



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD**



**EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y  
MORFINA EN COMPARACIÓN A LA ASOCIACIÓN  
BUPIVACAÍNA Y FENTANILO PARA ANESTESIA RAQUIDEA  
EN GESTANTES CESAREADAS EN EL HOSPITAL BASE III  
ESSALUD PUNO EN EL 2024**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PRESENTADO POR:**

**LIRIA EDELMIRA CALLATA GARRIDO**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

**ANESTESIOLOGÍA**

**PUNO – PERÚ**

**2024**



## Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y MORFINA EN COMPARACIÓN A LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y FENTANILO PARA ANESTESIA RAQUIDEA EN CESAREADAS EN EL HOSPITAL BASE III ESSALUD PUNO EN EL 2024

AUTOR

LIRIA EDELMIRA CALLATA GARRIDO

RECuento DE PALABRAS

23690 Words

RECuento DE CARACTERES

136667 Characters

RECuento DE PÁGINAS

108 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

278.6KB

FECHA DE ENTREGA

Jan 09, 2024 2:39 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jan 09, 2024 2:41 PM GMT-5

### ● 19% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 17% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

  
  
Dr. Fredy Assara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

.....  
**ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION**  
.....

**TITULO DEL PROYECTO:**

EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y MORFINA EN COMPARACIÓN A LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y FENTANILO PARA ANESTESIA RAQUIDEA EN GESTANTES CESAREADAS EN EL HOSPITAL BASE III ESSALUD PUNO EN EL 2024

**RESIDENTE:**

LIRIA EDELMIRA CALLATA GARRIDO

**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

ANESTESIOLOGÍA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENT E PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	



Observaciones:

NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (✓)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación

b) **DESAPROBADO** ( )

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 09 días del mes de enero del 2024

  
  
Dr. Natali Abad Ilacustina Mamani  
DIRECTOR  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

  
  
Dr. Greth Passara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

c.c. Archivo



## ÍNDICE

### RESUMEN

### ABSTRACT

## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.....	10
B. Enunciado del problema. ....	15
C. Delimitación de la Investigación. ....	16
D. Justificación de la investigación. ....	16

## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

A. Antecedentes.....	21
B. Marco teórico.....	31

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis.....	64
1. General.....	64
2. Específicas.....	64
3. Estadísticas o de trabajo.....	65
B. Objetivos.....	66
1. General.....	66
2. Específicos.....	66
C. Variables y Operacionalización de variables:.....	67



## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

A. Tipo de investigación:.....	71
B. Diseño de investigación:.....	71
C. Población y Muestra. ....	71
1. Población:.....	71
2. Tamaño de muestra: .....	71
3. Selección de la muestra:.....	72
D. Criterios de selección.....	73
1. Criterios de inclusión .....	73
2. Criterios de exclusión.....	73
E. Material y Métodos:.....	74
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos. ....	76
1. Instrumentos:.....	76
2. Procedimiento de recolección de datos:.....	76
G. Análisis estadístico de datos. ....	77
H. Aspectos éticos: .....	80

## CAPÍTULO V

### CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

A. Cronograma: .....	82
B. Presupuesto:.....	83

## CAPÍTULO VI

<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>84</b>
----------------------------------------	-----------

## CAPÍTULO VII

<b>ANEXOS.....</b>	<b>100</b>
--------------------	------------



Ficha de recolección de datos: .....	100
Ficha de validación por juicio de expertos:.....	103
Consentimiento informado.....	105



## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia analgésica de la combinación de bupivacaína y morfina en comparación con la combinación de bupivacaína y fentanilo para la anestesia raquídea en mujeres sometidas a cesárea en el Hospital Base III EsSalud Puno en el año 2024.

**Metodología:** Será un ensayo clínico aleatorizado de cohorte prospectiva. La población de interés comprenderá 520 embarazadas programadas para cesárea con anestesia raquídea. Se seleccionará una muestra de 222 mujeres por muestreo aleatorio sistemático, dividida equitativamente en dos grupos: Grupo A, que recibirá bupivacaína y morfina; y Grupo B, que recibirá bupivacaína y fentanilo. Las participantes serán reclutadas un día antes de la cesárea en el servicio de obstetricia, donde el médico anestesiólogo explicará el estudio. Aquellas que acepten participar firmarán un consentimiento informado y serán asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos. En el quirófano, se registrarán las variables hemodinámicas maternas antes de la administración de la anestesia raquídea. Se medirán las variables hemodinámicas cada 2 minutos durante los primeros 10 minutos y luego cada 5 minutos hasta la conclusión de la cirugía. Los efectos adversos en la madre se evaluarán cada 5 minutos durante la cirugía. La salud del recién nacido se evaluará mediante la obtención de una muestra de sangre de la arteria umbilical y la medición del Apgar a 1 y 5 minutos. Se evaluará el dolor tanto intraoperatorio como posoperatorio, y la recuperación materna se evaluará hasta el momento del alta. Se utilizará una ficha de recolección de datos validada por juicio de expertos y el alfa de Crombach. El análisis se llevará a cabo con un nivel de confianza del 95%, utilizando el software estadístico SPSS versión 21. Se verificará la distribución normal de las variables cuantitativas mediante la prueba D'Agostino. Para evaluar la hipótesis de eficacia de la asociación de anestésicos en las variables cuantitativas, se empleará la prueba t de Student, y para las variables cualitativas, se utilizará el RR, IC y el valor de p. Además, se aplicará el consentimiento informado y se respetarán los principios de Helsinki. **Resultados esperados:** Se espera que la combinación de bupivacaína y morfina demuestre una mayor eficacia analgésica en comparación con la combinación de bupivacaína y fentanilo.

**Palabras clave:** Analgesia, cesárea, bupivacaína, morfina, fentanilo.



## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the analgesic efficacy of the combination of bupivacaine and morphine compared to the combination of bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia in women undergoing cesarean section at the Hospital Base III EsSalud Puno in 2024.

**Methodology:** It will be a randomized clinical trial, prospective cohort. The population of interest will include 520 pregnant women scheduled for cesarean section with spinal anesthesia. A sample of 222 women will be selected by systematic random sampling, divided equally into two groups: Group A, which will receive bupivacaine and morphine; and Group B, which will receive bupivacaine and fentanyl. Participants will be recruited one day before the cesarean section in the obstetrics service, where the anesthesiologist will explain the study. Those who agree to participate will sign an informed consent and will be randomly assigned to one of the two groups. In the operating room, maternal hemodynamic variables will be recorded before administration of spinal anesthesia. Hemodynamic variables will be measured every 2 minutes for the first 10 minutes and then every 5 minutes until the conclusion of surgery. Adverse effects on the mother will be assessed every 5 minutes during surgery. The health of the newborn will be assessed by obtaining a blood sample from the umbilical artery and measuring the Apgar at 1 and 5 minutes. Both intraoperative and postoperative pain will be assessed, and maternal recovery will be assessed until discharge. A data collection form validated by expert judgment and Cronbach's alpha will be used. The analysis will be carried out with a confidence level of 95%, using the statistical software SPSS version 21. The normal distribution of the quantitative variables will be verified using the D'Agostino test. To evaluate the hypothesis of effectiveness of the association of anesthetics in the quantitative variables, the Student's t test will be used, and for the qualitative variables, the RR, CI and the p value will be used. In addition, informed consent will be applied and the Helsinki principles will be respected.

**Anticipated Results:** The combination of bupivacaine and morphine is expected to demonstrate greater analgesic efficacy compared to the combination of bupivacaine and fentanyl.

**Keywords:** Analgesia, cesarean section, bupivacaine, morphine, fentanyl.



## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### A. Introducción.

La disponibilidad de cesáreas para mujeres presenta notables disparidades geográficas a nivel mundial. En naciones menos desarrolladas, aproximadamente el 8% de las mujeres eligen someterse a una cesárea, siendo este porcentaje aún menor, alrededor del 5%, en la región subsahariana de África. Esto refleja una preocupante falta de acceso a una intervención considerada esencial en estas áreas.

En contraste, en el Caribe y América Latina, alrededor del 43% de todos los partos se llevan a cabo mediante cesárea. En cinco países específicos (Turquía, Egipto, Chile, Brasil y República Dominicana), el número de cesáreas actualmente supera la cantidad de partos vaginales, indicando una marcada preferencia por este procedimiento en dichas regiones.

Las tasas globales de cesáreas están presentando un incremento considerable, pasando del 7% en 1990 al 21% en la actualidad, y se prevé que continúen incrementándose en los siguientes 10 años. Si esta tendencia persiste, se espera que para el año 2030, las tasas más elevadas se observen principalmente en Australia y Nueva Zelanda (45%), Europa del Sur (47%), África del Norte (48%), Asia Occidental (50%), América Latina y el Caribe (54%), así como en Asia Oriental (63%) (1).

Los datos más actuales disponibles, abarcando el período de 2010 a 2018 y considerando 154 países que representan el 94.5% de los nacimientos a nivel global, indican que el 21.1% de las mujeres tuvieron partos mediante cesárea. Los promedios de cesáreas varían desde el 5% en la región de África subsahariana hasta el 42.8% en



América Latina y el Caribe. Se observa un aumento en la prevalencia de cesáreas en todas las regiones desde 1990.

Las subregiones con mayor incremento son Asia oriental, Asia occidental y África septentrional, con aumentos de 44.9, 34.7 y 31.5 puntos porcentuales, respectivamente. En contraste, África subsahariana y América del Norte registraron los menores aumentos, con 3.6 y 9.5 puntos porcentuales, respectivamente.

Las estimaciones indican que en el año 2030, alrededor del 28.5% de las mujeres en todo el mundo se someterán a una cesárea, lo que equivale a 38 millones de cesáreas. De estas, 33.5 millones se espera que ocurran en países de ingresos bajos y medianos anualmente. Las tasas proyectadas oscilan entre el 7.1% en África subsahariana y el 63.4% en Asia oriental (2).

Según una investigación que alerta sobre la creciente "epidemia" global de partos por cesárea, América Latina presenta la tasa más elevada con un 44.3% de los nacimientos. Este tipo de procedimiento, que debe reservarse únicamente para situaciones de urgencia médica, ha experimentado un aumento significativo a nivel mundial, duplicándose del 12% al 21% entre 2000 y 2015, superando el 40% en 15 países, la mayoría de ellos ubicados en el Caribe y América Latina.

Actualmente, se considera que solo el 10% al 15% de las cesáreas son médicamente justificadas. Pero, los datos de la OMS y UNICEF, revelan que el 60% de los 169 países analizados tienen tasas de cesáreas mayores a 15%, mientras que el 25% tienen tasa menores a 10%. Entre los 15 países con tasas más altas, se destacan varias naciones latinoamericanas, incluyendo Venezuela (52.4%), Chile (46%), Colombia (45.9%), Paraguay (45.9%), Ecuador (45.5%), México (40.7%) y Cuba (40.4%) (3).



La tasa de cesáreas en Perú experimentó una ligera disminución del 39.7% en 2012 al 38.0% en 2020. A lo largo de los años del estudio, se evidenció un aumento constante en la disparidad de tasas de cesáreas entre la Costa, que exhibió cifras más elevadas, en comparación a las demás regiones naturales, que presentaron tasas más bajas. La mayoría de las 25 regiones mostraron una tendencia plana en sus tasas, y algunas provincias registraron tasas muy bajas. Las tasas fueron más elevadas entre las gestantes con estudios superiores y las usuarias de seguros privados. Se observó una correlación positiva entre la frecuencia de cesáreas más elevada, la ubicación de los centros de salud a menor altitud, menor índice de pobreza y mayor grado de urbanización.

Las tasas de cesáreas en Perú superan las recomendaciones internacionales. Se identificaron notables disparidades según la región natural, las provincias y el estatus socioeconómico de las mujeres. Se destacó la necesidad de redoblar esfuerzos para alcanzar las tasas de cesáreas recomendadas (4).

En la región de Puno, el índice de cesáreas alcanza el 28.2%. Un análisis efectuado en el Hospital III EsSalud Juliaca reveló que el 17% de las cesáreas fueron planificadas de antemano, mientras que el 83% fueron procedimientos de emergencia motivados por diversas complicaciones, tales como pelvis estrecha, cesáreas previas y urgentes, dilatación estática, ruptura prematura de membranas, sufrimiento fetal y problemas hipertensivos (5,6).

La cesárea cuenta con indicaciones específicas, pero puede dar lugar a eventos adversos tanto en la gestante como en neonato. En términos de efectos hemodinámicos, la hipotensión se manifiesta en el 70% al 80% de los casos, por lo que se requiere la implementación de medidas preventivas para evitarla o reducir su intensidad, con el objetivo de mantener las condiciones óptimas para la salud de ambos, madre e hijo (7).



Se han investigado agentes anestésicos con el objetivo de prevenir efectos hemodinámicos perjudiciales, siendo el fentanilo uno de los opioides más comúnmente utilizados en administración neuroaxial. A lo largo del tiempo, se creía que la administración de opioides vía espinal actúa sobre receptores específicos, proporcionando analgesia de forma selectiva y segmentaria. No obstante, ensayos clínicos han demostrado lo opuesto. La disponibilidad a nivel medular de estos opioides está inversamente relacionada con su liposolubilidad, lo que significa que la actividad espinal del fentanilo es significativamente menor en comparación con la morfina (8).

Dada la elevada afinidad por la grasa perimedular y la rápida eliminación plasmática del espacio intratecal, es improbable que los opioides lipofílicos logren llegar y mantenerse en el área de acción medular (9).

El fentanilo exhibe un efecto anestésico local comprobado en las fibras nerviosas aferentes primarias C. Asimismo, incide en las fibras nerviosas amielínicas que generan dolor difuso y que se localizan en la piel, músculos, articulaciones y vísceras (10).

Las directrices de práctica clínica de anestesia obstétrica de la Sociedad Americana de Anestesiología y las pautas de la Sociedad Americana del Dolor sugieren la aplicación regular de anestesia neuroaxial en cesáreas, ya que reduce el riesgo para la madre, mejora los resultados para el feto y proporciona una analgesia postoperatoria más efectiva (11).

La práctica convencional de la anestesia en cesáreas implica la utilización de una mezcla compuesta por un anestésico local (AL), un opioide lipofílico, como el fentanilo, y un opioide hidrofílico de acción prolongada, como la morfina (12).



La escasa disponibilidad de morfina plantea un desafío tangible en Perú y en otras naciones. Factores como la falta de incentivos para la producción de moléculas cuyas patentes han expirado por parte de las compañías farmacéuticas y los cambios en la demanda de fármacos pueden ocasionar la escasez de medicamentos. En el contexto de la administración intratecal, el sulfato de morfina sin excipientes es el producto respaldado, pero lamentablemente no se encuentra disponible en Perú. En su lugar, se ha empleado el clorhidrato de morfina, a pesar de carecer de registro para su administración por esa vía. Por otro lado, la hidromorfona cuenta con la documentación técnica necesaria para su uso por vía espinal (13).

No existen estudios que hayan evaluado la necesidad de excluir el fentanilo de las combinaciones con hidromorfona para la administración raquídea. La opinión de los anestesiólogos sobre la posibilidad de retirar el fentanilo se ha centrado en dos puntos: 1. El máximo efecto del fentanilo se alcanza en 10-20 minutos, mientras que el de la hidromorfona requiere 20-30 minutos, una diferencia que carece de importancia clínica en el contexto de la anestesia neuroaxial; 2. La duración del efecto del fentanilo es de 130 minutos, una duración muy similar a la del anestésico local (AL) (14).

En el Hospital Base III EsSalud de Puno se realizan frecuentemente cesáreas, y no se ha estudiado el efecto de los opiáceos administrados con la anestesia raquídea para el control del dolor posoperatorio en las cesáreas. Por lo que se plantea la investigación para determinar la eficacia analgésica de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.



## **B. Enunciado del problema.**

### **GENERAL**

¿Cuál es la eficacia analgésica de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024?

### **ESPECIFICOS**

1. ¿Cuál es la eficacia, en el control del dolor, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024?
2. ¿Cuál es la eficacia, en el efecto hemodinámico materno, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024?
3. ¿Cuál es la eficacia, en los efectos secundarios maternos, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024?
4. ¿Cuál es la eficacia, en el bienestar del recién nacido, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024?
5. ¿Cuál es la eficacia, en la recuperación materna, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024?



### **C. Delimitación de la Investigación.**

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Base III EsSalud de Puno en el año 2024.

El Hospital se encuentra en la ciudad de Puno. Brinda atención médica en diferentes especialidades, incluyendo la atención especializada en cirugía obstétrica. Además el hospital cuenta con un equipo de anestesiólogos, conformado por médicos de planta y médicos residentes de la UNA Puno. Tiene la categoría II-2 y es un centro de referencia y contrareferencia de otros establecimientos de salud.

La población objeto del estudio serán las gestantes sometidas a cesárea en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Base III EsSalud de Puno.

### **D. Justificación de la investigación.**

La anestesia espinal epidural combinada (CSEA) ofrece ventajas sobre la anestesia espinal epidural o de inyección única sola. La singularidad radica en su capacidad para combinar la rapidez, densidad y confiabilidad del bloqueo subaracnoideo con la flexibilidad del bloqueo epidural para titular un nivel sensorial deseado, variar la intensidad del bloqueo, controlar la duración de la anestesia y administrar analgesia y tratamiento postoperatorio, tiene la ventaja adicional de requerir dosis más bajas de recargas epidurales. La adición de opioides a los anestésicos locales (p. ej., bupivacaína) para la anestesia espinal es cada vez más común para mejorar la anestesia y proporcionar analgesia posoperatoria.

El fentanilo es un derivado de la fenilpiperidina, un agonista opioide sintético que es entre 75 y 125 veces más potente. Es 800 veces más liposoluble y tiene un inicio de acción más rápido (5 min intratecal, 10 min epidural) y una duración de acción relativamente corta (2 a 4 h). La morfina es un derivado hidrofílico del fenantreno y su inicio de acción es lento en comparación con los opioides lipófilos (15 min intratecal, 30



min epidural) y tiene una duración de acción significativamente más larga (aproximadamente 12 a 24 h). Sin embargo, tiene la potencial para causar efectos adversos, especialmente depresión respiratoria retardada y, por lo tanto, requiere una cuidadosa selección de pacientes y un protocolo de vigilancia (15).

El fentanilo se ha utilizado como complemento de la bupivacaína para la anestesia espinal en cesáreas electivas, ya que se ha demostrado que mejora la calidad del bloqueo y reduce la necesidad de suplementación intraoperatoria con opioides.

Es común el uso de fentanilo o morfina por vía intratecal como complemento de la bupivacaína para la anestesia espinal en partos por cesárea. Se ha demostrado que la morfina intratecal mejora la analgesia posoperatoria en cesáreas. Sin embargo, el papel del fentanilo en la mejora de la calidad de la analgesia en las cesáreas electivas es discutible. Hay una incongruencia de evidencia que sugiere que esto proporciona una anestesia superior. Además, hay datos limitados que sugieran si el fentanilo podría o no aumentar potencialmente la incidencia de efectos secundarios asociados con los opioides intratecales. Se ha demostrado que el uso de fentanilo y morfina por vía intratecal causa prurito, náuseas y sedación importantes en la población materna, así como también reduce las puntuaciones de Apgar en los recién nacidos. Esto no sólo disminuye la satisfacción materna con la experiencia anestésica sino que también aumentaría los costos hospitalarios (16).

La analgesia multimodal está establecida en el tratamiento del dolor después de una cesárea (CS) y se están probando diferentes regímenes. Sin embargo, las estrategias más populares incluyen los opioides intratecales, entre los cuales la morfina, un opioide hidrófilo, se reconoce como el estándar de oro. Se ha demostrado que la morfina puede proporcionar analgesia posoperatoria durante hasta 24 horas, y una dosis de hasta 100 µg



es relativamente segura en pacientes sometidos a cesárea. Sin embargo, la morfina intratecal tiene un inicio de acción lento, de aproximadamente 30 minutos (17).

En muchos centros, la CS se inicia antes del inicio completo de la acción de la morfina. En esta situación, la anestesia espinal se basa únicamente en la administración de anestésicos locales. Esta podría ser la razón por la que muchos estudios han informado que el dolor intraoperatorio ocurre en un número considerable de pacientes durante la cesárea, incluso en aquellos a quienes se agregó morfina espinal a un agente anestésico local (18).

Esta tasa comparativamente alta de dolor intraoperatorio es de hecho similar a la observada cuando se utilizan anestésicos locales en la anestesia espinal sin ningún opioide añadido. Una solución al lento inicio de acción de la morfina podría ser la adición de opioides lipófilos que actúan más rápidamente. El fentanilo intratecal puede mejorar la analgesia intraoperatoria y proporcionar una analgesia posoperatoria eficaz cuando más se necesita después de la cesárea. Sin embargo, aunque el fentanilo intratecal es beneficioso en el período posoperatorio temprano, no parece ser óptimo para una analgesia duradera (19).

En la búsqueda de los mejores componentes de la analgesia, que incluyan un inicio rápido y una duración de acción prolongada, se ha propuesto una combinación de adyuvantes intratecales. Las propiedades farmacológicas de los opioides intratecales lipófilos e hidrófilos sugieren que podrían actuar de manera complementaria y aumentar la calidad de la analgesia intraoperatoria y la duración de la analgesia posoperatoria. Sin embargo, a pesar de estas propiedades farmacodinámicas favorables, hay pocas investigaciones publicadas sobre el uso intratecal de una combinación de opioides hidrófilos y lipófilos para mujeres sometidas a cesárea, aunque esta es una práctica común en algunos países. Además, las conclusiones de estudios anteriores han sido



inconsistentes, y algunos han informado tolerancia aguda a los opioides después de mezclar opioides intratecales. Dada la falta de acuerdo con respecto a la analgesia perioperatoria óptima en CS, los informes que muestran que los regímenes de analgesia existentes son inadecuados, y la alta frecuencia con la que se realiza CS en todo el mundo, llevamos a cabo este estudio para determinar si una combinación de fentanilo y morfina proporcionaría una mejor analgesia perioperatoria que la morfina sola. Un objetivo secundario fue investigar la seguridad de los opioides intratecales, incluido el potencial de tolerancia espinal aguda a los opioides (20).

La investigación, al evaluar la eficacia de diferentes combinaciones anestésicas ayudará a mejorar las prácticas médicas en el ámbito de las cesáreas, asegurando una atención más efectiva y segura para las gestantes; por otro lado, permitirá la implementación de protocolos más efectivos puede reducir el tiempo de recuperación postoperatoria, disminuir las complicaciones y la necesidad de atención adicional, lo que puede traducirse en un ahorro económico significativo para el sistema de salud.

En el Hospital Base III EsSalud Puno no se conoce la eficacia analgésica de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas. Por tal motivo se plantea realizar la presente investigación en el año 2024.

La investigación contribuirá a optimizar los recursos, debido a que al identificar la combinación anestésica más eficaz puede permitir una mejor asignación de recursos, como la cantidad necesaria de medicamentos y el tiempo de personal médico, optimizando así los recursos disponibles; y se reducirá la cantidad de medicamentos utilizados puede tener un impacto positivo en los costos operativos del hospital y, por ende, en el sistema de salud en general.



La elección de la combinación anestésica adecuada puede contribuir a la reducción de complicaciones y efectos secundarios, mejorando la experiencia de la paciente y reduciendo la carga en los servicios médicos para abordar problemas postoperatorios, lo cual contribuirá al bienestar social al mejorar la calidad de vida de las gestantes y la familia.

La investigación local tendrá un impacto económico positivo al reducir la dependencia de prácticas médicas basadas en evidencia externa, adaptando las decisiones clínicas a la realidad y necesidades específicas del hospital y la población atendida.

La realización del proyecto puede implicar la formación y actualización del personal médico en las últimas técnicas anestésicas, contribuyendo al desarrollo profesional del personal del hospital. Un personal médico más capacitado puede generar un impacto social positivo al ofrecer una atención médica de mayor calidad, al tiempo que puede reducir los costos asociados a complicaciones evitables.



## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

#### A. Antecedentes

##### A nivel internacional.

Sun L et al (21) en el 2023 en China publicó un artículo en cual señala que aún se desconoce la dosis óptima de morfina epidural después de una cesárea (CS) cuando se combina con ropivacaína de baja concentración basada en un modo de infusión basal continua (CBI). El propósito de la investigación fue comparar el impacto de diferentes dosis de morfina epidural más ropivacaína en los resultados maternos. Recopilaron retrospectivamente datos de parturientas que recibieron analgesia epidural para CS en un hospital universitario desde marzo de 2021 hasta junio de 2022. Las parturientas se dividieron en dos grupos (grupo RM3 y grupo RM6) según diferentes regímenes de medicación de morfina. La implementación de la analgesia epidural se realizó con 3 mg de morfina en el grupo RM3 y 6 mg de morfina en el grupo RM6 en combinación con ropivacaína al 0.1% mediante una bomba CBI. Los resultados primarios incluyeron la intensidad del dolor y la frecuencia de retención urinaria y prurito dentro de las 48 h posoperatorias. Los resultados secundarios incluyeron la incidencia y gravedad de las náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) y el prurito, la tasa de analgesia de rescate y la clasificación del bloqueo motor. Encontraron que 531 parturientas fueron elegibles para el análisis final, con 428 y 103 parturientas en la cohorte RM3 y la cohorte RM6, respectivamente. No reportaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones analógicas visuales (EVA) en reposo y movimiento dentro de las 48 h postoperatorias entre los dos grupos (todos  $p > 0,05$ ). En comparación con la cohorte RM6, la incidencia de retención urinaria fue menor en la cohorte RM3 dentro de las 48 h



posteriores a la CS (4.0 % frente a 8.7 %,  $p = 0.044$ ). No reportaron diferencias en la incidencia y gravedad de NVPO y prurito, la tasa de analgesia de rescate y la clasificación del bloqueo motor entre los grupos RM3 y RM6. Concluyeron que 3 mg de morfina epidural más ropivacaína al 0.1% en modo CBI pueden proporcionar igual eficacia y tener una menor incidencia de retención urinaria en comparación con 6 mg de morfina después de la cesárea.

Botea M et al (22) en el 2023 publicaron un artículo en el que indican que la analgesia perioperatoria para la cesárea tiene como objetivo garantizar la comodidad de la madre, facilitar una experiencia quirúrgica fluida y promover una recuperación exitosa. En su investigación inscribieron 190 pacientes en un estudio aleatorizado, doble ciego, diseñado para evaluar la calidad de la analgesia perioperatoria, el nivel de satisfacción y la incidencia de reacciones adversas en la cesárea electiva bajo anestesia espinal cuando se agregaba fentanilo o morfina a la bupivacaína. En el análisis por protocolo compararon dos grupos de tratamiento que comprendían 173 sujetos: F (fentanilo, dosis estándar de 25  $\mu\text{g}$ ) y M (morfina, dosis estándar de 100  $\mu\text{g}$ ). Registraron puntuaciones numéricas de dolor perioperatoriamente durante 72 h (tanto en reposo como en movilización), con satisfacción postoperatoria general y efectos secundarios relacionados con los analgésicos. Encontraron que los pacientes del grupo de morfina tuvieron un manejo del dolor significativamente mejor (prueba U de Mann-Whitney,  $p < 0.001$ ) y un mayor nivel de satisfacción (prueba U de Mann-Whitney,  $p < 0.001$ ). Esto último se relacionó con la mayor necesidad de medicación de rescate en el grupo de fentanilo (OR = 4.396;  $p = 0.019$ ). Por otro lado, el fentanilo tuvo significativamente menos efectos secundarios que no ponen en peligro la vida, como prurito de alta intensidad (prueba U de Mann-Whitney,  $p < 0.001$ ), náuseas (OR = 0.324;  $p = 0.019$ ), vómitos y mareos al primera movilización



(OR = 0.256;  $p < 0.001$ ). Concluyeron que queda por futuros ensayos clínicos para ayudar a establecer dosis que inclinen la balanza hacia un lado o hacia el otro.

Arroyo F (23) en el 2020 publicó su tesis de doctorado en España, que tuvo por objetivo comparar dos enfoques anestésicos en mujeres embarazadas sometidas a cesárea electiva mediante anestesia espinal, utilizando un anestésico local (bupivacaína hiperbárica al 0,5%) junto con uno de dos opioides: morfina 100 mcg o sufentanilo 5 mcg. Llevó a cabo un experimento aleatorizado a doble ciego con dos cohortes de 33 mujeres embarazadas cada uno, con anestesia raquídea con bupivacaína hiperbárica al 0.5% (10 mg) en combinación con sufentanilo (5 mcg) o morfina (100 mcg). Encontró que ambos grupos mostraron comparabilidad en cuanto a características de antropometría, antecedentes obstétricos y tiempo quirúrgico, sin diferencia estadísticamente significativa. En el procedimiento quirúrgico, el grupo que recibió morfina experimentó más dolor en fases tardías, específicamente al manipular el componente uteroperitoneal ( $p=0.03$ ) y al cerrar la pared abdominal ( $p=0.02$ ). En el periodo postquirúrgico, la presentación del dolor fue más tardía en las pacientes que recibieron sufentanilo, alrededor de las 6-12 horas ( $p=0.02$ ), pero fue más intenso una vez establecido, con una mayor dosis de morfina en las pacientes con sufentanilo durante las 24 horas iniciales ( $p<0.001$ ). Además, la sensación analgésica fue mayor en las pacientes que recibieron morfina que en las que recibieron sufentanilo ( $p<0.001$ ). No se observó diferencia en las características de monitorización hemodinámica. La agitación intraoperatoria fue mayor en el grupo de morfina ( $p=0.02$ ), pero no observó diferencia significativa en el resto de las 24 horas de seguimiento. No se registraron niveles importantes de depresión respiratoria o sedación en ninguno de los grupos. En el intra y postoperatorio, la sensación nauseosa fue más frecuente con morfina que con sufentanilo ( $p=0.04$ ), y se requirieron más antieméticos en el grupo de morfina ( $p=0.02$ ). Aunque el prurito fue más común en



el grupo de sufentanilo durante el intraoperatorio ( $p=0.04$ ), no hubo diferencias durante el postquirúrgico. No observaron diferencias en sudoración, temblores o retención urinaria pasadas las 24 horas. No se reportaron complicaciones relacionadas con la técnica espinal durante el postoperatorio, como alteraciones sensitivomotoras o cefaleas. Ambos grupos presentaron resultados de Apgar del recién nacido cercanos a 9 y 10 puntos al minuto 1 y al minuto 5. Los valores de pH en la sangre del cordón umbilical no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La recuperación materna fue similar en ambos grupos en términos de sedestación, deambulación en las primeras 24 horas, días de hospitalización y niveles de hemoglobina postoperatoria. Concluyó que la morfina y el sufentanilo intratecal son efectivos y seguros en la anestesia espinal para cesáreas, mejorando la analgesia con un perfil de seguridad aceptable. El sufentanilo proporciona mejor analgesia intraoperatoria, mientras que la morfina ofrece una mejor analgesia en las primeras 24 horas postoperatorias. La morfina se asocia con más agitación, náuseas y vómitos, pero ambos opioides generan prurito leve, siendo más intenso con sufentanilo en las primeras 12 horas y con morfina en las primeras 24 horas. No se observaron diferencias significativas en las variables hemodinámicas, complicaciones de la técnica espinal, bienestar del recién nacido o recuperación materna entre ambos grupos.

Roncancio A (24) en el 2020 en Colombia publicó su tesis de especialidad en la que señala que la cesárea es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes a nivel mundial. Actualmente, la anestesia regional subaracnoidea se considera la técnica más segura para la madre y el feto durante este procedimiento. Existe variabilidad en las dosis de bupivacaína administradas en esta técnica, siendo consideradas dosis bajas aquellas inferiores a 8 mg cuando se combinan con opioides. Aunque se ha sugerido que las dosis bajas de bupivacaína pueden tener beneficios, su utilidad aún es motivo de controversia.



El objetivo de su tesis fue establecer la proporción de cesáreas realizadas bajo anestesia subaracnoidea con dosis de 6 mg de bupivacaína hiperbárica junto con fentanilo (dosis variables) y morfina 100 mcg, así como determinar la incidencia de sedación y espinales fallidas. Además, calcular el porcentaje de pacientes con hipotensión, el uso de vasopresores y sus dosis. Buscar asociaciones entre estas variables y la operabilidad, el requerimiento de sedación y las espinales fallidas. Realizó un estudio observacional retrospectivo descriptivo entre el 1 de julio de 2018 y el 31 de diciembre de 2018. Se utilizaron registros de una base de datos del Hospital La Victoria, sede Instituto Materno Infantil, de pacientes sometidas a cesárea con anestesia regional subaracnoidea utilizando dosis de 6 mg de bupivacaína con fentanilo variable y 100 mcg de morfina. El análisis estadístico se llevó a cabo con IBM SPSS Statistics 25®. Se analizaron asociaciones entre variables operativas, requerimiento de sedación y espinales fallidas. Se obtuvieron 85 registros que cumplieron con los criterios de inclusión. Todos fueron considerados en el análisis. Un 95.29% cumplió con los criterios de operabilidad, de los cuales un 4.93% requirió sedación. La proporción total de espinales fallidas fue del 9.4%. La incidencia de hipotensión fue del 62.9%. La norepinefrina fue el principal vasopresor utilizado en un 92.8% de los casos, con una mediana de dosis de 50 mcg (Q1=40, Q3=97.5). Se encontró asociación entre tener un bloqueo sensitivo a nivel de T5 o inferior y el requerimiento de sedación (OR=0.05, p=0.012) y espinales fallidas (OR=0.09, p=0.004). Concluyó que el porcentaje de conversión a anestesia general y de sedación fue superior a lo considerado aceptable por algunos autores. El requerimiento de sedación fue inferior a lo reportado en la mayoría de los estudios que utilizaron dosis bajas de bupivacaína. Se observó un alto porcentaje de hipotensión, y la norepinefrina fue el vasopresor principal, en línea con la literatura actual que respalda su uso. La presencia de un bloqueo sensitivo a nivel de T5 o inferior se asoció con el requerimiento de sedación y espinales fallidas.



Sankalecha S et al (25) en el 2020 en la India publicaron un artículo en el que señalan que la anestesia espinal para cesárea ha sido la técnica preferida por la mayoría de los anesthesiólogos. La duración finita de la anestesia espinal es el único inconveniente en comparación con la anestesia general. Por lo tanto la combinación de anestésicos locales con opioides intratecales permite lograr una analgesia postoperatoria prolongada sin afectando a la madre y al bebé. Los objetivos del estudio fueron comparar la eficacia de la bupivacaína sola con bupivacaína más fentanilo para analgesia posoperatoria entre los dos grupos y comparar los efectos adversos entre ambos grupos. 154 pacientes sometidas a cesárea electiva bajo anestesia espinal fueron asignados aleatoriamente a dos grupos iguales; Los pacientes del grupo B recibieron 10 mg (2 ml) de bupivacaína hiperbárica al 0.5 % y el grupo B + F recibió 9 mg (1.8 ml) de bupivacaína hiperbárica al 0.5 % más 10 ug (0.2 ml) de fentanilo sin conservantes. Se estudió el Perfil clínico del bloqueo subaracnoideo en los dos grupos, duración de la analgesia efectiva y su efecto sobre la salud materna y neonatal. Encontraron que la duración de la analgesia efectiva fue significativamente mayor en el grupo B + F (225.03±2.81) minutos, comparado con el Grupo B (119.90±2.76) min. La incidencia de efectos secundarios fue menor en el Grupo B + F que en el Grupo B. Concluyeron que la adición de fentanilo a bupivacaína hiperbárica al 0.5% para la anestesia espinal en cesárea proporciona una analgesia postoperatoria eficaz y prolongada con menos efectos secundarios.

Singh K et al (26) en el 2018 publicaron un artículo en el que señalan que los anesthesiólogos de todo el mundo se enfrentan a desafíos para gestionar un número cada vez mayor de partos por cesárea. Generalmente se emplean técnicas neuroaxiales centrales de bloqueo subaracnoideo con soluciones pesadas de bupivacaína al 0.5% en diferentes dosis. Sesenta parturientas que acudieron por cesárea no urgente fueron asignadas al azar en 2 grupos de 30 cada uno; El grupo I recibió 7.5 mg de bupivacaína



pesada más 16  $\mu\text{g}$  de fentanilo y el grupo II recibió 7.5 mg de bupivacaína pesada más fentanilo 16  $\mu\text{g}$  y morfina 125  $\mu\text{g}$ , siendo el volumen de soluciones de 2 ml en ambos grupos. Encontraron que los datos demográficos, los signos vitales preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios, las características del bloqueo motor y las complicaciones fueron comparables en ambos grupos. Sin embargo, el bloqueo sensorial (analgesia) en el Grupo II fue mucho más prolongado y el consumo de analgésico postoperatorio en las primeras 24 horas fue mucho menor en el Grupo II. Concluyeron que la adición de fentanilo 16  $\mu\text{g}$  y morfina 125  $\mu\text{g}$  a bupivacaína 7.5 mg es una muy buena opción para partos por cesárea no urgentes.

Shah O et al (15) en el 2017 en la India publicaron un artículo en el que señalan que la técnica epidural espinal combinada (CSE) implica un bloqueo subaracnoideo intencional y la colocación de un catéter epidural durante el mismo procedimiento para combinar sus mejores características individuales, reducir la dosis total del fármaco y evitar sus respectivas desventajas. La adición de opioides a los anestésicos locales (bupivacaína) para la anestesia CSE (CSEA) es cada vez más común para mejorar el bloqueo. El fentanilo neuroaxial es más potente y tiene una duración de acción más corta que la morfina, que proporciona anestesia y analgesia prolongadas, aunque a costa de una mayor incidencia de efectos adversos como depresión respiratoria retardada. El objetivo de su estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la morfina y el fentanilo como adyuvantes de la bupivacaína en cirugías subumbicales mediante técnica CSE. Se compararon entre los dos grupos las características del bloqueo sensorial y motor, las variaciones intergrupales del dolor, los parámetros cardiorrespiratorios y los efectos adversos. Un total de 60 pacientes pertenecientes al estado físico de las Clases I y II de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos, con edades entre 18 y 60 años, fueron aleatorizados en dos grupos: el grupo A ( n = 30) recibió 12,5 mg de bupivacaína pesada



intratecal al 0.5% y 2.85  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de morfina; Bolo de anestésico epidural (cuando sea necesario/Regresión T11) 8 ml de bupivacaína isobárica al 0.25 % y morfina 0.04 mg/kg; Bolo de analgésico epidural (puntuación postoperatoria en la escala analógica visual [EVA] >30) 5 ml de bupivacaína isobárica al 0.125 % y morfina 0.04 mg/kg y el grupo B ( n = 30) recibió bupivacaína pesada al 0.5 % intratecal, 12.5 mg y fentanilo, 0.35  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; Bolo de anestésico epidural (cuando sea necesario/Regresión T11) 8 ml de bupivacaína isobárica al 0.25% y fentanilo 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; Bolo analgésico epidural (puntuación EVA postoperatoria >30) 5 ml de bupivacaína isobárica al 0.125% y fentanilo 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Encontraron que el grupo A había prolongado significativamente el tiempo de regresión de dos segmentos, el tiempo de regresión T11, la puntuación EVA media más baja, la analgesia efectiva prolongada y requirió un menor número de bolos epidurales en 24 h en comparación con el grupo B ( P <0.001). No hubo diferencias significativas entre los grupos considerando el inicio del bloqueo sensorial, la duración del bloqueo motor, la mediana del nivel de bloqueo sensorial máximo logrado después del componente espinal (T6), la mediana del nivel de bloqueo sensorial más alto logrado después del bolo de anestésico epidural (realce de T7-4seg después de la regresión a T11), parámetros cardiorrespiratorios y efectos adversos. Ninguno de los pacientes tuvo depresión respiratoria ni hubo falla del componente espinal/epidural de la CSEA. Concluyeron que la adición de morfina a la bupivacaína en la CSEA produjo una anestesia y analgesia posoperatoria eficaz y prolongada en comparación con la adición de fentanilo a la bupivacaína sin producir efectos adversos indebidos.

Thornton P et al (27) en el 2015 en Irlanda publicaron un artículo en el que indican que es común el uso de fentanilo o morfina por vía intratecal como complemento de la bupivacaína para la anestesia espinal en partos por cesárea. Sin embargo, el uso de fentanilo en combinación con morfina y bupivacaína en la cesárea electiva es discutible.



La hipótesis es que, si bien la adición de fentanilo intratecal a la morfina y la bupivacaína aumenta los efectos secundarios, no mejora la calidad clínica de la anestesia o la analgesia en los partos por cesárea electiva. Fue un estudio doble ciego, de casos y controles, las mujeres sometidas a partos por cesárea electiva recibieron fentanilo intratecal más morfina con bupivacaína (Grupo 1) o morfina intratecal con bupivacaína sola (Grupo 2). Los pacientes fueron evaluados a las 4 horas para determinar el dolor en reposo y en movimiento utilizando la escala visual analógica (EVA), el tiempo necesario para el bloqueo sensorial a T6 y los efectos secundarios. Cincuenta pacientes fueron asignados al azar al Grupo 1 ( $n = 25$ ) y al Grupo 2 ( $n = 25$ ). No hubo diferencias en las puntuaciones medias de la EVA en reposo o en movimiento entre los dos grupos. A las 4 horas, las puntuaciones EVA medias (DE) en reposo fueron 13.2 (13,7) mm y 12 (11.5) mm en los grupos 1 y 2, respectivamente ( $P = 0.739$ ). Las puntuaciones EVA medias (DE) sobre el movimiento en el Grupo 1 fueron 38 (18.2) mm, y en el Grupo 2 fueron 28.4 (12.4) mm ( $P = 0.349$ ). El grupo 1 tardó 7,34 horas en la primera solicitud de analgesia posoperatoria con opioides, mientras que el grupo 2 tardó 7.08 horas ( $P = 0.749$ ). En consecuencia, las calificaciones de satisfacción del paciente fueron comparables para ambos grupos, la calificación media (DE) en el Grupo 1 fue 84.4 (11.11) en comparación con el Grupo 2 en 87.6 (9.02), ( $P = 0.269$ ). Los pacientes de ambos grupos tuvieron un inicio similar del bloqueo T6. La incidencia de efectos secundarios fue mayor en el Grupo 1 que en el Grupo 2. Concluyeron que la adición de fentanilo intratecal a la morfina y la bupivacaína no tenía una ventaja para la analgesia posoperatoria a corto plazo, pero aumentaba la incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides y, por lo tanto, el costo de la atención en una población materna que acudía a una cesárea electiva.



## A nivel Nacional

Espinoza C (28) en el 2020 publicó su tesis en Trujillo, que tuvo como propósito evaluar si la combinación de Fentanilo - Bupivacaína (FB) es más eficaz que el uso exclusivo de Bupivacaína sola (BS) mediante raquianestesia para el control del dolor posoperatorio en mujeres sometidas a cesárea en el Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT). Llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo, revisando 72 historias clínicas de mujeres sometidas a cesárea en el HRDT entre junio y diciembre de 2019. Las pacientes fueron divididas en dos grupos: el grupo FB, que recibió 20 µg de fentanilo más 7 mg de bupivacaína al 0.5% (n=36), y el grupo BS, que solo recibió 7 mg de bupivacaína al 0.5% (n=36). Evaluó el dolor utilizando la Escala Visual Análoga del Dolor (EVA), comparando el promedio de puntuación entre ambos grupos y calculando el riesgo relativo (RR). Encontró que el promedio de la escala EVA fue significativamente menor en el grupo FB (1.95 vs 4,  $p < 0.001$ ). Se logró un control efectivo del dolor ( $EVA \leq 4$ ) en el 97% del grupo FB y en el 64% del grupo BS (RR: 1.52, IC95%: 1.18-1.96,  $p = 0.024$ ). Concluyó que la combinación de Fentanilo - Bupivacaína demostró ser más efectiva que el uso exclusivo de Bupivacaína en el control del dolor posoperatorio en mujeres sometidas a cesárea.

Moscol E (29) en el 2020 en Piura publicó su tesis de pregrado con una investigación cuyo objetivo fue investigar la posible asociación entre el uso de fentanilo como coadyuvante en la anestesia espinal y la presencia de recién nacidos con un bajo puntaje de Apgar en productos de cesárea electiva en el Hospital Santa Rosa durante el año 2018. Llevó a cabo un estudio de tipo caso y control retrospectivo y transversal. Incluyó 33 casos, y a cada caso se le asignaron 2 controles emparejados por sexo. Los resultados revelaron que el 63.6% y el 72.7% de las madres cuyos hijos tuvieron puntajes de Apgar bajos y normales, respectivamente, recibieron bupivacaína más fentanilo. La



edad materna promedio fue de  $25.7 \pm 5.6$  años para los casos y  $24.7 \pm 5.4$  años para los controles. En ambos grupos, la mayoría de las gestantes tenían secundaria (66.7%). La procedencia urbana predominó en el grupo de casos (63.6%), mientras que en el grupo de control predominó ser procedente de zona rural (53%). En los 2 grupos, predominó el peso adecuado al nacimiento. No hubo asociación entre el uso de fentanilo como coadyuvante y la presencia de Apgar bajo en los recién nacidos de cesárea electiva. Concluyó que las principales características maternas incluyen una edad promedio de  $25.07 \pm 5.4$  años, educación secundaria y procedencia urbana. Entre los neonatos, se observó un predominio del sexo femenino y un peso adecuado al nacer. Además, se concluye que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el uso de fentanilo y la presencia de Apgar bajo en los recién nacidos de cesárea electiva en el Hospital Santa Rosa de Piura.

## **B. Marco teórico.**

### **Anestesia neuroaxial**

La administración de fármacos por vía epidural o intratecal, ambas denominadas en conjunto anestesia neuroaxial, es una técnica utilizada predominantemente por anestesiólogos y especialistas en dolor. Hoy, más de 120 años después de la primera anestesia espinal, realizada por August Bier con cocaína, las técnicas neuroaxiales son una parte integral de los conceptos modernos de anestesia.

En la gran mayoría de los casos, los anestésicos locales se administran para lograr anestesia o analgesia en una amplia variedad de entornos, que incluyen cirugía, dolor de parto, tratamiento del dolor agudo y crónico o espasticidad. Además de los opioides, que comúnmente se agregan a los anestésicos locales administrados por vía neuroaxial o, más raramente, se usan como único fármaco neuroaxial, se han utilizado una gran cantidad de



otros agentes farmacológicos. La mayoría de ellos como adyuvantes, como clonidina, dexmedetomidina, ketamina o dexametasona; otros como único fármaco, como ziconotida o baclofeno. Según la proximidad a la médula espinal, la neurotoxicidad limita el uso de algunos agentes para administración intratecal (p. ej., ketamina), mientras que para otros, la rápida resorción epidural no supera los beneficios en comparación con una aplicación sistémica directa. Además, es importante darse cuenta de que muchos de esos medicamentos no han sido aprobados para uso neuroaxial y, por lo tanto, se usan sin autorización, incluso cuando están clínicamente establecidos (30).

La aplicación de medicación por vía neuroaxial tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas. Estos se ven afectados por la anatomía de los respectivos compartimentos, sin pasar por el metabolismo de primer paso y la proximidad de los sitios efectores primarios, además de las propiedades fisicoquímicas generales de los respectivos fármacos.

Un conocimiento profundo de los factores que afectan los efectos clínicos de los agentes inyectados neuroaxialmente es esencial para que los anestesiólogos o especialistas en dolor garanticen el uso eficiente y seguro de esta técnica. En este artículo, nos centramos primero en los aspectos anatómicos y farmacológicos de la administración de fármacos neuroaxiales, las indicaciones clínicas, así como su posible neurotoxicidad, y luego proporcionamos una descripción concisa de los fármacos que se utilizan clínicamente de forma regular (31).

### **Anatomía relevante para la administración de fármacos neuroaxiales**

El espacio epidural se extiende desde la base del cráneo hasta el hiato sacro y está formado predominantemente por tejido adiposo y abundantes vasos, principalmente venas. Rodea el canal espinal que contiene el saco dural y la médula espinal. Cada agujero



intervertebral conecta la epidural con el espacio paravertebral sin ninguna barrera. Incluso dentro del agujero intervertebral, el espacio epidural está perforado por un nervio espinal y su vaina de duramadre duplicada. Además, el espacio epidural está conectado con el espacio paravertebral y las estructuras anatómicas adjuntas. Por tanto, el espacio epidural no es un compartimento anatómico distinto ni un compartimento homogéneo. El espacio epidural posterior está atravesado por delgados ligamentos meningovertebrales dorsales fibrosos que conectan la duramadre dorsal con la lámina y los ligamentos amarillos (32).

Una estructura de la línea media dorsal llamada plica mediana dorsalis desde el extremo dorsal de la duramadre hasta las láminas puede compartimentar los espacios epidurales posteriores derecho e izquierdo. Aunque estos ligamentos no deberían impedir la diseminación epidural, pueden influir en el avance del catéter y facilitar la migración del catéter a través del agujero intervertebral. Viceversa, los catéteres paravertebrales pueden migrar al espacio epidural y los anestésicos locales, si se inyectan con alta presión alrededor del plexo lumbar, pueden extenderse al espacio epidural. Aunque esta estructura anatómica se puede observar con frecuencia durante la epiduroscopia, rara vez compartimenta completamente el espacio epidural. Se desconoce hasta qué punto la plica mediana dorsal es responsable de la diseminación epidural unilateral y asimétrica. Además, la reconstrucción por resonancia magnética tridimensional 7T de alta definición ha visualizado recientemente otra compartimentación hasta ahora desconocida del espacio epidural y se ha confirmado en cadáveres. Mientras que las láminas vertebrales están estrechamente unidas al saco dural mediante tejidos fibrosos, se encuentran almohadillas de grasa de forma piramidal entre las láminas debajo del ligamento amarillo. Esas bolsas de grasa podrían explicar aún más la distribución no homogénea de un anestésico local y la desviación de los catéteres epidurales (33).



Finalmente, un porcentaje significativo de pacientes tienen ligamento amarillo con una separación en la línea media, como se ha demostrado en imágenes de resonancia magnética tridimensional y en disecciones anatómicas. Estos espacios tienen aproximadamente 1 mm de ancho en la línea media en el borde superior de la lámina y pueden extenderse hasta el borde inferior de la siguiente lámina. Con mayor frecuencia, esos espacios se observan desde C3/4 a T2/3 (60-75%), mientras que entre T10/11 y L1/2 ocurren con una frecuencia de 28-35% y son poco frecuentes en los niveles lumbares inferiores (0 –11%). Por tanto, estos espacios en la línea media conectan el espacio epidural con el compartimento retrolaminar y pueden ser responsables de algunas fugas de anestésicos locales. Más importante aún, estos espacios en la línea media pueden interferir con la “pérdida de resistencia” que utiliza el anestesiólogo para identificar el espacio epidural, facilitando la punción dural inadvertida (34).

Esta desafiante composición anatómica del espacio epidural está adecuadamente ilustrada por Arendt y Segal: "Para aquellos que han estudiado el espacio epidural, puede parecer sorprendente que la epidural alguna vez funcione". Teniendo en cuenta estas características anatómicas, no sorprende que la extensión y la intensidad epidural varíen considerablemente. Por tanto, el porcentaje de éxito de la anestesia epidural varía entre el 53 y el 87%. Sin embargo, con la retracción del catéter o la nueva colocación el porcentaje de éxito puede aumentar hasta casi el 100%. Esta contradicción entre la tasa de éxito primaria y la tasa de éxito después de recargas, retracción parcial del catéter y una epidural recién colocada puede explicarse por la gran variabilidad del espacio epidural. Es difícil colocar un catéter en el lugar correcto, pero reemplazando el catéter, retrayendo la punta del catéter o agregando volumen se puede lograr una distribución suficiente de los anestésicos locales en un porcentaje muy alto de casos (35).



## **Anatomía pediátrica**

Clásicamente, se pregona que en bebés y recién nacidos el cono medular termina en la tercera vértebra lumbar (L3) o más abajo, a diferencia de L1/2 en los adultos. Además, se suponía que el saco dural ascendía desde S3-4 en los bebés hasta L1-2 en los niños pequeños. Sin embargo, estudios de ultrasonido más recientes ilustraron que incluso en recién nacidos la terminación mediana de la médula espinal se encuentra en L2 y que una médula espinal que desciende hasta la mitad de L3 o menos es sospechosa de una médula anclada. De manera similar, el saco dural en los bebés rara vez alcanza un nivel inferior a S2. Estas diferencias se explican en parte por las diferentes posiciones del neuroeje utilizadas en la literatura publicada. Mientras que los estudios anatómicos del neuroeje se realizan clásicamente en posición prona, los estudios clínicos de ultrasonido se realizan con la columna vertebral lumbar flexionada. Así, en la misma posición donde se realiza el bloqueo neuroaxial. Por lo tanto, las investigaciones ecográficas son una mejor representación de la anatomía tal como la aborda el anestesiólogo (36).

La anestesia espinal se realiza con frecuencia en bebés pequeños por diversas razones: mejora de la estabilidad hemodinámica, menor apnea posoperatoria temprana y posiblemente reducción de la neurotoxicidad de los anestésicos generales. Sin embargo, los bebés pequeños beben un volumen de alcohol relativamente mayor en comparación con los niños mayores o los adultos. Por lo tanto, la dosis adaptada al peso es relativamente mayor en los lactantes pequeños en comparación con los niños mayores. Además, la resorción de los anestésicos locales del licor a la circulación sistémica en los bebés es mucho más rápida, lo que reduce la duración de la acción de una anestesia espinal de inyección única de aproximadamente 3 horas en adultos a aproximadamente 1 hora en recién nacidos, aunque la dosis por kilogramo es mucho mayor en neonatos (37).



## **Farmacología de los fármacos neuroaxiales**

Cuando los fármacos se administran por vía neuroaxial, es de crucial importancia comprender la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes empleados para garantizar una anestesia/analgesia adecuada, así como la seguridad. En general, los fármacos administrados por vía neuroaxial necesitan llegar a su sitio de acción principal para funcionar. La absorción en el sitio objetivo principal (es decir, la médula espinal y la raíz nerviosa dorsal intratecal, así como la (re)distribución local y sistémica, determinan el inicio y la duración de la acción de los fármacos epidurales e intratecales. En primer lugar, se aplican las propiedades farmacológicas generales y los mecanismos de acción de los respectivos fármacos (38).

### **Aspectos farmacológicos generales de la administración de fármacos neuroaxiales**

Para los anestésicos locales, las propiedades más relevantes son la constante de ionización (valor pKa), la lipofilicidad y el grado de unión a proteínas. Si bien la potencia de un anestésico local está relacionada con su solubilidad lipídica (aquellos con mayor solubilidad lipídica permean más fácilmente las membranas neuronales), la velocidad de aparición depende predominantemente de la pKa (una pKa más baja provocaría una mayor velocidad de aparición) y la duración de la acción está significativamente influenciada por el grado de unión a proteínas (una mayor unión a proteínas se asocia con una mayor duración de la acción) (39).

El principal mecanismo de acción de los anestésicos locales es el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. Sin embargo, se ha demostrado que una gran cantidad de diferentes canales iónicos, receptores y otros objetivos moleculares son



objetivos adicionales de los anestésicos locales, como lo demuestran principalmente los estudios experimentales con lidocaína (40).

La administración neuroaxial de anestésicos locales frecuentemente causa hipotensión, tanto con como sin adyuvantes, y está relacionada con la altura del bloqueo. Las dosis más bajas de anestésicos locales y la adición de dosis bajas sinérgicas de opioides reducen significativamente el riesgo de hipotensión en ambos, anestesia epidural y espinal (41).

La absorción sistémica de anestésicos locales puede, en grandes dosis, tener efectos nocivos. Los síntomas tóxicos, principalmente neurológicos y cardiovasculares, después de una inyección epidural son raros, pero pueden ocurrir mediante una rápida absorción sistémica o una inyección intravascular accidental de un anestésico local. En el tratamiento de la toxicidad de los anestésicos locales son importantes la interrupción de la administración de anestésicos locales y los cuidados de apoyo. En casos de toxicidad anestésica local grave, se recomienda el uso de emulsiones lipídicas intravenosas (42).

En cuanto a los opioides, la solubilidad lipídica es el factor determinante esencial de los efectos farmacológicos tras la aplicación neuroaxial. Los opioides hidrófilos, como la morfina, tienen un inicio de acción más lento y una duración más prolongada, mientras que los opioides lipófilos, como el fentanilo, producen un inicio rápido y una duración de acción más corta. Los opioides lipófilos neuroaxiales tienen una distribución y eliminación más rápida de la médula espinal y el espacio epidural que los opioides hidrófilos, lo que resulta en una tasa más baja de depresión respiratoria (retardada) y sedación (43).

El mecanismo de acción de los opioides neuroaxiales, mediado en gran medida por los receptores opioides  $\mu$ , es una interacción de efectos locales dentro de la médula



espinal, efectos supraespinales debidos a la diseminación rostral, especialmente en el caso de los opioides hidrófilos, y efectos sistémicos después de la absorción del opioide, principalmente del opioide. Vasculatura en el tejido adiposo epidural. La importancia de los efectos cerebrales o sistémicos es variable, al igual que el alcance de la acción segmentaria o de la médula espinal, y depende particularmente de las propiedades fisicoquímicas del opioide respectivo (44).

La administración neuroaxial de opioides causa efectos secundarios similares a los de la administración sistémica, que incluyen sedación, náuseas, prurito y depresión respiratoria (retardada). Al igual que con la administración sistémica, la administración de opioides hidrófilos neuroaxiales (p. ej., morfina) proporciona una analgesia duradera, que aumenta cuando se administra junto con un anestésico local. La administración neuroaxial de opioides hidrófilos, que tienen mayor biodisponibilidad y selectividad de la médula espinal, puede causar depresión respiratoria retardada hasta 24 horas después de la administración intratecal o epidural. Aún no está del todo claro si esto se debe a metabolitos activos (p. ej., la morfina-6-glucurónido, el metabolito activo de la morfina, tiene propiedades analgésicas muy fuertes) o a la migración rostral del opioide hidrófilo a través del líquido cefalorraquídeo hasta el tronco del encéfalo (45).

La incidencia de depresión respiratoria retardada causada por opioides hidrófilos neuroaxiales parece ser similar a la administración sistémica. Sin embargo, es importante considerar la heterogeneidad en los estudios informados, tanto en términos de poblaciones de estudio, dosis administradas y definiciones utilizadas para la depresión respiratoria retardada. Además de las propiedades farmacológicas generales y específicas de los fármacos, debido a la anatomía distinta, los mecanismos farmacocinéticos difieren entre las vías de administración epidural y espinal y explican diferencias relevantes en los efectos clínicos entre estas dos técnicas (46).



## **Aspectos farmacológicos específicos de la administración de fármacos epidurales**

La redistribución desde el espacio epidural a través de las meninges hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el principal mecanismo para que los fármacos epidurales lleguen al sitio objetivo primario. La difusión entre la aracnoides depende del gradiente de concentración, el volumen (área de superficie efectiva), la liposolubilidad y la unión a proteínas del fármaco respectivo. El factor predominante que determina la biodisponibilidad de los fármacos epidurales en el LCR es su liposolubilidad. Aquí, los fármacos hidrófilos como la morfina alcanzan una mayor biodisponibilidad espinal, mientras que los fármacos lipófilos como el fentanilo y el sufentanilo se secuestran fácilmente en el tejido adiposo epidural. La biodisponibilidad espinal general de los fármacos administrados por vía epidural es baja, con un rango entre aproximadamente el 5% y el 20%. Los fármacos lipófilos también se eliminan fácilmente al plasma y, por tanto, pueden producir efectos secundarios no deseados en el sistema nervioso central. A su vez, esta tasa de eliminación depende de la vascularización y del flujo sanguíneo local en la red capilar de la duramadre, que puede reducirse añadiendo vasoconstrictores como la epinefrina (47).

## **Aspectos farmacológicos específicos de la administración intratecal de fármacos**

A diferencia de la administración epidural de fármacos, la velocidad de difusión en el tejido diana después de la inyección espinal es rápida, debido a una alta concentración de LCR y una corta distancia de difusión de sólo unos pocos milímetros. Esto se refleja en una dosis mucha menor necesaria para lograr efectos similares, en comparación con una inyección epidural. A su vez, esto explica el menor riesgo de toxicidad sistémica del



fármaco respectivo. Además, la aparición del efecto es significativamente más rápida que con la vía epidural.

En general, y de manera similar al espacio epidural, la lipofilicidad de los fármacos es el principal determinante de la farmacocinética intratecal. Otros factores relevantes que afectan la distribución del LCR son el volumen del fármaco, la baricidad, el caudal del LCR y el tiempo de residencia intratecal. Los factores que afectan la propagación intratecal de los anestésicos locales son múltiples (48).

Cuando un fármaco se inyecta en el espacio intratecal, la absorción sistémica es considerablemente más lenta que después de la inyección epidural, dado que esta última está significativamente más vascularizada, lo que permite una absorción rápida. Por lo tanto, dado que tampoco existe un metabolismo farmacológico local relevante, los agentes farmacológicos que se metabolizarían o distribuirían rápidamente sistémicamente, especialmente los fármacos hidrófilos, pueden mostrar efectos persistentes. Estos factores también explican por qué, por ejemplo, la morfina intratecal puede causar depresión respiratoria retardada debido a la diseminación rostral dentro del espacio subaracnoideo.

## **Uso clínico de la administración de fármacos neuroaxiales**

### **Perioperatorio**

En el entorno perioperatorio, se pueden distinguir diferentes métodos de administración de fármacos neuroaxiales: fármacos intratecales, es decir, anestesia espinal, administración de fármacos epidurales y una combinación de estas dos técnicas, es decir, procedimientos epidurales espinales combinados (CSE). Las indicaciones típicas de la anestesia espinal incluyen procedimientos quirúrgicos que involucran la parte inferior del abdomen (incluida la cesárea), la pelvis y las extremidades inferiores. Además



de estas indicaciones clásicas, se están investigando otras opciones para la anestesia espinal, por ejemplo, el uso de anestesia espinal para procedimientos laparoscópicos de la parte superior del abdomen, como la colecistectomía laparoscópica o reparaciones con malla inguinal peritoneal y para cirugías de columna como la discectomía de un solo nivel. En cirugía cardíaca, se ha informado del uso de una técnica de anestesia espinal alta además de la anestesia general. Los objetivos de la anestesia espinal para estas indicaciones "nuevas" comprenden posibles respuestas de estrés más bajas con una reducción de los mediadores inflamatorios, rentabilidad, menos náuseas y vómitos postoperatorios, mejor analgesia postoperatoria, recuperación más rápida y posiblemente una extubación más temprana después de la cirugía. Cirugía cardíaca en comparación con anestesia general únicamente. Sin embargo, estas ventajas son cuestionables, ya que se informan efectos secundarios negativos y complicaciones como hipotensión, retención urinaria, dolor de cabeza pospunción dural, dolor de hombro durante intervenciones laparoscópicas en pacientes despiertos y la necesidad de conversión a anestesia general. En conclusión, la anestesia espinal está indicada para procedimientos quirúrgicos que involucran la parte inferior del abdomen, la pelvis y las extremidades inferiores y puede ser una opción para otros procedimientos en pacientes seleccionados con riesgos significativos asociados con la anestesia general siempre que el procedimiento quirúrgico y la duración prevista de el procedimiento es el adecuado (49).

La analgesia epidural se utiliza regularmente para aliviar el dolor en cirugías abdominales abiertas mayores y toracotomías. Para el tratamiento del dolor después de cirugías abdominales abiertas mayores, se ha informado que el uso de analgesia epidural es superior en términos de disminución de las puntuaciones de dolor en comparación con la infiltración continua de la herida y la analgesia controlada por el paciente con opioides intravenosos. Sin embargo, se han cuestionado los efectos beneficiosos históricamente



informados de la analgesia epidural sobre la morbilidad, la mortalidad, las tasas de complicaciones, el retorno de la función intestinal y la reducción de la duración de la estancia hospitalaria, por lo que tasas de complicaciones aún mayores (hipotensión con sobrecarga de líquidos consecutiva, retención urinaria) y una Se ha informado de una mayor duración de la estancia hospitalaria. Otros factores, como evitar la sobrecarga de líquidos, la estimulación intestinal y los programas de rehabilitación posoperatoria, han llevado a una reducción de las tasas de complicaciones también en pacientes tratados con alternativas a la analgesia epidural (50).

Además, con la implementación de métodos quirúrgicos mínimamente invasivos y una mayor conciencia sobre las complicaciones graves de la analgesia epidural que ocurren con más frecuencia de lo esperado (1:1000-1:6000 casos), la tendencia general parece alejarse de los bloqueos neuroaxiales en favor de los bloqueos neuroaxiales, bloqueos truncales, bloqueos de nervios periféricos e infiltración de heridas con anestésico local siempre que sea posible. Además, el uso de anestesia epidural y bloqueos de nervios periféricos parece variar según los diferentes tipos de hospitales y ubicaciones. Un estudio que evaluó el uso de anestesia neuroaxial versus bloqueos de nervios periféricos para artroplastias totales de cadera y rodilla de 2006 a 2013 mostró una tendencia decreciente en el uso de anestesia neuroaxial en la mayoría de los hospitales hacia el final del período de estudio (2012-2013). Sin embargo, en los hospitales rurales ocurre lo contrario, donde de hecho la anestesia neuroaxial está aumentando. Para los bloqueos de nervios periféricos, se observó una tendencia creciente, con un uso significativamente mayor en la artroplastia total de rodilla en comparación con la artroplastia total de cadera, y se observó un fuerte aumento en los grandes hospitales universitarios (51).



En la cirugía citorreductora y los procedimientos de citorreducción abdominal relacionados con el cáncer, la analgesia epidural sigue siendo el estándar de oro, según la literatura disponible. Sin embargo, el estado de la coagulación y la aparición de trombocitopenia pueden ser un factor limitante en el uso generalizado de esta modalidad en estos pacientes (52).

En conclusión, las técnicas analgésicas alternativas, que incluyen (entre otras) la infiltración continua de la herida y los bloqueos troncal y paravertebral, se utilizan cada vez más en procedimientos quirúrgicos con una preferencia histórica por el uso de analgesia epidural. La analgesia epidural ya no es una opción de rutina en los protocolos de recuperación mejorada para cirugía intestinal abierta, colon, colorrectal o aórtica. Se pueden considerar técnicas analgésicas alternativas; sin embargo, se han demostrado algunos beneficios (p. ej., alivio del dolor superior estadísticamente significativo y mayor satisfacción del paciente) de la analgesia epidural proporcionada a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos abiertos mayores. Se destaca un enfoque analgésico perioperatorio individualizado según las características quirúrgicas y del paciente, ya que la gravedad del dolor posoperatorio varía desde la cirugía mínimamente invasiva hasta los procedimientos abiertos mayores.

### **Obstetricia**

La analgesia epidural es el estándar de oro para la analgesia en el ámbito obstétrico, ya que su eficacia está probada y las complicaciones y el daño neurológico permanente son raros en mujeres jóvenes y sanas. Además de la analgesia epidural, se pueden distinguir otras técnicas neuroaxiales, como la anestesia espinal de inyección única y la CSE o una técnica de punción epidural dural (DPE).



Para la analgesia del parto, la CSE tiene el tiempo de inicio de analgesia más rápido. Los procedimientos epidurales espinales combinados durante una cesárea pueden ofrecer la ventaja de una adición intraoperatoria de fármacos epidurales en el caso de una cirugía prolongada o un bloqueo quirúrgico inadecuado por el anestésico intratecal, además de la posibilidad de la administración postoperatoria de opioides neuroaxiales y anestésicos locales. Sin embargo, después de la CSE, se informó una mayor incidencia de retención urinaria, náuseas y vómitos, prurito e hipotensión materna en comparación con la analgesia epidural tradicional. Los procedimientos epidurales espinales combinados podrían ser una opción en pacientes seleccionados con una mayor probabilidad de fracaso del bloqueo neuroaxial. La técnica DPE es una modificación de las técnicas epidurales convencionales o CSE que implica la punción intencional de la duramadre con una aguja espinal, sin inyección intratecal de fármacos, junto a la colocación de un catéter epidural en el espacio epidural. Los fármacos administrados a través del catéter epidural en el espacio epidural pueden ingresar al espacio subaracnoideo por la duramadre previamente puncionada. Con esta teoría, se cree que la técnica DPE combina las ventajas de la CSE y la analgesia epidural al tiempo que mitiga las desventajas. Sin embargo, falta evidencia clara sobre los beneficios y riesgos de la técnica DPE, por lo que una recomendación a favor o en contra de su uso rutinario es prematura (53).

En cuanto a la dosificación de fármacos neuroaxiales durante el parto, se prefieren soluciones anestésicas locales de baja concentración (bupivacaína inferior al 0,1% o equivalente) para el inicio y mantenimiento de la analgesia epidural del parto, ya que la calidad de la analgesia no parece verse comprometida, pero sí menor. Se informaron tasas de parto vaginal instrumental y una duración más corta de la segunda etapa del trabajo de parto en mujeres que recibieron analgesia epidural con una baja concentración de anestésicos locales. En general, el uso de anestesia neuroaxial para indicaciones



obstétricas está ampliamente implementado y proporciona una analgesia excelente con riesgos mínimos (54).

### **Dolor crónico maligno y no maligno**

Las técnicas neuroaxiales pueden ser adecuadas para tratar el dolor crónico refractario a los tratamientos estándar e incluyen sistemas de administración de fármacos epidurales o intratecales. La incidencia de dolor relacionado con el cáncer es del 39% después del tratamiento curativo y del 55% durante el tratamiento anticancerígeno, como quimioterapia, radioterapia y cirugía. La incidencia de dolor relacionado con el cáncer en enfermedades avanzadas, metastásicas o terminales es del orden del 66%. Se informa que la analgesia epidural e intratecal es eficaz con una disminución de la intensidad del dolor. Respecto a las técnicas neuroaxiales en pacientes con cáncer, pueden existir consideraciones anatómicas específicas a tener en cuenta. Las metástasis vertebrales, la estenosis espinal, la pérdida de grasa epidural en la caquexia y la invasión epidural por tumores pueden complicar la administración de fármacos aplicados neuroaxialmente y su distribución. Las condiciones de dolor no maligno que pueden beneficiarse de los sistemas de administración de fármacos neuroaxiales incluyen (entre otras) el síndrome de cirugía de espalda fallida, el síndrome de poslaminectomía lumbar, el síndrome de dolor regional complejo y causalgia (síndrome de dolor regional complejo tipo 2), dolor del miembro fantasma y plexopatía (55).

Hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos sólo aprueban ziconotida (un bloqueador de los canales de calcio neuronales) y morfina para una infusión intratecal para el tratamiento del dolor. Sin embargo, en la práctica clínica se utilizan fármacos no autorizados como hidromorfona, fentanilo, sufentanilo, bupivacaína y clonidina, como monoterapias o agentes combinados (56).



El uso de técnicas neuroaxiales en pacientes con dolor crónico, tanto pacientes con dolor maligno como no maligno, suele basarse en la opinión de expertos. Puede considerarse para pacientes refractarios a los tratamientos convencionales para el dolor. Las preocupaciones por el uso de dispositivos implantables neuroaxiales en pacientes con dolor crónico para la administración a largo plazo de fármacos neuroaxiales comprenden complicaciones infecciosas, riesgos de depresión respiratoria, abstinencia con la interrupción del fármaco o mal funcionamiento de la bomba y el desarrollo de tolerancia. Es importante seleccionar y tratar cuidadosamente a los pacientes. En un estudio retrospectivo que evaluó un total de 1001 informes de una base de datos de pacientes tratados con sistemas de administración de fármacos intratecales de 2018 a 2019, las tres razones principales de informes adversos son infección/erosión (15.7 %, n = 157), parada motora (12.4 %, n = 125) y reacciones adversas a medicamentos (11.8%, n = 119). Se informaron cinco muertes en el período de estudio debido a meningitis bacteriana, hematoma epidural espinal, sepsis después del implante del dispositivo y dos casos de posible sobredosis de opioides. El hematoma epidural ( n = 3) después de la cirugía del sistema de administración intratecal de fármacos provocó la muerte, síndrome de cola de caballo 36 horas después de la implantación del sistema de administración intratecal de fármacos, déficits sensoriales de las extremidades inferiores y déficits neurológicos residuales después de la evacuación quirúrgica. En este análisis se informó granuloma, una masa inflamatoria intratecal, en 19 (1.9%) casos. La presentación varió desde un diagnóstico incidental asintomático en imágenes por resonancia magnética hasta nuevos dolores de espalda, falta de eficacia, discrepancia en el volumen del reservorio, empeoramiento de la debilidad en las piernas y síntomas similares a la parálisis. Los pacientes fueron tratados con un explante de dispositivo ( n = 6), reposicionamiento del catéter ( n = 3), reemplazo del catéter ( n = 2), intervención quirúrgica poco clara ( n =



2), interrupción del fármaco aplicado neuroaxial [dispositivo lleno de solución salina] ( n = 1), y tratamiento conservador que incluye seguimiento por imágenes ( n = 1). Se pueden considerar los sistemas de administración de fármacos neuroaxiales, pero las posibles complicaciones no son insignificantes. Las alternativas a la analgesia epidural o intratecal son la neurólisis simpática, la neurólisis espinal, los bloqueos nerviosos o los bloqueos de plexos, según la localización de la enfermedad (57).

### **Neurotoxicidad**

Todos los anestésicos locales son localmente neurotóxicos según su concentración y duración de acción. Aunque clínicamente la neurotoxicidad rara vez produce daño neuronal permanente, dicho daño puede ser devastador. En la década de 1990, la introducción de microcatéteres intratecales provocó una serie de síndromes de cola de caballo. Esto dio lugar a una gran cantidad de estudios experimentales que evaluaron el mecanismo de neurotoxicidad inducida por anestésicos locales. El mecanismo identificado fue principalmente apoptosis y, en concentraciones más altas, necrosis. En la mayoría de los modelos, las concentraciones que inducen apoptosis (o necrosis) son frecuentemente un orden de magnitud más bajas que las concentraciones aplicadas clínicamente por vía epidural o intratecal. Sin embargo, mientras que en la mayoría de los modelos las concentraciones se mantienen constantes durante horas o más, en la situación clínica, la concentración aplicada del anestésico local se diluye en minutos en órdenes de magnitud. La pregunta de si un anestésico local es más o menos tóxico que otro no tiene una respuesta inequívoca. La mayoría de los estudios encuentran una correlación entre la potencia y la neurotoxicidad, es decir, dosis equipotentes de anestésicos locales inducen efectos equitóxicos. Las vías apoptóticas más destacadas identificadas que inducen la apoptosis son la vía de la caspasa intrínseca (o mitocondrial) de la apoptosis, la vía PI3K y la vía MAPK (58).



La lidocaína (y otros anestésicos locales) cuando se administra por vía intratecal puede provocar síntomas neurológicos transitorios (SNT). Hasta el momento se desconoce el mecanismo exacto del TNS. Sin embargo, existen factores que influyen en la incidencia del SNT. La ropivacaína (levo-) bupivacaína, la prilocaína y la procaína tienen un riesgo aproximadamente diez veces menor que la lidocaína de inducir TNS después de la anestesia espinal, mientras que la mepivacaína y la 2-cloroprocaína tienen porcentajes de TNS similares a los de la lidocaína. Además, la posición del paciente influye en la incidencia de SNT después de la anestesia espinal con lidocaína. Mientras que la posición de litotomía tiene una incidencia de SNT de aproximadamente el 30-36%, en la posición para artroscopia de rodilla es de aproximadamente el 18-22% y en la posición supina solo del 4-8% (59).

Como se utilizan muchos adyuvantes en la práctica clínica mezclados con anestésicos locales para mejorar su efecto y posiblemente reducir su dosis y concentración, este puede ser un método adecuado para reducir aún más el riesgo de neurotoxicidad inducida por anestésicos locales. Sin embargo, un requisito previo sería que dichos adyuvantes al menos no fueran neurotóxicos o incluso neuroprotectores. A su vez, apenas existe evidencia de efectos neurotóxicos clínicamente relevantes de los adyuvantes neuroaxiales. Los adyuvantes utilizados frecuentemente se han aplicado en cientos o miles de pacientes sin informes de una mayor tasa de daño neurológico. La única excepción son los corticosteroides epidurales, que provocaron daños neurológicos muy poco frecuentes pero graves que dieron lugar a una advertencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos en 2014.

Experimentalmente, los opioides tienen el mejor historial de no ser neurotóxicos en sí mismos ni mejorar la neurotoxicidad inducida por anestésicos locales. Por el contrario, se ha demostrado que el midazolam, la ketamina, los corticosteroides por vía epidural y,



recientemente, la dexmedetomidina inducen neurotoxicidad al menos en algunos modelos experimentales. Dado que muchos de los adyuvantes descritos exhiben efectos potenciadores de la analgesia y del bloqueo igual o al menos parcialmente cuando se administran sistémicamente, se puede considerar la aplicación sistémica en lugar de la aplicación epidural (60).

En conclusión, los opioides aplicados por vía epidural o intratecal pueden considerarse seguros. Como no se pueden excluir los efectos neurotóxicos de la mayoría de los demás adyuvantes y el mecanismo de acción parece deberse predominantemente a la absorción sistémica, no creemos en la superioridad de la administración neuroaxial.

### **Fármacos neuroaxiales en uso clínico**

Se han aplicado multitud de fármacos por vía epidural o intratecal desde la introducción de estas técnicas en la clínica. Sin embargo, sólo unos pocos agentes han obtenido la aprobación para esta indicación. A continuación detallamos los fármacos más relevantes utilizados clínicamente.

#### **Anestésicos locales**

El uso de técnicas neuroaxiales para anestesia y analgesia implica típicamente el uso de anestésicos locales, que pueden complementarse o no con adyuvantes. Aquí ofrecemos una breve descripción general de los anestésicos locales clínicamente más relevantes.

#### **Lidocaína**

La lidocaína es un anestésico local hidrofílico del tipo amida y un agente antiarrítmico de clase Ib, con un pKa de 7,8. Debido a sus propiedades antiarrítmicas, la lidocaína también se utiliza en el tratamiento de arritmias ventriculares. En las fibras del músculo cardíaco, la lidocaína inhibe el gran aumento transitorio de la permeabilidad de



la membrana al sodio durante la fase de meseta del potencial de acción. También aumenta la salida de potasio durante la fase de repolarización. La conducción de excitación en el nódulo sinusal y en las zonas supraventriculares prácticamente no se ve afectada. La lidocaína ralentiza la conducción de la excitación y produce inotropía negativa, cronotropía negativa e hipotensión.

La lidocaína se utiliza principalmente como anestésico local intratecal en cirugía ambulatoria. La duración de acción de la lidocaína es relativamente corta y, por tanto, no es adecuada para su uso en procedimientos prolongados. Es seguro de usar como analgésico intravenoso dadas sus propiedades favorables en cuanto a cardiotoxicidad y tiene la ventana terapéutica más grande entre los anestésicos locales (61).

Los síntomas neurológicos transitorios en el período postoperatorio ocurren con mayor frecuencia cuando se usa lidocaína intratecal, en comparación con bupivacaína, levobupivacaína o ropivacaína, una noción también confirmada en una revisión Cochrane reciente de 24 ensayos. Los síntomas incluyen dolor no permanente en los glúteos y las piernas, de leve a intenso, que puede persistir durante días.

### **Bupivacaína**

La bupivacaína es un anestésico local de acción prolongada del tipo amida, con un pKa de 8.1. La bupivacaína se absorbe completa y bifásicamente desde el espacio epidural. La absorción lenta es el factor determinante de la velocidad de eliminación de la bupivacaína. Tiene una unión plasmática del 96%. La eliminación de bupivacaína se produce principalmente a través del metabolismo en el hígado y es más sensible a los cambios en la función de las enzimas hepáticas intrínsecas que al flujo sanguíneo en el hígado.



Después de la administración, el efecto se produce lentamente (después de más de 10 minutos) y persiste durante 3 a 3.5 horas. En dosis bajas, el bloqueo sensorial es más pronunciado que el bloqueo motor. La bupivacaína intratecal también está disponible en solución hiperbárica e hipobárica, lo que aumenta la gobernabilidad de los bloqueos nerviosos. La bupivacaína hiperbárica se produce mediante la adición de glucosa a la bupivacaína isobárica (simple), mientras que la dilución con agua destilada hace que la bupivacaína sea hipobárica. La diferencia de densidad afecta los patrones de difusión y la distribución después de la inyección en el espacio intratecal.

La bupivacaína tiene fuertes propiedades cardiotoxicas (p. ej., arritmias cardíacas, depresión miocárdica) debido a la lenta disociación del canal iónico de sodio. Esto hace que el fármaco no sea adecuado para la analgesia intravenosa (62).

### **Levobupivacaína**

La levobupivacaína es un anestésico local de tipo amida de acción prolongada que se utiliza en anestesia y analgesia intratecal y epidural con un pKa de 8.1 y es el enantiómero zurdo de la bupivacaína con una unión plasmática de > 97 %. Al igual que la bupivacaína, bloquea la conducción nerviosa en los nervios sensoriales y motores en gran medida al interactuar con los canales de sodio dependientes de voltaje en la membrana celular, pero los canales de potasio y calcio también están bloqueados. Además, la levobupivacaína afecta la transmisión y conducción de estímulos en otros tejidos, siendo sus efectos sobre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central de gran importancia para la aparición de eventos clínicos adversos. La levobupivacaína tiene efectos anestésicos y analgésicos similares a los de la bupivacaína. Además, el metabolismo de la levobupivacaína y la bupivacaína es similar: la levobupivacaína se metaboliza ampliamente y no se encuentra levobupivacaína inalterada en la orina o las heces (63).



Después de la administración neuroaxial, hay algunos estudios que demostraron que las concentraciones plasmáticas de levobupivacaína eran más altas que las de bupivacaína, aunque esto no se encontró en otros estudios. Puede haber un riesgo menor de toxicidad para el sistema nervioso central con levobupivacaína en comparación con bupivacaína. Además, la levobupivacaína puede proporcionar un bloqueo motor más prolongado que la bupivacaína, pero el bloqueo no es tan pronunciado. La levobupivacaína tiene menos propiedades cardiotoxicas que la bupivacaína, posiblemente debido a una menor afinidad por los canales de sodio cardíacos, aunque también parece estar implicada otra fisiopatología cardiotoxica. Las dosis en las que se produjeron diferencias clínicamente relevantes en la cardiotoxicidad entre bupivacaína y levobupivacaína fueron suficientemente altas para que se produzcan síntomas del sistema nervioso central (64).

### **Ropivacaína**

La ropivacaína es un anestésico local de acción prolongada del tipo amida que tiene un pKa de 8.1. Tiene un centro quiral y está disponible como enantiómero S puro. Es menos soluble en lípidos (94%) que la (levo) bupivacaína. Todos los metabolitos tienen un efecto anestésico local, pero una eficacia significativamente menor y una duración de acción más corta que la ropivacaína. Al igual que con la bupivacaína, la absorción lenta es el factor determinante de la velocidad de eliminación de la ropivacaína. Debido a que la ropivacaína tiene una tasa de extracción hepática intermedia de baja a moderada, la tasa de eliminación depende de la concentración plasmática libre libre (64).

Cuando se comercializó inicialmente la ropivacaína, se informó que tenía una mejor diferenciación en términos de bloqueo sensitivo/motor que otros anestésicos locales; sin embargo, desde entonces se han informado varios resultados contradictorios. Se cree que la ropivacaína es más segura en cuanto a toxicidad que la bupivacaína racémica. Cuando



se administró ropivacaína por vía sistémica a voluntarios sanos, la dosis máxima tolerada antes de que ocurrieran efectos cardiovasculares o neurológicos fue aproximadamente el doble que cuando se usó bupivacaína racémica. Sin embargo, la ropivacaína es aproximadamente entre un 30% y un 50% menos potente que la bupivacaína racémica y la levobupivacaína y también es aproximadamente dos veces y media menos lipófila. Además, teniendo en cuenta algunos casos de complicaciones graves que se han producido con una inyección intratecal o intravenosa accidental de ropivacaína, sigue siendo incierto si la ropivacaína realmente tiene un mayor perfil de seguridad en dosis equipotentes y una menor cardiotoxicidad asociada clínicamente relevante en comparación con a otros anestésicos locales (65).

### **Opioides**

En la mayoría de los casos, los opiáceos neuroaxiales se administran como adyuvantes de los anestésicos locales de acción prolongada. Esto proporciona, entre otras cosas, un efecto analgésico más prolongado y una reducción de la dosis de anestésico local necesaria, reduciendo así el riesgo de efectos adversos. Por lo general, se elige un opioide lipófilo (p. ej., fentanilo, sufentanilo) para prevenir cualquier depresión respiratoria tardía, aunque con frecuencia se agrega morfina intratecal para aliviar el dolor poscesárea, debido a sus efectos analgésicos posoperatorios prolongados (66).

En ocasiones, los opioides se utilizan como fármaco neuroaxial principal, principalmente en casos de dolor crónico intenso (paliativo) en los que los pacientes han recibido un catéter espinal para esta indicación específica. A continuación resumimos los opioides clínicamente más utilizados para administración neuroaxial.



## **Morfina**

La morfina neuroaxial tiene una acción de larga duración con buena analgesia debido a su hidrofiliidad, lo que la convierte en un opioide adecuado para la administración epidural en bolo único, pero principalmente espinal. Sin embargo, la duración de la acción depende directamente de la dosis elegida, y las dosis más altas aumentan drásticamente el riesgo de eventos adversos. Además, la morfina también se administra mediante infusión continua a través de un catéter espinal en pacientes con dolor crónico severo y pacientes paliativos (67).

Para garantizar una analgesia adecuada a largo plazo (hasta 48 horas), se comercializó una morfina epidural de liberación prolongada que contenía liposomas multivesiculares, que le daban una función de depósito, para ser administrada sin anestésico local. Sin embargo, se observó una gran cantidad de eventos adversos con las recomendaciones posológicas iniciales, lo que llevó a que la recomendación posológica se ajustara a la baja (es decir,  $\leq 15$  mg). Esto redujo los efectos secundarios pero también acortó la duración de la analgesia (68).

## **Hidromorfona**

El potente opioide hidrófilo hidromorfona se utiliza tanto por vía epidural como intratecal. El efecto analgésico de la hidromorfona parece similar al de otros opioides cuando se administra por vía neuroaxial, pero su aparición es relativamente lenta. Se informa una depresión respiratoria menos retardada que con la morfina con la hidromorfona, aunque se ha informado depresión respiratoria hasta 4.5 horas después de la administración epidural. Estas características hicieron de la hidromorfona un opioide menos favorable para la administración epidural en comparación con, por ejemplo, el



fentanilo y el sufentanilo. Al igual que la morfina, la hidromorfona intratecal se utiliza en el dolor crónico grave y relacionado con el cáncer (69).

### **Diamorfina**

La diamorfina es un profármaco altamente lipófilo con un rápido inicio de acción. La diamorfina se usa tanto por vía intratecal como epiduralmente y parece tener un mejor perfil de riesgo que la morfina con menos riesgo de depresión respiratoria (tardía). Aunque algunos han sugerido que esto puede estar más relacionado con las dosis más variables de diamorfina y el hecho de que hay significativamente más estudios sobre morfina neuroaxial en comparación con diamorfina, lo que podría dar una imagen sesgada. Además, la diamorfina se caracteriza por una duración de acción más prolongada que los otros opioides lipófilos utilizados más comúnmente. Esto posiblemente esté relacionado con la metabolización de la diamorfina en el tejido de la médula espinal en metabolitos activos, que son menos solubles en lípidos que la diamorfina y, por lo tanto, es menos probable que se difundan nuevamente al LCR. La diamorfina neuroaxial solo está disponible en el Reino Unido (70).

FentaniloEl fentanilo es un opioide lipofílico de rápido inicio de acción. Como ocurre con la mayoría de los otros opioides lipófilos, se distribuye rápidamente a la médula espinal y al espacio epidural y se elimina rápidamente. Por lo tanto, en comparación con los opioides hidrófilos como la morfina, el riesgo de depresión respiratoria retardada con la administración neuroaxial se reduce. Lo mismo se aplica a otros efectos secundarios, como el riesgo de sedación. Como la mayoría de los adyuvantes epidurales, el fentanilo tiene un efecto ahorrador de anestésicos locales supraaditivo. Sin embargo, se supone que el fentanilo administrado por vía epidural tiene un efecto principalmente sistémico, más que neuroaxial (71).



## **Sufentanilo**

El sufentanilo, al igual que el fentanilo, es un opioide lipofílico de rápido inicio de acción. La distribución y eliminación de la médula espinal y el espacio epidural es similar al fentanilo, lo que produce menos efectos secundarios que los opioides hidrófilos. El sufentanilo tiene un efecto ahorrador de anestésico local y carece de un efecto adicional cuando se administra por vía epidural en comparación con la vía sistémica. El sufentanilo es muy potente y se produce depresión respiratoria incluso en dosis intratecales relativamente bajas (72).

## **Agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos**

Los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos se agregan a los fármacos neuroaxiales por varias razones: reducir el aclaramiento y la distribución del anestésico local desde el espacio epidural y espinal, un efecto analgésico intrínseco y una propiedad ahorradora de anestésico local. Gracias al efecto ahorrador de anestésicos locales, se pueden reducir potencialmente las complicaciones y los efectos secundarios asociados con el uso de anestésicos locales epidurales y/u opioides (73).

En cuanto a los efectos secundarios de esos agentes, la dexmedetomidina y la clonidina pueden causar sedación, hipotensión y bradicardia, entre otras cosas, y el alcance de los efectos secundarios depende de la dosis. Cuando la clonidina se administra a nivel torácico (en comparación con el nivel lumbar), como ocurre con la morfina, los efectos secundarios sistémicos aumentan, posiblemente reflejando una extensión rostral. La dexmedetomidina tiene una alta incidencia de sedación y bradicardia. Por tanto, es importante realizar una evaluación clara de riesgo-beneficio antes de administrar cualquiera de estos fármacos por vía neuroaxial (74).

## **Clonidina**



La clonidina supuestamente tiene un sitio de acción predominantemente espinal, lo que sugiere que la clonidina puede administrarse mejor por vía neuroaxial que sistémica por su efecto analgésico. Ejerce su efecto analgésico directo uniéndose a los adrenoceptores  $\alpha_2$  de la médula espinal, lo que produce una inhibición presináptica de la liberación del transmisor A $\delta$  y de las fibras C. Clínicamente, sin embargo, todavía es un tema de discusión si la clonidina sistémica es analgésica. Debido a que es una sustancia altamente lipófila, también hay absorción sistémica, con redistribución a sitios de acción más periféricos. La administración neuroaxial de clonidina tiene un efecto ahorrador de dosis sobre los anestésicos locales y los anestésicos locales combinados con un opioide, lo que podría reducir la incidencia de eventos adversos. Curiosamente, la clonidina administrada por vía oral e intravenosa también prolonga el efecto anestésico de los anestésicos locales intratecales. La clonidina intratecal prolonga el bloqueo sensorial aproximadamente 130 minutos y el bloqueo motor aproximadamente 45 minutos. Hasta la fecha, no se comprende del todo qué causa el efecto ahorrador de anestésicos locales. In vitro, la clonidina bloquea la conducción de las fibras A $\delta$  y C y aumenta la conductancia del potasio en neuronas aisladas y mejora el bloqueo de la conducción nerviosa del anestésico local, lo que sugiere un efecto directo de la clonidina sobre la transmisión neuronal. Además, la clonidina puede producir vasoconstricción local, disminuyendo el aclaramiento vascular del anestésico local alrededor de las estructuras neurales. Finalmente, la clonidina puede mejorar el bloqueo periférico o espinal por sinergismo, incluso cuando se administra por vía sistémica. Las dosis epidurales bajas de clonidina pueden causar hipotensión significativa; por lo tanto, es necesaria una monitorización hemodinámica adecuada cuando se administra clonidina a los pacientes (75).



### **Dexmedetomidina**

La dexmedetomidina es un agonista adrenérgico  $\alpha 2$  central selectivo con propiedades sedantes y actúa de manera similar a la clonidina. Al igual que la clonidina, cuando se administra como adyuvante neuroaxial, reduce la dosis de anestésico local requerida y prolonga y potencia la analgesia posoperatoria. El bloqueo sensorial y motor se duplica cuando se utiliza dexmedetomidina intratecal. La dexmedetomidina administrada por vía intravenosa también prolonga el efecto anestésico de los anestésicos locales intratecales. Del mismo modo, los efectos secundarios más comunes de la dexmedetomidina son hipotensión y bradicardia. Hasta la fecha, no existe evidencia sólida que excluya un efecto neurotóxico de la dexmedetomidina neuroaxial, por lo que la administración neuroaxial debe usarse con precaución (76).

### **Epinefrina**

La epinefrina se usa tanto por vía epidural como intratecal para mejorar la duración y la intensidad de los fármacos neuroaxiales. Provoca vasoconstricción de los vasos sanguíneos, lo que reduce el aclaramiento neuroaxial. Se pensaba que la administración intratecal también tenía un efecto analgésico directo mediante la unión a los adrenoceptores  $\alpha 2$  de la médula espinal; sin embargo, esto no ha sido confirmado. El temor a efectos secundarios graves debido a los fuertes efectos vasoconstrictores de la epinefrina que podrían provocar isquemia de la médula espinal parece infundado en dosis clínicamente relevantes (0-200  $\mu\text{g}$ ). La epinefrina neuroaxial puede potencialmente exacerbar el daño neurotóxico inducido por los anestésicos locales en pacientes cuya circulación de la médula espinal está comprometida (como puede ocurrir con diabetes mellitus o arteriosclerosis). Según una revisión sistemática, los efectos beneficiosos de añadir epinefrina epidural a un anestésico local siguen siendo inciertos (77).



## **Adyuvantes diversos de uso común**

### **Dexametasona**

La dexametasona es un esteroide soluble en agua con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antieméticas y se ha estudiado como adyuvante intratecal y epidural de los anestésicos locales. Se cree que la dexametasona tiene un efecto combinado analgésico y ahorrador de anestésicos locales, con efectos secundarios mínimos. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos bien realizados de la dexametasona neuroaxial como adyuvante neuroaxial en comparación con otros adyuvantes neuroaxiales más comunes. Del mismo modo, lo más probable es que la dexametasona administrada por vía epidural no tenga ningún valor añadido en comparación con su administración intravenosa. La dexametasona epidural en dosis altas ( $\geq 15$  mg) se asocia con supresión suprarrenal transitoria, la neurotoxicidad no se ha descartado adecuadamente y las propiedades farmacocinéticas neuroaxiales no se han estudiado adecuadamente. La dexametasona está incluida en la advertencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos sobre los efectos nocivos de los esteroides epidurales (78).

### **ketamina**

La ketamina es un antagonista selectivo y no competitivo del receptor de N -metil-d -aspartato, con efectos analgésicos y antihiperálgicos. Los efectos secundarios de la ketamina incluyen efectos psicológicos y simpaticomiméticos leves. Hasta la fecha, no hay pruebas concluyentes de que la ketamina epidural sea superior a la administración intravenosa, aunque una revisión sistemática mostró una reducción mínima estadísticamente significativa, pero probablemente clínicamente irrelevante, en las puntuaciones de dolor cuando la ketamina epidural se usó junto con opioides. La ketamina



también se administra por vía intratecal, con una mejora mínima en los resultados (es decir, tiempo hasta la primera solicitud de analgesia, tiempo de inicio del bloqueo sensorial y motor, duración del bloqueo sensorial y motor), como se muestra en una revisión sistemática reciente, de ahí su valor clínico parece limitado. Además, la evidencia respalda los efectos neurotóxicos de la ketamina neuroaxial, particularmente cuando se usan conservantes (79).

### **Magnesio**

El magnesio es un antagonista del receptor de N -metil- d -aspartato y regula la entrada de calcio a las células, lo que produce un efecto analgésico. El magnesio se usa frecuentemente por vía intravenosa. Debido a que el magnesio no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, también se usa por vía neuroaxial. Revisiones sistemáticas han demostrado que la administración epidural de magnesio prolonga el tiempo hasta la primera medicación analgésica de rescate, proporciona una diferencia mínima en las puntuaciones tempranas de dolor en reposo después del uso intratecal y proporciona una reducción del 30% en el uso acumulativo de morfina en las primeras 24 h después de la cirugía, es decir, un promedio de 6 mg menos de uso de morfina en 24 h). Otros resultados relacionados con el dolor agudo no mostraron diferencias. No se observaron efectos secundarios asociados con el magnesio, como hipotensión, bradicardia o sedación. Sin embargo, el efecto analgésico mínimamente observado del magnesio neuroaxial como adyuvante debe contrastarse con un perfil de seguridad que no se ha estudiado adecuadamente. El magnesio neuroaxial tiene un potencial neurotóxico según estudios en animales y algunos informes de casos en los que se administraron dosis supraterapéuticas de magnesio neuroaxial. Hasta la fecha, no se conocen dosis óptimas de magnesio intratecal o epidural, lo que debería llevar a ser aún más cautelosos (80).



## **Midazolam**

El midazolam es una benzodiazepina y es un agonista indirecto de los receptores A del ácido gamma-aminobutírico en la médula espinal. Provoca inhibición neuronal al facilitar la entrada de cloruro a las células. La administración neuroaxial de midazolam como adyuvante de los anestésicos locales parece tener cierto efecto analgésico y también podría reducir las náuseas y los vómitos. Los efectos secundarios más comúnmente descritos del midazolam neuroaxial son la sedación y la hipotensión, aunque son raros cuando se elige la dosis clínicamente efectiva más baja. En estudios con animales, el midazolam neuroaxial se ha asociado con neurotoxicidad, aunque estudios más recientes no han logrado mostrar propiedades neurotóxicas y actualmente se cuestiona la calidad de los estudios en animales que asocian midazolam neuroaxial con neurotoxicidad. El midazolam parece exacerbar las propiedades neurotóxicas de la lidocaína y debido a que todos los anestésicos locales son neurotóxicos, es discutible si el midazolam debe administrarse en combinación con anestésicos locales por vía neuroaxial. Estas características deberían llevar a la vigilancia entre los médicos (81).

## **Neostigmina**

La neostigmina, una sal de amonio cuaternario, es un parasimpaticomimético de acción indirecta. La inhibición de la colinesterasa prolonga y potencia el efecto de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos. La administración intratecal de neostigmina parece prolongar la duración de la analgesia posoperatoria y los bloqueos sensoriales y motores. El aumento significativo del bloqueo motor (de aproximadamente 160 minutos a aproximadamente 220 minutos) combinado con efectos secundarios comunes como náuseas y vómitos ha provocado que no se recomiende el uso de neostigmina intratecal. La adición de neostigmina a la morfina epidural aumenta el tiempo hasta la administración del primer analgésico de rescate, pero el consumo total de



opioides no cambia. La neostigmina neuroaxial tiene múltiples efectos secundarios, que incluyen hipotensión, sedación y, especialmente, náuseas y vómitos. La neostigmina neuroaxial no parece causar neurotoxicidad (82).

### **Nuevos avances en la administración de fármacos neuroaxiales**

Además de los fármacos actualmente aprobados para administración neuroaxial, se ha aprobado una gran cantidad de agentes para otras indicaciones/vías de administración, pero se utilizan de forma no autorizada para inyecciones espinales o epidurales. Con respecto a los anestésicos locales, posibles innovaciones futuras pueden comprender el uso de agentes que hasta ahora no se han utilizado neuroaxialmente a gran escala, como la bupivacaína liposomal, el butamben o la mepivacaína. Además, nuevos bloqueadores de los canales de sodio, como la neosaxitoxina o agentes bloqueadores selectivos de modalidad, podrían ganar interés para la administración neuroaxial en el futuro (83).

En cuanto a los opioides, numerosos agentes que no están aprobados para la administración neuroaxial se han utilizado fuera de etiqueta en la práctica clínica diaria, entre otros la buprenorfina (que también ejerce un efecto anestésico local), tramadol, petidina, metadona o diamorfina. Por cierto, se ha descrito su eficacia, aunque los perfiles de seguridad de estos medicamentos nunca se han investigado en ensayos clínicos más amplios (84).

Más allá de los anestésicos locales, los opioides y los fármacos que se han introducido inicialmente para otras indicaciones o vías de aplicación, hay investigaciones en curso sobre el desarrollo de nuevos agentes neuroaxiales, especialmente para aplicación espinal en el tratamiento del dolor. Esos esfuerzos también comprenden nuevos métodos de acción, como enfoques basados en genes que utilizan vectores virales, plásmidos o ARN de interferencia. Dada la gran necesidad de nuevos agentes con una



eficacia favorable y un buen perfil de seguridad, especialmente en el dolor crónico, es muy deseable el desarrollo de medicamentos no neurotóxicos dirigidos que puedan administrarse por vía espinal y/o epidural, y se deben realizar investigaciones en curso (85).



## CAPÍTULO III

# HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### A. Hipótesis

#### 1. General

La asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia analgésica en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.

#### 2. Específicas

- La asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia, en el control del dolor, en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- La asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia, en el efecto hemodinámico materno, en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- La asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia, en los efectos secundarios, en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- La asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia, en el bienestar del recién nacido, en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para



anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.

- La asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia, en la recuperación materna, en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.

### 3. Estadísticas o de trabajo

#### Hipótesis general

Ho: Eficacia analgésica con asociación bupivacaína y morfina = Eficacia analgésica con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ha: Eficacia analgésica con asociación bupivacaína y morfina > Eficacia analgésica con asociación bupivacaína y fentanilo.

#### Hipótesis específicas

Ho1: Eficacia en control del dolor con asociación bupivacaína y morfina = Eficacia en el control del dolor con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ha1: Eficacia en control del dolor con asociación bupivacaína y morfina > Eficacia en el control del dolor con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ho2: Eficacia en efecto hemodinámico materno con asociación bupivacaína y morfina = Eficacia en efecto hemodinámico materno con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ha2: Eficacia en efecto hemodinámico materno con asociación bupivacaína y morfina > Eficacia en efecto hemodinámico materno con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ho3: Eficacia en efectos secundarios maternos con asociación bupivacaína y morfina = Eficacia en efectos secundarios maternos con asociación bupivacaína y fentanilo.



Ha3: Eficacia en efectos secundarios maternos con asociación bupivacaína y morfina >

Eficacia en efectos secundarios maternos con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ho4: Eficacia en bienestar del recién nacido con asociación bupivacaína y morfina =

Eficacia en bienestar del recién nacido con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ha4: Eficacia en bienestar del recién nacido con asociación bupivacaína y morfina >

Eficacia en bienestar del recién nacido con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ho5: Eficacia en recuperación materna con asociación bupivacaína y morfina = Eficacia

en recuperación materna con asociación bupivacaína y fentanilo.

Ha5: Eficacia en recuperación materna con asociación bupivacaína y morfina > Eficacia

en recuperación materna con asociación bupivacaína y fentanilo.

## **B. Objetivos**

### **1. General**

Determinar la eficacia analgésica de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.

### **2. Específicos**

- Precisar la eficacia, en el control del dolor, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- Identificar la eficacia, en el efecto hemodinámico materno, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.



- Diferenciar la eficacia, en los efectos secundarios maternos, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- Identificar la eficacia, en el bienestar del recién nacido, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- Determinar la eficacia, en la recuperación materna, de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.

### **C. Variables y Operacionalización de variables:**

#### **Variable dependiente:**

- Eficacia: control del dolor, efecto hemodinámico materno, efectos secundarios maternos, bienestar del recién nacido, recuperación materna.

#### **Variable independiente:**

- Anestesia raquídea: asociación bupivacaína y morfina, asociación bupivacaína y fentanilo.

## Operacionalización de variables:

### Variable dependiente: Control del dolor

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Dolor intraoperatorio	Escala análoga visual	0 1 a 3 4 a 6 7 a 10	De intervalo	Cuantitativa
Dolor posoperatorio	Escala análoga visual	0 1 a 3 4 a 6 7 a 10	De intervalo	Cuantitativa

### Variable dependiente: Efectos hemodinámicos maternos

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Presión arterial sistólica	Mm de Hg	Valor numérico	De intervalo	Cuantitativa
Frecuencia cardiaca	Latidos por minuto	Valor numérico	De intervalo	Cuantitativa
Hipotensión arterial	Tipo	Leve: PAS 90 a 100 mm Hg Moderada: <90 mm Hg	Categórica	Cuantitativa
Episodios de hipotensión	Número	0 1 2 3 >3	De intervalo	Cuantitativa
Taquicardia	Presencia	Si: >100 lpm No	Categórica	Cuantitativa
Bradicardia	Presencia	Si: <60 lpm No	Categórica	Cuantitativa

**Variable dependiente: Efectos secundarios maternos**

<b>Variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidad / Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Tipo de variable</b>
Cefalea	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Nauseas	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Vómitos	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Mareos	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Dolor de pecho	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Escalofríos	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Prurito	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa
Globo vesical	Presencia	Si No	Nominal	Cualitativa

**Variable dependiente: Bienestar del recién nacido**

<b>Variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidad / Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Tipo de variable</b>
pH en arteria umbilical	Número	<7.2 ≥7.2	De razón	Cuantitativa
PO <sub>2</sub> en arteria umbilical	Mm Hg	<15 ≥15	De razón	Cuantitativa
PCO <sub>2</sub> en arteria umbilical	Mm Hg	<66 ≥66	De razón	Cuantitativa
HCO <sub>2</sub> en arteria umbilical	Mm Hg	<27 ≥27	De razón	Cuantitativa
Lactato en arteria umbilical	Mmol/L	<4.4 ≥4.4	De razón	Cuantitativa



Apgar	Puntaje	<7 ≥7	De razón	Cuantitativa
-------	---------	----------	----------	--------------

**Variable dependiente: Recuperación materna**

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Sedestacion	Horas	< 12 12 a 24 24 a 48 > 48	De intervalo	Cuantitativa
Deambulaci3n	Horas	< 12 12 a 24 24 a 48 > 48	De intervalo	Cuantitativa

**Variable independiente:**

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Anestesia Raquídea	Asociaci3n	Bupivacaína y morfina Bupivacaína y fentanilo	Nominal	Cualitativa



## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

#### **A. Tipo de investigación:**

El tipo de investigación tendrá un enfoque analítico de cohorte prospectiva. Debido a que se conformará dos cohortes, una cohorte de gestantes sometidas a cesárea con anestesia raquídea a las que se administrará bupivacaína y morfina; y la otra cohorte de gestantes sometidas a cesárea con anestesia raquídea a las que se administrará bupivacaína y fentanilo; ambas cohortes serán seguidas durante todo el procedimiento quirúrgico hasta el día de su alta.

#### **B. Diseño de investigación:**

La investigación será de diseño experimental, correspondiente a un ensayo clínico aleatorizado, ya que la asociación del anestésico será la variable manipulada intencionalmente por la investigadora.

#### **C. Población y Muestra.**

##### **1. Población:**

La población estará constituida por las gestantes sometidas a cesárea con anestesia raquídea en el Hospital Base III EsSalud de Puno en el año 2024; de acuerdo a los registros de estadística se realizan 520 cesáreas en promedio por año, por lo tanto la población estimada para el 2024 será de 520 gestantes programadas para cesárea.

##### **2. Tamaño de muestra:**

El tamaño de muestra será de 222 gestantes, calculado con un nivel de confianza de 95%, un error esperado de 5%, y con una frecuencia de analgesia de 50%. El tamaño de



muestra se calculará con el muestreo para estimación de proporciones con población finita, la fórmula será:

$$n = \frac{Nz^2pq}{(N - 1)E^2 + z^2pq}$$
$$n = \frac{(520) (1.96)^2 (0.5) (0.5)}{(520 - 1) (0.05)^2 + (1.96)^2 (0.5)(0.5)} = 222$$

La muestra será dividida en dos grupos de 111 gestantes cada uno, el grupo A que recibirá bupivacaína y morfina; y el grupo B que recibirá bupivacaína y fentanilo.

### 3. Selección de la muestra:

La selección de la muestra será de tipo probabilístico mediante el muestreo aleatorio sistemático. Se procederá de la siguiente manera:

Se realizará un listado de las 520 gestantes que serán sometidas a cesárea, del 1 al 520.

Se calculará el intervalo de selección (c):

$$c = \frac{N}{n} = \frac{520}{222} = 2.4 \cong 2$$

Se calculará aleatoriamente un número de arranque (r): en generador de números aleatorios de Excel resultó el 2.

La primera gestante que ingresará al estudio será la gestante número 2

Luego en forma consecutiva se sumará el intervalo de selección (2), al número de arranque y a los resultados sucesivos.

Resultando de la siguiente manera  $2+2 = 4$ ;  $4+2 = 6$ ;  $6+2 = 8$ ;... y así sucesivamente hasta completar las 222 gestantes.



La asignación a cada uno de los grupos descritos en el tamaño de muestra será en forma aleatoria de la siguiente manera: tal como se vayan presentando las cesáreas se formarán 22 bloques de 10 gestantes cada uno, al primer bloque se le administrará bupivacaína y morfina, al segundo bloque bupivacaína y fentanilo, al tercer bloque bupivacaína y morfina, y así sucesivamente en forma alternada hasta completar los 22 bloques, de tal manera que habrá 11 bloques que recibirán bupivacaína y morfina y 11 bloques que recibirán bupivacaína y fentanilo. Esta distribución en bloques será preelaborada en un listado que estará disponible para el anestesiólogo de turno.

#### **D. Criterios de selección.**

##### **1. Criterios de inclusión**

- Gestantes que serán sometida a cesárea en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.
- Gestantes mayores de 18 años.
- Gestantes ASA I y II.
- Gestante sin inicio de trabajo de parto.
- Gestantes con embarazo a término.
- Gestante que firma el consentimiento informado.

##### **2. Criterios de exclusión**

- Gestante con diabetes mellitus.
- Gestante con enfermedad cardiaca.
- Gestante con accidente cerebrovascular.
- Gestante en la cual hubo anestesia raquídea fallida.
- Gestante con anticoagulantes.



## **E. Material y Métodos:**

La investigación se llevará a cabo utilizando el método científico inductivo, con el objetivo de inferir los resultados del estudio a todas las mujeres embarazadas que se someterán a cesárea espinal en el Hospital Base III EsSalud Puno.

Procedimiento para la captación de las gestantes:

Reunión Inicial con Médicos Anestesiólogos y Residentes de Anestesiología:

Antes de iniciar el estudio, se realizará una reunión con los médicos de planta y residentes de anestesiología del hospital para presentar y solicitar su participación en el proyecto de investigación.

Enrolamiento de Gestantes:

La captación de gestantes se llevará a cabo en el servicio de obstetricia del hospital durante el año 2024, un día antes de la cesárea. En el momento de la captación, el médico anestesiólogo explicará el estudio a la gestante y obtendrá su firma en el consentimiento informado.

Asignación de Grupos y Tratamiento:

El anestesiólogo asignará a la gestante al bloque correspondiente según un listado preelaborado. En el quirófano, se realizará la atención preoperatoria, permeabilización de vías y monitorización de signos vitales. Si la gestante pertenece al grupo A, recibirá bupivacaína 6.25 miligramos y morfina 1.25 miligramos. Si es del grupo B, recibirá bupivacaína 6.25 miligramos y fentanilo 25 microgramos. Al finalizar la cesárea, la paciente será trasladada a la sala de recuperación.

Seguimiento y Control:



Se realizará un seguimiento desde la preanestesia hasta el final de la cirugía, controlando la hemodinámica materna antes de la anestesia y posteriormente cada 2 minutos en los primeros 10 minutos, luego cada 5 minutos hasta el final de la cirugía. La evaluación del dolor se llevará a cabo intraoperatoriamente y en las horas posoperatorias 2, 4, 8, 12 y 24.

#### Preparación Preanestésica:

La gestante será colocada en posición supina con una almohadilla debajo de la nalga derecha, seguida de la inserción de un catéter venoso periférico y la valoración de la línea de base de la hemodinámica materna. Se administrará oxígeno según sea necesario, y se iniciará la infusión de lactato Ringer.

#### Administración del Anestésico:

La gestante en decúbito lateral izquierdo recibirá asepsia y antisepsia en la región lumbar antes de administrar el anestésico correspondiente al grupo A o B, a nivel de L2-L3 o L3-L4 con aguja raquídea calibre 27. Se aplicará atropina en caso de bradicardia con hipotensión o bradicardia sola.

#### Efectos Secundarios Maternos:

Se realizarán preguntas sobre los síntomas antes y después de la administración de la anestesia, cada 5 minutos durante la cirugía.

#### Bienestar del Recién Nacido:

Se tomará una muestra de sangre de la arteria umbilical del cordón para el análisis del pH y gases en sangre. Se registrarán las puntuaciones de Apgar al minuto 1 y a los 5 minutos.

#### Recuperación materna:



Se entrevistará a la gestante en las horas siguientes a la cesárea hasta el día del alta.

Toda la información será registrada en la historia clínica o el registro de anestesia.

## **F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.**

### **1. Instrumentos:**

Se empleará una ficha de recolección de datos elaborada en base a fichas de otros estudios. La validación de contenido de la ficha se realizará mediante juicio de expertos, y la validación de coherencia interna, se realizará mediante el coeficiente alfa de Cronbach. La fórmula que se aplicará será la siguiente:

Alfa de Cronbach ( $\alpha$ ):

$$\alpha = \frac{k}{k-1} \left( 1 - \frac{\sum_{i=1}^k \sigma_i^2}{\sigma_t^2} \right)$$

Donde:

k: número de items en el instrumento.

$\sigma_i^2$ : variación de la puntuación en el ítem i

$\sigma_t^2$ : variación total de las evaluaciones en el conjunto de ítems

Interpretación:

Si  $\alpha > 0.9$ : consistencia interna excelente

Si  $\alpha \leq 0.8$  y  $< 0.9$ : consistencia interna buena

Si  $\alpha \leq 0.7$  y  $< 0.8$ : consistencia interna aceptable

Si  $\alpha < 0.7$ : consistencia interna insuficiente

### **2. Procedimiento de recolección de datos:**

El plan será sometido a evaluación por parte del comité de residentado médico, buscando su aprobación. Posteriormente, se gestionará la autorización del Director y del



jefe de anestesiología del Hospital Base III EsSalud Puno. En la jornada previa a la cesárea, el anestesiólogo proporcionará información detallada sobre la investigación a la gestante y solicitará su participación como paciente. En caso de obtener una respuesta afirmativa, se procederá a obtener la firma en el consentimiento informado. A continuación, se seguirá el proceso descrito previamente en la metodología. La investigadora llevará a cabo una revisión semanal de las historias clínicas y los informes de anestesiología para garantizar la completitud de la ficha en caso de que falten datos.

### **G. Análisis estadístico de datos.**

En primer lugar, se llevará a cabo una verificación de la calidad de la información consignada en cada ficha. Posteriormente, se procederá a ingresar los datos en una hoja de cálculo elaborada en Excel. El análisis se llevará a cabo con un nivel de confianza del 95% utilizando el software estadístico SPSS en su versión 21. A continuación, se verificará la normalidad en la distribución de las determinaciones de la Escala Visual Analógica (EVA) mediante la aplicación de la prueba de D'Agostino (D), cuya fórmula será:

$$D_{obs} = \frac{\sum X_i - \frac{n+1}{2} \sum X_i}{n \sqrt{X_i^2 - (\sum X_i)^2}}$$

Donde:

$D_{obs}$ : valor de la prueba

$X_i$ : Valores individuales de EVA.

Interpretación:

Si  $D_{obs}$  es mayor que la D de la tabla, entonces las muestras tienen distribución normal.



Para analizar las variables cuantitativas (dolor, efectos hemodinámicos maternos, bienestar del recién nacido y recuperación materna) se utilizará la prueba t de Student, cuya fórmula será:

$$t = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{\sqrt{s^2 \left( \frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}}$$

Donde:

$$s^2 = \frac{\sum(X_A - \bar{X}_A)^2 + \sum(X_B - \bar{X}_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

S: desviación estándar de la variable a analizar.

$\bar{X}_A$ : media de los valores de la variable en el grupo con asociación bupivacaína y morfina

$\bar{X}_B$ : media de los valores de la variable en el grupo con asociación bupivacaína y fentanilo

$X_A$ : valores de la variable en el grupo con asociación bupivacaína y morfina

$X_B$ : valores de la variable en el grupo con asociación bupivacaína y fentanilo

$n_A$ : tamaño de muestra de grupo con asociación bupivacaína y morfina

$n_B$ : tamaño de muestra de grupo con asociación bupivacaína y fentanilo

Interpretación: Si el valor de p es menor a 0.05 entonces la asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia que la asociación bupivacaína y fentanilo.

Para analizar las variables cualitativas (efectos secundarios maternos) se calculará el riesgo relativo (RR), el intervalo de confianza (IC) y el valor de p, de la siguiente manera:



Presencia de efecto secundario materno	Anestesia raquídea		Total
	Asociación bupivacaína y morfina	Asociación bupivacaína y fentanilo	
Si	A	B	A+B
No	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N

Donde:

A: Presencia de efecto secundario materno en el grupo con asociación bupivacaína y morfina.

B: Presencia de efecto secundario materno en el grupo con asociación bupivacaína y fentanilo.

C: Ausencia de efecto secundario materno en el grupo con asociación bupivacaína y morfina.

D: Ausencia de efecto secundario materno en el grupo con asociación bupivacaína y fentanilo.

$$RR = \frac{A}{A + B} \div \frac{C}{C + D}$$

Interpretación:

Si el RR es mayor a 1, el IC no contiene la unidad y el valor de es menor a 0.05, entonces la asociación bupivacaína y morfina tiene mayor eficacia que la asociación bupivacaína y fentanilo.



## **H. Aspectos éticos:**

Se tomarán en cuenta los principios de Helsinki para ensayos clínicos en seres humanos en el desarrollo de este estudio.

En relación al consentimiento informado, todas las gestantes participantes firmarán de manera voluntaria dicho documento antes de su ingreso al estudio. El proceso de consentimiento se llevará a cabo de manera transparente y comprensible, incluyendo información detallada sobre los objetivos del estudio, los posibles riesgos y beneficios asociados, y la libertad de retirarse en cualquier momento sin sufrir consecuencias negativas.

El objetivo principal del estudio es el beneficio de las gestantes, evitando causarles daño innecesario. Se respalda la intervención bajo investigación, que busca comparar la eficacia de las asociaciones de bupivacaína y morfina, y bupivacaína y fentanilo para el control del dolor en la cesárea.

La evaluación ética del estudio será realizada por el comité de ética del Hospital Base III EsSalud Puno, que revisará el diseño del estudio, el consentimiento informado, la protección de las gestantes y el cumplimiento de las normas éticas.

La equidad será un principio fundamental, asegurando que el acceso al estudio y los posibles beneficios de la investigación sean equitativos y justos para todas las gestantes, sin discriminación injusta en la selección de participantes.

Se llevará a cabo un monitoreo continuo de los efectos de las asociaciones de bupivacaína y morfina, y bupivacaína y fentanilo durante todo el procedimiento quirúrgico para garantizar la seguridad y bienestar de las gestantes. En caso de surgir problemas éticos o de seguridad, se tomarán las medidas apropiadas según lo descrito en la metodología del estudio.



Los resultados del estudio, tanto favorable como no favorable, se comunicarán de manera transparente, contribuyendo así al avance del conocimiento médico y científico.

La confidencialidad de la información personal y médica de las gestantes será estrictamente respetada de acuerdo con las leyes y regulaciones vigentes.



## CAPÍTULO V

### CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

#### A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2023	2024		2025	
	DIC	ENE	ENE- DIC	ENE	FEB
1. Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía	X				
2. Elaboración del proyecto	X				
3. Presentación del Proyecto		X			
4. Recolección de datos			X		
5. Procesamiento de datos				X	
6. Elaboración de informe Final				X	
7. Presentación del Informe final					X



## B. Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
Material de escritorio	Varios	---	----	100.00
Asesor estadístico	Consultas	4	300	1200.00
Material de computo	Varios	---	---	200.00
Fotocopiado	Varios	---	---	100.00
Pasajes del investigador	Pasaje	52	10	520.00
Morfina	Unidad	---	---	---
Fentanilo	Unidad	---	---	---
Bupivacaína	Unidad	---	---	---
Atropina	Unidad	---	---	---
Otros medicamentos	Unidad	---	---	---
Insumos para anestesia	Unidad	---	---	---
Pruebas de laboratorio	Unidad	---	---	---
<b>TOTAL</b>				<b>2,120.00</b>

Fuente de financiamiento: Los costos de la morfina, fentanilo, bupivacaína, atropina, otros medicamentos, los insumos para anestesia y las pruebas de laboratorio serán financiados por el SIS; los otros gastos serán autofinanciados por la investigadora.



## CAPÍTULO VI

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keenan L, Noble I. Las tasas de cesárea siguen aumentando, en medio de crecientes desigualdades en el acceso. OMS [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 6]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access>
2. Betran A, Ye J, Moller A, Souza P, Zhang J. Tendencias y proyecciones de las tasas de cesárea: estimaciones globales y regionales. BMJ Glob Health [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 6]. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34130991/#:~:text=Results%3A%20Latest%20available%20data%20\(2010,in%20all%20regions%20since%201990.Jun;6\(6\):e005671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34130991/#:~:text=Results%3A%20Latest%20available%20data%20(2010,in%20all%20regions%20since%201990.Jun;6(6):e005671)
3. France 24. América Latina, la región con la mayor tasa de cesáreas del mundo [Internet]. 2018. [citado 2023 Dic 6]. Disponible en: <https://www.france24.com/es/20181012-america-latina-la-region-con-la-mayor-tasa-de-cesareas-del-mundo>
4. Quezada H, Cajachagua K, Guzmán W, Tarazona C, Carrillo R, Huicho H. Tendencia plana de altas tasas de cesáreas en Perú: un análisis conjunto de 3.376.062 nacimientos del registro nacional de nacimientos, 2012 a 2020. The Lancet [Internet]. 2022 [citado 2023 Dic 6]; 12:100293. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35992298/>
5. Huamán A, Palacios C, Rojas MA, Guerrero C, Huamán A, Palacios C, et al. Factores relacionados a partos por cesárea en el Hospital II EsSalud de Huánuco. Rev Peru



- Investig En Salud [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 6]; 2(1):10-17. Disponible en:  
<https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/208>
6. Quispe S. Principales causas de indicación para cesárea electiva y de emergencia en el Hospital III EsSalud, Juliaca 2018. Tesis de Pregrado. Juliaca: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 6]. Disponible en:  
[file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/T036\\_73088371\\_T%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/T036_73088371_T%20(3).pdf)
7. Prajith K, Mishra G, Ravishankar M, Hemanth Kumar V. Cambios hemodinámicos bajo anestesia espinal después de envoltura elástica o compresión neumática de miembros inferiores en cesárea electiva: un ensayo de control aleatorio. J Anaesthesiol Clin Pharmacol [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 6]; 36(2):244-250. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013042/>
8. Mugabure B. Factores clave que afectan la biodisponibilidad de los opioides sobre la médula espinal en el manejo del dolor agudo. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 6]; 26(6):359-367. Disponible en:  
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1134-80462019000600008](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-80462019000600008)
9. Bujedo B. Biodisponibilidad espinal de opioides en el dolor posoperatorio. Pain Pract [Internet]. 2014 [citado 2023 Dic 6]; 14(4):350-364. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834413/>
10. Hindle A. Opioides intratecales en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo. Continuing Education in Anesthesia Critical Care and Pain [Internet]. 2008 [citado 2023 Dic 6]; 8(3):81-85. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/bjaed/article/8/3/81/293391>
11. Chou R, Gordon D, De Leon O, Rosenberg J, Bickler S, Brennan T, et al. Manejo del dolor posoperatorio: una guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense



- del Dolor, la Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional y Medicina del Dolor y el Comité de Anestesia Regional, el Comité Ejecutivo y el Consejo Administrativo de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos. J Pain [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 6]; 17(2):131–157. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827847/>
12. Sutton CD, Carvalho B. Manejo óptimo del dolor después del parto por cesárea. Anesthesiol Clin [Internet]. 2017 [citado 2024 Dic 6]; 35(1):107–124. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131114/>
13. Sviggum H, Arendt K, Jacob A, Niesen A, Johnson R, Schroeder D, et al. Hidromorfona y morfina intratecal para la analgesia del parto poscesárea: determinación de la DE90 mediante un método de asignación secuencial de monedas sesgadas. Anesth Analg [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 6]; 123(3):691–697. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974022/>
14. Mugabure B, González S, Uría A, Torán L. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. Rev la Soc Esp del Dolor [Internet]. 2012 [citado 2023 Dic 6]; 19(2):72–94. Disponible en:  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84877744553&partnerID=MN8TOARS>
15. Shah O, Bhat K. Comparación de la eficacia y seguridad de la morfina y el fentanilo como adyuvantes de la bupivacaína para proporcionar anestesia operatoria y analgesia posoperatoria en cirugías subumbilicales mediante la técnica epidural espinal combinada. Anesth Essays Res [Internet]. 2017 [citado 2023 Dic 6]; 11(4):913-920. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735488/>



16. Thornton P, Hanumanthaiah D, O'Leary R, Iohom G. Efectos del fentanilo añadido a una mezcla de bupivacaína intratecal y morfina para anestesia espinal en cesárea electiva. *Rom J Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2015 [citado 2023 Dic 7]; 22(2):97-102. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505381/>
17. Khezri M, Nasseh N, Soltanian G. La eficacia analgésica preventiva comparativa de la adición de complejo de vitamina B a la gabapentina versus gabapentina sola en mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia espinal: un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. *Medicina* [Internet]. 2017 [citado 2023 Dic 7]; 96(15):e6545. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403084/>
18. Osorio C, Ortiz G, Valencia J, Arango F. Comparación de mezcla de opioides subaracnoideos para cesárea. Estudio observacional. *Colombian Journal of Anesthesiology* [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 7]; 49(1):e940. Disponible en: <https://www.revcolanest.com.co/index.php/rca/article/download/940/1497>
19. Weigl W, Bierylo A, Wielgus M. Eficacia analgésica del fentanilo intratecal durante el período de mayor demanda analgésica después de una cesárea: un estudio controlado aleatorio. *Medicina* [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 7]; 95(24):e3827. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310958/>
20. Hein A, Gillis C, Jakobsson J. Opioides neuroaxiales como analgesia en el parto, cesárea e histerectomía: una encuesta mediante cuestionario en Suecia. *F1000Research* [Internet]. 2017 [citado 2023 Dic 7]; 6:133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28435667/>
21. Sun L, Guan S, Dou D, Feng Y, Zhang H, An H. Eficacia y seguridad de diferentes dosis de morfina epidural coadministrada con ropivacaína en baja concentración



- después de una cesárea: un estudio de cohorte retrospectivo. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 [citado 2023 Dic 7]; 14:1126174. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118016/>
22. Botea M, Lungeanu D, Petrica A, Sandor M, Huniadi A, Barsac C, et al. Analgesia perioperatoria y satisfacción de las pacientes con anestesia espinal para cesárea: fentanilo versus morfina. *J. Clin. Med* [Internet]. 2023 [citado 2023 Dic 7]; 12(19): 6346. Disponible en:  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37834990/#:~:text=The%20patients%20in%20the%20morphine,4.396%3B%20p%20%3D%200.019\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37834990/#:~:text=The%20patients%20in%20the%20morphine,4.396%3B%20p%20%3D%200.019).)
23. Arroyo F. Efectos del sufentanilo y la morfina junto a bupivacaína hiperbárica en la anestesia espinal para cesárea electiva. Tesis de doctorado. España: Universidad de Cadiz [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 7]. Disponible en:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=284224>
24. Roncancio A. Anestesia subaracnoidea para cesárea con dosis de seis miligramos de bupivacaína pesada más opioides. Estudio retrospectivo. Tesis de especialidad. Colombia: Universidad Nacional de Colombia [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 7]. Disponible en:  
<https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/75558/Anestesia%20subaracnoidea%20para%20ces%3a1rea%20con%20dosis%20de%20seis%20miligramos%20de%20bupivaca%3adna%20pesada%20m%3a1s%20opioides.%20Estudio%20retrospectivo.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
25. Sankalecha S, Jaiswal L. Estudio comparativo de bupivacaína intratecal versus bupivacaína con fentanilo para analgesia posoperatoria en una cesárea electiva en un centro de atención terciaria *Revista MVP de Ciencias Médicas* [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 7]; 7(2):175-181. Disponible en:



- <https://www.mvpjms.org/index.php/mvpjms/article/view/99/140>
26. Singh K, Singh S, Nahakpam S, Samjetsabam L, Waheb Z, Dhanachandra L. Estudio comparativo de bupivacaína con fentanilo vs bupivacaína con fentanilo más morfina en anestesia espinal para cesáreas del segmento inferior. *Revista de Evolución de las Ciencias Médicas y Dentales* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 7]; 7(48):5984. Disponible en:  
<https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA569113332&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=22784748&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7Ebf45b349&aty=open-web-entry>
27. Thornton P, Hanumanthaiiah D, O'Leary R, Iohom G. Efectos del fentanilo añadido a una mezcla de bupivacaína intratecal y morfina para anestesia espinal en cesárea electiva. *Rom J Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2015 [citado 2023 Dic 7]; 22(2):97-102. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505381/>
28. Espinoza C. Efectividad de la Asociación Fentanilo – Bupivacaina comparado con Bupivacaina en Raquianestesia en el Control del Dolor Postoperatorio de Gestantes Cesareadas. Tesis de pregrado. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 7]. Disponible en:  
[https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/7548/REP\\_CYNTHIA.ESPINOZA\\_EFECTIVIDAD.DE.LA.ASOCIACION.FENTANILO.pdf;jsessionid=87FD63D4519EE793EA43AEFDFB57FAB3?sequence=1](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/7548/REP_CYNTHIA.ESPINOZA_EFECTIVIDAD.DE.LA.ASOCIACION.FENTANILO.pdf;jsessionid=87FD63D4519EE793EA43AEFDFB57FAB3?sequence=1)
29. Moscol E. Fentanilo como Coadyuvante en Anestesia Espinal y su Asociación Con Apgar Bajo del Recién Nacido a Término en el Hospital Santa Rosa 2018. Tesis de pregrado. Piura: Universidad César Vallejo [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 7]. Disponible en:



- [https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/40838/Moscol\\_FEA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/40838/Moscol_FEA.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
30. van Zuylen M, Ten Hoop W, Bos E, Hermanides J, Stevens M, Hollmann M. Seguridad de los medicamentos epidurales: una revisión narrativa. Opinión de expertos sobre seguridad de medicamentos [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 7]; 18 (7):591–601. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107108/>
  31. Prabhakar A, Lambert T, Kaye R, Gaignard S, Ragusa J, Wheat S, et al. Adyuvantes en la práctica clínica de la anestesia regional: una revisión exhaustiva. Best Pract Res Clin Anesthesiol [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 7]; 33 (4): 415–423. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31791560/>
  32. Ginosar Y, Davidson E. Plica mediana dorsalis: anestesia epidural unilateral y uso de la técnica del doble catéter epidural bilateral. Anestesiología [Internet]. 2016 [citado 2024 Dic 7]; 125(1):220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797154/>
  33. Boezaart A, Prats A, Nin O, Carrera A, Barberán J, Escobar J, et al. El espacio epidural lumbar posterior: reconstrucción tridimensional de resonancia magnética de alta resolución: espacios epidurales reales y potenciales y su contenido in vivo. Analgésico [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 7]; 20 (9): 1687–1696. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921460/>
  34. Reina M, Lirk P, Puigdellivol A, Mavar M, Prats A. Anatomía del ligamento amarillo lumbar humano para anestesia epidural: revisión de un modelo interactivo basado en resonancia magnética 3D y muestras postmortem. Analgésico anestésico [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 7]; 122(3):903–907. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891398/>



35. Hermanides J, Hollmann M, Stevens M, Lirk P. Epidural fallida: causas y tratamiento. *H. J. Anaesth* [Internet]. 2012 [citado 2023 Dic 7]; 109(2):144-154. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735301/>
36. Asil K, Yaldiz M. Niveles de conus medularis en ecografía en recién nacidos a término: niveles normales y hallazgos dermatológicos. *J Sociedad Coreana de Neurocirugía* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 7]; 61(6):731–736. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396246/>
37. Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lonnqvist P, de Oliveira G, de Leon C, et al. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Anestesia Regional y Terapia del Dolor/Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor sobre anestésicos locales y dosis de adyuvantes en anestesia regional pediátrica. *Reg Anesth Dolor Med* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 7]; 43(2):211–216. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319604/>
38. Yaksh T, Fisher C, Hockman T, Wiese A. Cuestiones actuales y futuras en el desarrollo de agentes espinales para el tratamiento del dolor. *Curr Neurofarmacol* [Internet]. 2017 [citado 2024 Dic 7]; 15(2):232–259. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861470/>
39. Lirk P, Picardi S, Hollmann M. Anestésicos locales: 10 imprescindibles. *Eur J Anesthesiol* [Internet]. 2014 [citado 2023 Dic 8]; 31(11):575–585. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192265/>
40. Hermanns H, Hollmann M, Stevens M, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, et al. Mecanismos moleculares de acción de la lidocaína sistémica en el dolor agudo y crónico: una revisión narrativa. *H. J. Anaesth* [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 8]; 123(3):335–349. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303268/>



41. Hu J, Zhang C, Yan J, Wang R, Wang Y, Xu M. Combinación de sufentanilo y bupivacaína versus bupivacaína sola para la anestesia espinal durante el parto por cesárea: un metanálisis de ensayos aleatorios. *Más uno* [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 8]; 11(3):e0152605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032092/>
42. Gitman M, Barrington M. Toxicidad sistémica de los anestésicos locales: una revisión de informes y registros de casos recientes. *Reg Anesth Dolor Med* [Internet]. 2018 [citado 2024 Dic 8]; 43(2):124-130. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303925/>
43. Bujedo B, Santos S, Azpiazu A. Una revisión de los opioides epidurales e intratecales utilizados en el tratamiento del dolor posoperatorio. *J Gestión de opioides* [Internet]. 2012 [citado 2023 Dic 8]; 8(3):177–192. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22798178/>
44. Berger A, Goldschneider K. El papel de los opioides neuroaxiales en la práctica pediátrica. *Dolor de Clin J* [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 7]; 35(6):497–500. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985395/>
45. Jannuzzi R. Nalbufina para el tratamiento del prurito inducido por opioides: una revisión sistemática de la literatura. *Dolor de Clin J* [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 8]; 32(1):87–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650717/>
46. Koning M, Klimek M, Rijs K, Stolker R, Heesen M. Opioides hidrofílicos intratecales para cirugía abdominal: un metanálisis, metarregresión y análisis secuencial de ensayos. *H. J. Anaesth* [Internet]. 2020 [citado 2024 Dic 8]; 125(3):358–372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660719/>
47. Rose F, Estebe J, Ratajczak M, Wodey E, Chevanne F, Dollo G, et al. Farmacocinética epidural, intratecal y biodisponibilidad intratecal de ropivacaína.



- Analgésico anestésico [Internet]. 2007 [citado 2023 Dic 8]; 105(3):859–867.  
Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717251/>
48. Pope J, Deer T, Amirdelfan K, McRoberts W, Azeem N. La farmacología de los opioides espinales y ziconotida para el tratamiento del dolor no oncológico. *Curr Neurofarmacol* [Internet]. 2017 [citado 2024 Dic 8]; 15(2):206–216. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861471/>
49. Vadhanan P. Actualizaciones recientes en anestesia espinal: una revisión narrativa. *Anesthesiol asiático J* [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 8]; 59(2):41–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951783/>
50. Bachman S, Lundberg J, Herrick M. Evite la analgesia perioperatoria subóptima durante la cirugía mayor mejorando la colocación del catéter epidural torácico y el rendimiento hemodinámico. *Reg Anesth Dolor Med* [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 8]; 46(6):532–534. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653876/>
51. Zeltsman M, Dozier J, Vaghjiani R, Poch A, Eguchi T, Pedoto A, et al. Disminución del uso de analgesia epidural con aumento de la lobectomía mínimamente invasiva: impacto en la morbilidad posoperatoria. *Cáncer de pulmón* [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 8]; 139:68–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743888/>
52. Patel K, Shergill S, Vadivelu N, Rajput K. Analgesia para cirugías oncológicas ginecológicas: una revisión narrativa. *Representante de dolor de cabeza Curr Pain* [Internet]. 2022 [citado 2023 Dic 8]; 26(1):1–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118596/>
53. Yin H, Tong X, Huang H. Punción dural epidural versus analgesia epidural convencional para el trabajo de parto: una revisión sistemática y metanálisis de estudios controlados aleatorios. *J Anesth* [Internet]. 2022 [citado 2023 Dic 8]; 36(3):413–427. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445869/>



54. Kocarev M, Khalid F, Khatoon F, Fernando R. Analgesia neuroaxial del trabajo de parto: una revisión narrativa enfocada de la literatura de 2017. Opinión actual Anesthesiol [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 8]; 31(3):251–257. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543614/>
55. Di Napoli R, Esposito G, Cascella M. Catéter intratecal. Isla del Tesoro: StatPearls [Internet]. 2022 [citado 2024 Dic 8]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747197/>
56. Capozza M, Triarico S, Mastrangelo S, Attina G, Maurizi P, Ruggiero A. Revisión narrativa de la administración intratecal de fármacos (IDD): indicaciones, dispositivos y posibles complicaciones. Ann Transl Med [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 8]; 9(2):186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345828/#CR1>
57. Chalil A, Staudt M, Harland T, Leimer E, Bhullar R, Argoff C. Una revisión de seguridad de los analgésicos intratecales aprobados para el tratamiento del dolor crónico. Opinión de expertos sobre seguridad de medicamentos [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 8]; 20(4):439–451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959012/>
58. Werdehausen R, Fazeli S, Braun S, Hermanns H, Essmann F, Hollmann M, et al. Inducción de apoptosis mediante diferentes anestésicos locales en una línea celular de neuroblastoma. H. J. Anaesth [Internet]. 2009 [citado 2023 Dic 8]; 103(5):711–718. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700777/>
59. Forget de P, Borovac J, Thackeray E, Pace N. Síntomas neurológicos transitorios (SNT) después de la anestesia espinal con lidocaína versus otros anestésicos locales en pacientes quirúrgicos adultos: un metanálisis en red. Sistema de base de datos



- Cochrane Rev [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 8]; 12(12):CD003006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786810/>
60. Yu Z, Geng J, Li Z, Sun Y, Wang S, Masters J, et al. La dexmedetomidina mejora la lesión del nervio ciático inducida por ropivacaína en ratas diabéticas. *H. J. Anaesth* [Internet]. 2019 [citado 2023 Dic 8]; 122(1):141-149. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579393/>
61. Beaussier M, Delbos A, Maurice A, Ecoffey C, Mercadal L. Uso perioperatorio de lidocaína intravenosa. *Drogas* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 8]; 78(12):1229-1246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117019/>
62. Wolfe J. Toxicidad sistémica de anestésicos locales: actualización sobre mecanismos y tratamiento. *Opinión actual Anestesiología* [Internet]. 2011 [citado 2023 Dic 8]; 24(5):561–566. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21841477/>
63. Foster R, Markham A. Levobupivacaína. *Drogas* [Internet]. 2000 [citado 2024 Dic 9]; 59(3):551–579. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10776835/>
64. Casati A. Bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína: ¿son clínicamente diferentes? *Best Pract Res Clin Anestesiología* [Internet]. 2005 [citado 2023 Dic 8]; 19(2):247–268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15966496/>
65. Taylor A, McLeod G. Farmacología básica de los anestésicos locales. *Educación BJA* [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 8]; 20(2):34–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456928/>
66. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. El efecto de la dosis de morfina intratecal en los resultados después del parto por cesárea electiva: un metanálisis. *Analgésico anestésico* [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 8]; 123(1):154–164. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27089000/>



67. Sharawi N, Carvalho B, Habib AS, Blake L, Mhyre J, Sultan P. Una revisión sistemática que evalúa la morfina neuroaxial y la depresión respiratoria asociada a diamorfina después del parto por cesárea. *Analgésico anestésico* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 8]; 127(6):1385-1395. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30004934/>
68. Alam M, Hartrick C. Morfina epidural de liberación prolongada (DepoDur): un fármaco antiguo con un nuevo perfil. *Práctica del dolor* [Internet]. 2005 [citado 2023 Dic 8]; 5(4):349–353. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177768/>
69. O'Reilly V, Lynde G. Determinación de la DE50 y el tiempo hasta la eficacia de la hidromorfona intratecal en pacientes en trabajo de parto utilizando el método de asignación secuencial ascendente y descendente de Dixon. *Anesthesiol BMC* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 8]; 18(1):140. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290794/>
70. McLeod G, Munishankar B, Columb M. ¿La eficacia clínica de la diamorfina epidural depende de la concentración cuando se utiliza como analgesia para el parto? *H. J. Anaesth* [Internet]. 2005 [citado 2023 Dic 8]; 94(2):229–233. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15556964/>
71. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Efecto sinérgico del fentanilo intratecal y bupivacaína en la anestesia espinal para cesárea. *Anesthesiol BMC* [Internet]. 2005 [citado 2023 Dic 8]; 5(1):5. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15904498/>
72. Fournier R, Gamulin Z, Van Gessel E. Depresión respiratoria después de 5 microgramos de sufentanilo intratecal. *Analgésico anestésico* [Internet]. 1998 [citado 2023 Dic 8]; 87(6):1377–1378. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9842831/>



73. Niemi G, Breivik H. La epinefrina mejora notablemente la analgesia epidural torácica producida por una infusión de dosis pequeñas de ropivacaína, fentanilo y epinefrina después de una cirugía mayor: un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego con y sin epinefrina. *Analgesico anestésico* [Internet]. 2002 [citado 2023 Dic 9]; 94(6):1598-1605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12032036/>
74. Niu X, Ding X, Guo T, Chen M, Fu S, Li Q. Efectos de la dexmedetomidina intravenosa e intratecal en la anestesia espinal: un metanálisis. *Neurociencia del SNC Ther* [Internet]. 2013 [citado 2023 Dic 9]; 19(11):897–904. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118775/>
75. Crespo S, Dangelser G, Haller G. Clonidina intratecal como adyuvante para la anestesia neuroaxial durante el parto por cesárea: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorios. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. 2017 [citado 2023 Dic 10]; 32:64–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823524/>
76. Paramasivan A, López M, Foong T, Tan Y, Yap A. Dexmedetomidina intratecal y dolor posoperatorio: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Eur J Dolor* [Internet]. 2020 [citado 2023 Dic 10]; 24(7):1215-1227. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333825/>
77. Tschopp C, Tramer M, Schneider A, Zaarour M, Elia N. Beneficio y daño de agregar epinefrina a un anestésico local para la anestesia neuroaxial y locorregional: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios con análisis secuenciales de ensayos. *Analgesico anestésico* [Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 10]; 127(1):228–239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782398/>
78. Srinivasan B, Karnawat R, Mohammed S, Chaudhary B, Ratnawat A, Kothari S. Comparación de dexametasona caudal e intravenosa como adyuvantes para el



- bloqueo epidural caudal: un ensayo controlado aleatorio doble ciego. *Indio J Anaesth* [Internet]. 2016 [citado 2023 Dic 10]; 60(12):948–954. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003698/>
79. Sohnen S, Dowling O, Shore L. Ketamina intratecal perioperatoria de dosis única como adyuvante de la bupivacaína intratecal: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios en humanos adultos. *J Clin Anesth* [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 10]; 73:10331. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33962333/>
80. Pascual J, Gil S, Alcantarilla C. Magnesio intratecal como adyuvante analgésico para la anestesia espinal: un metanálisis de ensayos aleatorios. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2013 [citado 2023 Dic 10]; 79(6):667–678. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23722295/>
81. Ho K, Ismail H. Uso de midazolam intratecal para mejorar la analgesia perioperatoria: un metanálisis. *Cuidados Intensivos de Anestesia* [Internet]. 2008 [citado 2023 Dic 10]; 36(3):365–373. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18564797/>
82. Lauretti G. La evolución de la neostigmina espinal/epidural en su aplicación clínica: pensamientos después de dos décadas. *Arabia J Anaesth* [Internet]. 2015 [citado 2023 Dic 10]; 9(1):71–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25558203/>
83. Jablonski S, Lirk P. Futuro en anestesia regional y medicina del dolor: la visión farmacológica. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2021 [citado 2023 Dic 10]; 87(3):351–357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432792/>
84. Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh P, et al. Inhibición similar a la de un anestésico local de los canales de Na(+) dependientes de voltaje



mediante el agonista parcial del receptor opioide mu buprenorfina. Anestesiología

[Internet]. 2012 [citado 2023 Dic 10]; 116(6):1335-1346. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22504149/>

85. Lawson E, Wallace MS. Desarrollos actuales en agentes intraespinales para el dolor

oncológico y no oncológico. Representante de dolor de cabeza Curr Pain [Internet].

2010 [citado 2023 Dic 10]; 14(1):8–16. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20425209/>



## CAPÍTULO VII

### ANEXOS.

#### ANEXO 1

Ficha de recolección de datos:

**EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y  
MORFINA EN COMPARACIÓN A LA ASOCIACIÓN BUPIVACAÍNA Y  
FENTANILO PARA ANESTESIA RAQUIDEA EN GESTANTES  
CESAREADAS EN EL HOSPITAL BASE III ESSALUD PUNO EN EL 2024**

Nombre: ..... Historia clínica No. ....

1. Anestesia raquídea:

a) Asociación bupivacaína y morfina ( )

b) Asociación bupivacaína y fentanilo ( )

2. Dolor intraoperatorio:

	Inicio	Mitad	Final
EVA			

3. Dolor posoperatorio:

	Posoperatorio inmediato	2 horas	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
EVA						



4. Hemodinámica materna línea de base y primeros 10 minutos pos anestesia:

Variable	Línea de base	Minutos				
		2	4	6	8	10
PAS (mm de Hg)						
FC (lpm)						
PAS (% de línea de base)						
FC (% de línea de base)						

5. Hemodinámica materna después de los 10 minutos:

Variable	Minutos									
	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
PAS (mm de Hg)										
FC (lpm)										
PAS (% de línea de base)										
FC (% de línea de base)										

6. Efectos secundarios maternos:

- a) Ninguno ( )
- b) Cefalea ( )
- c) Nauseas ( )
- d) Vómitos ( )
- e) Mareos ( )



- f) Dolor de pecho ( )
  - g) Escalofríos ( )
  - h) Prurito ( )
  - i) Globo vesical ( )
  - j) Otra: .....
7. Bienestar del recién nacido:
- a) pH en arteria umbilical: .....
  - b) PO<sub>2</sub> en arteria umbilical: ..... mm de Hg
  - c) PCO<sub>2</sub> en arteria umbilical: ..... mm de Hg
  - d) HCO<sub>2</sub> en arteria umbilical: ..... mm de Hg
  - e) Lactato en arteria umbilical: ..... mmol/L
  - f) Apgar al minuto: .....
  - g) Apgar a los 5 minutos: .....
8. Recuperación materna:
- a) Sedestacion: ..... horas
  - b) Deambulaci3n: ..... horas



## ANEXO 2

### Ficha de validación por juicio de expertos:

#### SOLICITUD

Puno, ..... de ..... del 202...

SOLICITO: Validación de instrumento de investigación.

Dr. ....

Yo LIRIA EDELMIRA CALLATA GARRIDO Residente de la especialidad de Anestesiología de la UNA Puno, me dirijo con todo respeto para manifestarle lo siguiente:

Que siendo necesario contar con la validación de los instrumentos para recolectar información que me permitan verificar las hipótesis propuestas en mi proyecto de investigación titulado “EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ASOCIACION BUPIVACAÍNA Y MORFINA EN COMPARACIÓN A LA ASOCIACION BUPIVACAÍNA Y FENTANILO PARA ANESTESIA RAQUIDEA EN GESTANTES CESAREADAS EN EL HOSPITAL BASE III ESSALUD PUNO EN EL 2024”

Solicito a Ud. tenga a bien validar la ficha de recolección de datos como juez experto en el tema, para ello acompaño los documentos siguientes:

- Formato de validación del instrumento.
- Proyecto de investigación.
- Ficha de recolección de datos.

Le agradezco de antemano por la atención a la presente.

Atentamente,

LIRIA EDELMIRA CALLATA GARRIDO



## FORMATO

Sírvase seleccionar y colocar el puntaje porcentual en los casilleros del formato, e indique si el instrumento es aplicable o no.

Criterios	Deficiente 0 a 30%	Regular 21 a 60%	Bueno 61 a 100%	Observaciones o recomendaciones
Claridad				
Objetividad				
Actualidad				
Suficiencia				
Intencionalidad				
Consistencia				
Coherencia				
Metodología				
Pertinencia				

Promedio de valoración: ..... %

Aplicable ( )

No aplicable ( )

Modificar lo siguiente: .....

Lugar y fecha: .....

Nombre del experto: .....

Especialidad: .....

Firma: .....

No. CMP: .....



## ANEXO 3

### Consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: EFICACIA ANALGÉSICA DE LA ASOCIACION BUPIVACAÍNA Y MORFINA EN COMPARACIÓN A LA ASOCIACION BUPIVACAÍNA Y FENTANILO PARA ANESTESIA RAQUIDEA EN GESTANTES CESAREADAS EN EL HOSPITAL BASE III ESSALUD PUNO EN EL 2024.

Investigadora principal: LIRIA EDELMIRA CALLATA GARRIDO

Hospital Base III EsSalud Puno.

Fecha: .....

Sra. ...., estamos realizando un estudio de investigación en hospital, para determinar la eficacia analgésica de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.

Por lo que le explicaremos en que consiste el estudio de investigación y solicitaremos su participación en forma voluntaria.

El estudio tiene como objetivo determinar la eficacia analgésica de la asociación bupivacaína y morfina en comparación a la asociación bupivacaína y fentanilo para anestesia raquídea en gestantes cesareadas.

Si acepta participar, se le administrará una de las asociaciones de anestesia durante el procedimiento de la cesárea.



Los posibles beneficios pueden incluir el control del dolor, la prevención de alteraciones hemodinámicas en su persona, mejorar el bienestar del recién nacido y la recuperación más pronta de Ud.

Los riesgos potenciales pueden incluir efectos secundarios de la combinación anestésica, que se discutirán con usted en detalle.

Sus datos serán tratados con confidencialidad y se protegerán de acuerdo con las leyes y regulaciones vigentes.

Usted tiene el derecho de hacer preguntas en cualquier momento.

Tiene el derecho de retirar su consentimiento en cualquier momento sin consecuencias negativas.

Se le proporcionará una copia firmada de este formulario de consentimiento.

Puede comunicarse con la investigadora principal o el equipo de investigación en cualquier momento si tiene preguntas o inquietudes.

Al firmar a continuación, usted indica que ha leído y comprendido la información proporcionada y está dispuesto a participar en el estudio.

Puno, ....., de ....., del 202.....

Nombre de la gestante: .....

Firma de la gestante: .....

Nombre de la investigadora: .....

Firma de la investigadora: .....



### AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Livia Edmira Pallata Garrido  
identificado con DNI 44938352 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

Anestesiología

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

"Eficacia Analgésica de la asociación Buprenorfina y  
Morfina en comparación a la asociación Buprenorfina y  
Fentanilo para anestesia quirúrgica en gestantes cesariadas en el  
Hospital Base III EsSalud Puno en el 2024.  
para la obtención de  Grado,  Título Profesional o  Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 13 de enero del 20 24

FIRMA (obligatoria)



Huella



### DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Lina Edelmira Calata Garrido  
identificado con DNI 44958352 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

Anestesiología

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

"Eficacia analgésica de la asociación Bupivacaína y Morfina en comparación a la asociación Bupivacaína y fentanilo para Anestesia Raquídea en gestantes cesareadas en el Hospital Base II ESSalud Puno en el 2024"

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 15 de enero del 2024



FIRMA (obligatoria)



Huella