
305. Reynolds F. Effect of time and adrenaline on the fetomaternal distribution of bupivacaine. *Br J Anaesth* 1989; 62:509-514.

306. Anatol TI, Pitt-Miller P, Holder Y. Trial of three methods of intraoperative bupivacaine analgesia for pain after paediatric groin surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1053-1059.
307. Sarvela PJ. Comparison of regional ophthalmic anesthesia produced by pH-adjusted 0,75% and 0,5% bupivacaine and 1% and 1,5% etidocaine, all with hyaluronidase. *Anesth Analg* 1993; 77: 131-134.
308. Davis NL, de Jong RH. Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. *Anesth Analg* 1982; 61: 62-64.
309. Heath ML. Deaths after intravenous regional anaesthesia. *BMJ* 1982; 285: 913-914.
310. Ling C. Bilateral retinal haemorrhages following epidural injection. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 316-317.
311. Vyas A, O'Connell FM, Vacanti CA. Third-degree heart block complicating supraclavicular brachial plexus block. *Anesthesiology* 1996; 85: 675-677.
312. Bowdle TA. Propranolol reduces bupivacaine clearance. *Anesthesiology* 1987; 66:36-38.
313. Noble DW. Effects of H-2 antagonist on the elimination of bupivacaine. *Br J Anaesth* 1987; 59: 735-737.
314. O'Sullivan GM, Smith M, Morgan B, et al. H2 antagonists and bupivacaine clearance. *Anaesthesia* 1988; 43:93-95.
315. Reisine T, Pasternak G. Analgésicos opiodes y sus antagonistas. En: Goodman & Gilman, Hardman JG, Limbird LE, et al. (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana, 1996:557-593.
316. Guinard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-929.
317. Dahan A, Kest B. Recent advances in opioid pharmacology *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:405-410.
318. Rodríguez A, Pérez-Toril JL, Figuerola P, et al. Analgésicos opiodes y sus antagonistas. En : Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga A. *Farmacología en anestesiología* 2ªed. F.E.E.A. Madrid: Ergon, 2003; 9:143-162.
319. Barutell C, Ribera M<sup>a</sup>V, Martínez P, et al. Fentanilo. *Dolor* 2004; 19(2): 98-104.
320. Tillement JP, Houin G. Pharmacocinétique des analgésiques morphiniques chez l'homme. En : *Utilisation des morphinomimétiques en anesthésie-réanimation*. Paris : Arnette edit, 1973 ; 334 : 47-62.

321. MacQuay HJ, Moore RA, Paterson GMC, et al. Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation. *Br J Anaesth* 1979; 51: 543-550.
322. Puig MM, Barrera E, Pol O. Mecanismos de acción de los opiodes. En: Aliaga L, Catalá E. *Opiodes. Utilización clínica*. Madrid: You & Us, 2001; 1: 1-10.
323. Khelet H, Dahl J. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-1056.
324. Granell M, Tommasi M, Garcia-Aguado R, Rico G, Aznar J, Grau F, Palanca JM.- Analgesia del parto mediante anestesia epidural continua combinando bupivacaína con alfentanilo o fentanilo. *Rev Soc Esp Dolor* 1997;4:174-179.
325. Fraser HM. Spinal local anaesthetic actions of afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain* 1992; 49: 33-4.
326. D'Angelo R, Gerancher JC, Eisenach JC, et al. Epidural fentanyl produces labor analgesia by a spinal mechanism. *Anesthesiology* 1998; 88(6): 1519-1523.
327. Lyons G, Columb M, Hawthorne L, Dresner M. Extradural pain relief labour: bupivacaine separating by extradural fentanyl is dose dependent. *Br J Anaesth* 1997, 78:493-497.
328. Robinson APC, Lyons GR, Wilson RC, et al. Levobupivacaine for extradural analgesia in labour ; the separating effect of extradural fentanyl . *Anesth Analg* 2001; 92:410-414.
329. Cohen SE, Tan S, Albright GA, et al. Epidural fentanyl /bupivacaine mixtures for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1987;67:403-407.
330. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993; 78:36-43.
331. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised. *The Lancet* 2001; 357:1191-119
332. Benhamou D, Ghosh C, Mercier FJ. A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2003;99:1383-1386.
333. Dixon WJ, Massey FJ. *Introduction to statistical analysis*, 4<sup>th</sup>. Ed New York: McGraw-Hill, 1983; 428-439.
334. Schug SA. Correction factor for comparisons between levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2001 Jan-feb;26(1):91.
335. D'Angelo R, Gerancher JC, Eisenach JC, Raphael BL. Epidural fentanyl produces labour analgesia by a spinal mechanism . *Anesthesiology* 1998; 88:1519-1523.

336. Lyzac SZ, Eisenach JC, Dobson CE. Patient-controlled epidural analgesia during labour: a comparison of three solutions with a continuous infusion control. *Anesthesiology* 1990; 72:44-49.
337. Lirzin JD, Jacquinet p, Dailland P, et al. Controlled trial of extradural bupivacaine with fentanyl, morphine or placebo for pain relief in labour. *Br J Anaesth* 1989;62:641-644.
338. Fisher RL, Lubenow TR, Liceaga A, et al. Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988;67:559-563.
339. Etches RC, Sandler AN, Denise Daley M. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anesth* 1989;36:165-185.
340. Dick W. Obstetric anesthesia and analgesia. *Current Opinions in Anesthesiology* 1996; 9: 199-201.
341. Russell R, Quilan J, Reynolds F. Motor block during epidural infusions for nulliparous women in labour. *International J Obstetric Anaesth* 1995; 4: 82-88.
342. Burke D, MacKenzie M, Newton D, et al. A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine (abstract). *Br J Anaesth* 1998, 81(4). 631P-632P.
343. Liu S, Carpenter RL, Chiu AA, et al. Epinephrine prolongs duration of subcutaneous infiltration of local anesthesia in a dose-related manner: correlation with magnitude of vasoconstriction. *Reg Anesth* 1995;20:514-516.
344. Melzac R, Taenzer P, Feldman P, Kinch RA. Labour is still painful after prepared childbirth training. *CMJA* 1981; 125: 357-363.
345. Sheiner E, Sheiner EK, Shoham -vardi I. The relationship between parity and labour pain. *Int J Gynaecologic Obstet* 1998; 63: 287-288
346. Melzack R, Kinch R, Dobkin P, et al. Severity of labour pain: influence of physical as well psychologic variables. *Can Med Assoc J* 1984; 130: 579-584.
347. Atiénzar MC, Palanca JM, Borrás R et al. Ropivacaine 0.1% with fentanyl 2µg/ml by epidural infusion for labour analgesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004 Oct; 21(10): 770-775.
348. Brown ST, Campbell D, Kurt A. Characteristics of labor pain at two stages of cervical dilatation. *Pain* 1989; 38:289-295.
349. Corli O, Grossi E, Roma G, Battagliarin G. Correlation between subjective labour pain and uterine contractions. A clinical study. *Pain* 1986; 26: 53-60.
350. Camorcia M, Capogna G, Lyons G and Columb M. Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine: determination of ED<sub>50</sub> motor block after spinal administration. *Br J Anaesth* 2004; 92(6):850-853.
351. Owen MD, gautier P, Hood DD. Can ropivacaine and levobupivacaine be used as test doses during regional anesthesia? *Anesthesiology* 2004;100:922-925.

352. De Negri P, Ivani G, Tirri T, et al. A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. *Anesth Analg* 2004; 99:45-48.
353. Halpern SH, Wals V. Epidural ropivacaine versus bupivacaine for labor: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;96:1473-1479.
354. Camorcía M, Capogna G. Epidural levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 636-639.
355. Polley LS, Columb MO, Naughton NN et al. Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003; 99:1354-1358.
356. Purdie NL, McGrady EM. Comparison of patient-controlled epidural bolus administration of 0,1% ropivacaine and 0,1% levobupivacaine, both with 0.0002% fentanyl, for analgesia during labor. *Anaesthesia* 2004;59:133-137.
357. Senard MS, Kaba A, Jacquemin MJ, et al. Epidural levobupivacaine 0,1% or ropivacaine 0,1% combined with morphine provide comparable analgesia after abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004;98:389-394.
358. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 2003;97:1509-1513.
359. Lim Y, Ocampo CE, Sia AT. A comparison of duration of analgesia of intratecal 2.5mg of bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor. *Anesth Analg* 2004;98:235-239.
360. Vercauteren MP, Hans K, De Decker K and Adriaensen HA. Levobupivacaine combined with sulfentanil and epinephrine for intratecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine. *Anesth Analg* 2001;93:996-1000.
361. Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP and Lantadilla RA. The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anesth Analg* 2002;95:204-208.
362. Finegold H, Mandell G, Ramanathan S. Comparison of ropivacaine 0,1%-fentanyl and bupivacaine 0,125%-fentanyl infusions for epidural labour analgesia. *Can J Anaesth* 2000;47:740-45.
363. Gautier P, De Kock M, Van Steenberge A, et al. A double-blind comparison of 0,125% ropivacaine with sulfentanil and 0,125% bupivacaine with sulfentanil for epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 1999;90(3):772-778.
364. Halpern Sh, Breen TW, Campbell DC, et al. A multi centre ,randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2003;98(6):1431-1435.

365. Lee BB, Ngan Kee WD, Floria FN, et al. Epidural infusions of ropivacaine and bupivacaine for labor analgesia: a randomized, double-blind study of obstetric outcome. *Anesth Analg* 2004;98:1145-1152.
366. Rodríguez JM, Sánchez-Conde P, Nicolás J, García-Castaño M, Del Barrio E, Muriel C. Estudio comparativo entre ropivacaína y bupivacaína en la analgesia epidural del parto. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001; 48: 199-203.
367. Fernandez-Guisasola J, Serrano ML, Cobo B, Muñoz L, Plaza A, trigo C, Del Valle SG. A comparison of 0,0625 % bupivacaine with fentanyl and 0,1% ropivacaine fentanyl for continuous epidural labor analgesia. *Anesth analg* 2001 May; 92 (5):1261-1265.
368. Clément HJ, Caruso L, Lopez Ff ,et al. Epidural analgesia with 0,15% ropivacaine plus fentanil 0,5µg/ml versus 0,10% bupivacaine plus sulfentanil 0,5 µg/ml : a double-blind comparison during labour. *Br J Anaesth* 2002 ;88 :809-813.
369. Dresner M, Freeman C, calow c, et al. Ropivacaine 0,2% versus bupivacaine 0,1% with fentanyl :a double blind comparison for analgesia during labour. *Br J Anaesth* 2000;85:826-829.
370. Pirbudak L, Tuncer S, Kocoglu H, et al. Fentanyl added to bupivacaine 0,05% or ropivacaine 0,05% in patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2002 Apr;19(4)271-275.
371. Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, et al. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *Anesthesiology* 2003;99:1451-1453.
372. Klein MS, Pierce T, Rubin Y, et al. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg* 2003;97:901-903.
373. Cherng CH, Wong CS. Ropivacaine –induced convulsion immediately after epidural administration—a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 2002;40(1):43-45.
374. Klein SM, Benveniste H. Anxiety, vocalization, and agitation following peripheral nerve block with ropivacaine. *Region Anesth Pain Med* 1999 Mar-Apr; 24:175-178.
375. Khan H, Atanassoff PG. Accidental intravascular injection of levobupivacaine and lidocaine during the transarterial approach to the axillary brachial plexus. *Can J Anaesth* 2003 ;50 : 95.
376. Crews JC, Rothman TE. Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003;96:1188-1190.
377. Pirodda D, Sprigge J. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. *Anaesthesia* 2002;57(12):1187-1189

378. Russell R, Reynolds F. Epidural infusion of low-dose bupivacaine and opioid in labor. Is reducing motor block increase the spontaneous delivery rate? *Anaesthesia* 1996;51(3):226-273.
379. Halpern SH, Muir H, Breen TW, et al. A multicentre randomized controlled trial comparing patient-controlled epidural with intravenous analgesia for pain relief labor. *Anesth Analg* 2004;99:1532-1538.
380. Sharma SK, Mc Intire DD, Wiley J ,et al. Labor analgesia and cesarean delivery. An individual patient Meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 2004;100:42-48.
381. Gordh T, Jasson I, Hartvig P, et al. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:39-47.
382. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995;82:331-343.
383. Shafer SL, Eisenach JC, Hood DD, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and pharmacodynamimcs of intratecall neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1998;89:1074-1088.
384. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Phase I human safety assessment of intratecal neostigmmine containing methyl and propylparabens. *Anesth Analg* 1997;85:842-846.
385. Turan A, Memis D, Basaran U, et al. Caudal ropivacaine and neostigmine in pediatric surgery. *Anesthesiology* 2003;98:719-722.
386. Nakayama M, Ichinose H, Nakabayashi K, et al. Analgesic effect of epidural neostigmine after abdominal hysterectomy. *J CLin Anesth* 2001;13:86-89.
387. Naguib M, Yaksh TL. Antinocioptiveeffects of spinal colinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with mu and alpha 2 receptor systems. *Anesthesiology* 1994;80:1338-1348.
388. Roelants F, Lavad´homme PM. Epidural neostigmine combined with sulfentanyl provides balanced and selective analgesia in early labor. *Anesthesiology* 2004;102:439-444.
389. Capogna G, Camorcia M, Columb MO. Minimum analgesic doses of fentanyl and sulfentanil for epidural analgesia in the first stage of labor. *Anesth Analg* 2003;96:1178-1182.
390. Kaya FN, Sahin S, Owen MD, et al. Epidural neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarean delivery. *Anesthesiology* 2004;100:381-385.

# **ANEXOS**





## ANEXO I. Cuaderno de recogida de datos

Código paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ TAS \_\_\_\_\_ TAD \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

ASA \_\_\_\_\_ Antecedentes médicos \_\_\_\_\_

ECG \_\_\_\_\_ Analítica \_\_\_\_\_

SEMANA nº \_\_\_\_\_ DILATACIÓN \_\_\_\_\_ cm

DOLOR BASAL( EVA 0-10) \_\_\_\_\_

Una vez realizado el parto valorar:

### EFFECTOS ADVERSOS

<b>NAUSEAS/VÓMITOS</b>	NO	MEDIO	MODERADO	SEVERO
------------------------	----	-------	----------	--------

<b>PRURITO</b>	NO	MEDIO	MODERADO	SEVERO
----------------	----	-------	----------	--------

<b>VERTIGO/MAREOS</b>	NO	MEDIO	MODERADO	SEVERO
-----------------------	----	-------	----------	--------

### PARTO:

Cronología: Dilatación completa \_\_\_\_:\_\_\_\_h

Parto \_\_\_\_:\_\_\_\_h

 **VAGINAL** Dosis perineal NO SI ( \_\_\_\_\_ ml )

 ESPONTANEO       INSTRUMENTADO \_\_\_\_\_

 **CESAREA** Causa \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

### RECIEN NACIDO

Apgar 1min \_\_\_\_\_ 5min \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Longitud \_\_\_\_\_ pHarterial \_\_\_\_\_ pHvenoso \_\_\_\_\_

### SATISFACCIÓN MATERNA (0-10) \_\_\_\_\_

Código paciente \_\_\_\_\_

**EPIDURAL Hora** \_\_\_:\_\_\_

**Dosis inicial 10 ml y Fentanilo 50µg**

**RESCATE 8 ml**  **NO**  **SI** si (no es efectiva : EVA ≥4 a los 20 min) =

1ºbolus \_\_\_:\_\_\_h

2º bolus\_\_\_:\_\_\_h

Hora a la que la analgesia es efectiva (EVA < 4) \_\_\_:\_\_\_.

Si existe analgesia se inicia perfusión continua a 8ml/h

TOTAL \_\_\_-ml (cuando alcanza dilatación completa)

	0 min ___:___	15 min ___:___	30min ___:___	1h ___:___	2h ___:___	3h ___:___	4h ___:___	Dilata.com ___:___
DOLOR (EVA0-10)								
BL.MOT (brom.0-3)								
BL.SENS (Nivel T)								
TA y FC								

<p><b>RESCATE 8 ml</b> <b>NO</b> <b>SI=</b> 1ºbolus ___:___h 2ºbolus___:___h                  3º bolus___:___h 4ºbolus___:___h</p>
--

Observaciones:

## ANEXO II. Escala analogica visual (EVA), Escala de satisfacción materna y Escala modificada de bromage

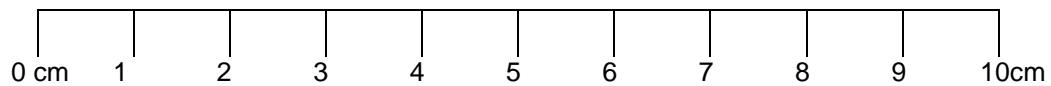
### VALORACIÓN DEL GRADO DE DOLOR: EVA (valores de 0 cm a 10 cm )

0 cm= ausencia de dolor

10 cm= máximo dolor imaginable

ausencia  
dolor

máximo  
dolor



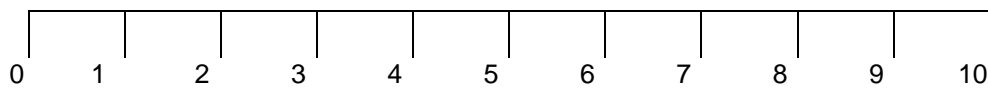
### VALORACIÓN DE LA SATISFACCIÓN MATERNA

0= Muy insatisfecha con la analgesia proporcionada por el tratamiento.

10= Totalmente satisfecha con la analgesia proporcionada por el tratamiento

Muy  
insatisfecha

Totalmente  
satisfecha



### VALORACIÓN DEL BLOQUEO MOTOR: ESCALA MODIFICADA DE BROMAGE (de 0 a 3).

0= puede levantar las extremidades inferiores de la cama

1= puede flexionar rodillas y tobillos

2=puede flexionar tobillos pero no las rodillas

3=no puede flexionar tobillos ni rodillas

## ANEXO III. Hoja de notificación de acontecimientos adversos graves

### I. Datos del paciente.

Nº Paciente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

### II. Información sobre el acontecimiento adverso.

Fecha de inicio \_\_\_\_\_ Fecha de finalización \_\_\_\_\_

Descripción( síntomas, signos, intensidad, duración, pruebas diagnósticas):

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Medidas adoptadas:  Ninguna  Suspensión del tratamiento  Otras

Gravedad:  Amenaza la vida;  Causa hospitalización o la prolonga

Causa discapacidad permanente / significativa

Anomalía /defecto congénito en feto  Consiste en proceso maligno

Desenlace:  Finaliza;  Mejora ;  Persiste;  Empeora;  Fallecimiento;  Desconocido

En su opinión: ¿Existe posibilidad una posibilidad razonable de que el acontecimiento adverso pueda haber sido causado por la medicación en estudio? \_\_\_\_ Si es así, ¿A qué lo atribuye?

### III. Historia clínica y tratamientos concomitantes.

Datos relevantes de la historia clínica

Medicamentos u otras terapéuticas:

### IV. Información del producto en estudio.

Nombre: \_\_\_\_\_ Vía: \_\_\_\_\_ Dosis administrada: \_\_\_\_\_

Fecha de Inicio del tratamiento: \_\_\_\_\_ Fecha de finalización: \_\_\_\_\_

¿Se reintrodujo el tratamiento?

Si se reintrodujo, ¿Qué sucedió con el acontecimiento?

### V. Datos del investigador que comunica.

Nombre: \_\_\_\_\_ Centro: \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha de cumplimentación: \_\_\_\_\_

## **ANEXO IV. Hoja de información al voluntario y consentimiento informado.**

### INFORMACION PARA EL PACIENTE

Estudio comparativo de la analgesia obtenida con levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml ,bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml y ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml en el trabajo del parto.

Le proporcionamos información sobre las sustancias utilizadas en el estudio y el desarrollo del mismo:

La bupivacaína ha sido el anestésico local más utilizado para la analgesia en el trabajo del parto. En los últimos años se han formulado otros anestésicos locales de esta familia para uso clínico, como ropivacaína y levobupivacaína. Se ha demostrado que son igualmente efectivos para el control del dolor del trabajo del parto.

El objetivo de este estudio es valorar la analgesia obtenida administrando por vía epidural una perfusión continua de levobupivacaína 0,125% más 1µg/ml fentanilo en el primer estadio del trabajo del parto. Además se compara con la obtenida al administrar bupivacaina 0,125% más fentanilo 1µg/ml y con ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml

El estudio se realizará como sigue:

Una vez realizada la técnica epidural se administrará una dosis inicial de anestésico local, que puede ser levobupivacaína, bupivacaína o ropivacaína. Cuando se comprueba que la epidural es efectiva, usted recibirá una perfusión continua de anestésico, que puede ser levobupivacaína 0,125% más 1µg/ml fentanilo, bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml o ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml

Será controlado en todo momento por un anesthesiólogo, y en el caso de que presentara dolor, le administrará un bolus de rescate de anestésico local. Por lo tanto, queda asegurado el control del dolor, sea cual sea el anestésico local que esté recibiendo.

Los posibles Acontecimientos adversos son los propios de la administración de un anestésico local por vía epidural:

- Hipotensión arterial, bradicardia
- Naúseas y vómitos
- Prurito

-Vértigo o mareos.

La participación es completamente voluntaria, y tiene la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

El investigador responsable del estudio es la Dra. Camen Atiénzar Gómez del Servicio de anestesiología y reanimación del Institut Universitari Dexeus, con la que podrá contactar en todo momento en el teléfono 932274747 extensión 3512.

*IMPRESO DE CONSENTIMIENTO ESCRITO PARA EL PACIENTE*

Estudio comparativo de la analgesia obtenida con levobupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml ,bupivacaína 0,125% más fentanilo 1µg/ml y ropivacaína 0,2% más fentanilo 1µg/ml en el trabajo del parto.

Yo .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con .Dr/Dra.....

- Comprendo que la participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando desee, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y presto mi conformidad a participar en el estudio.

Fecha:

Nombre del paciente:

Médico informante:

Firma:

Firma:



## **ANEXO V. Declaración de Helsinki.**

### DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por:

29ª Asamblea Médica Mundial. Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial. Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial. Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

52ª Asamblea General. Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

#### A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costes.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

#### B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios

previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces,

preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados

negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

#### B. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

*A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29.*

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a

fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

#### NOTA DE CLARIFICACION DEL PARRAFO 29 DE LA DECLARACION DE HELSINKI DE LA AMM

La AMM expresa su preocupación porque el párrafo 29 de la Declaración de Helsinki revisada (octubre 2000) ha dado lugar a diferentes interpretaciones y posible confusión. Se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o;
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.