



“ATROPINA INTRATECAL COMPARADO CON ONDANSETRON INTRAVENOSO, EN LA PROFILAXIS DE NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO (NVPO) EN PACIENTES SOMETIDAS A OPERACIÓN CESÁREA, BAJO ANESTESIA REGIONAL CON MORFINA”

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DR. ROMÁN PUIG ALVARADO

INVESTIGADOR RESPONSABLE
DRA. ROSALBA OLVERA MARTÍNEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZALEZ”

DR. VÍCTOR MANUEL ESQUIVEL RODRÍGUEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZALEZ”

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el servicio de Anestesiología con la colaboración del servicio de Ginecología-Obstetricia (unidad toco quirúrgica), bajo la Dirección de la Dra. Rosalba Olvera Martínez.

ESTE TRABAJO DE TESIS CON NÚMERO DE PROTOCOLO PROT 02-25-2012, PRESENTADO POR EL ALUMNO ROMÁN PUIG ALVARADO, SE PRESENTA EN FORMA CON VISTO BUENO POR EL TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS DRA. ROSALBA OLVERA MARTÍNEZ Y CON FECHA DEL 5 DE AGOSTO 2012 PARA SU IMPRESIÓN FINAL.

**TUTORA PRINCIPAL
DRA. ROSALBA OLVERA MARTÍNEZ**

Autorizaciones

**Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dr. Gilberto Gómez Arrieta
Jefe de la División de Anestesiología
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dr. Gilberto Gómez Arrieta
Profesor Titular del Curso de Anestesiología
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dra. Rosalba Olvera Martínez
Médico Adscrito Al Servicio De Anestesiología
Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez”**

“ATROPINA INTRATECAL COMPARADO CON ONDANSETRON INTRAVENOSO, EN LA PROFILAXIS DE NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO (NVPO) EN PACIENTES SOMETIDAS A OPERACIÓN CESÁREA, BAJO ANESTESIA REGIONAL CON MORFINA”

Colaboradores:

Nombre: Dr. Víctor Manuel Esquivel Rodríguez

Firma: _____

Nombre: Dra. Mitzi Lorena López González

Firma: _____

AGRADECIMIENTOS

A mi amada e incondicional esposa Verónica y mis hijas Arantxa y Diana Andrea, por que me impulsaron toda vez que sentir caer, por que siempre encontré un “animó tú puedes”, por que confiaron en mi, por que sufrieron a mi lado mis caídas, mis enojos, mi estrés, mis desesperaciones, y no permitieron que muriera la esperanza y olvidara mi fe en Dios que siempre estuvo ahí, bendiciendo mis actos y en caminando mis pasos.

A ti Mamá por que me diste la mejor educación que puede recibir un hijo, con principios, amor y respeto, por ser un ejemplo a seguir, por tener siempre sabias y exactas palabras. A ti Papá que sé que nos cuidas y envías bendiciones.

Mis hermanas y hermanos que a pesar de nuestra distancia, siempre veían en mi a un triunfador, y siempre tenían una frase optimista para mí.

A todos los que voluntaria e involuntariamente contribuyeron a mi formación académica, a los pacientes que siempre depositaron en mi su confianza y su vida.

GRACIAS a ustedes que formaron un soporte fundamental para que pudiera seguir adelante y culminara este, mi sueño, que comparto con ustedes por que los quiero.

Y no hay R1 que dure cien años, ni hay consciencia que permita tanto maltrato.

Por una residencia digna y el respeto humano, por fin termino este calvario.

Lo logramos amiga y no hubo necesidad de perder el estilo ni los buenos principios de casa.

INDICE

Glosario	IV
Relación de figuras y tablas	V
Resumen	VI
Abstract	VII
1. Introducción.....	12
2. Antecedentes	13
3. Justificación.....	22
4. Hipótesis.....	23
5. Objetivo	23
6. Material y Métodos	23
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados	27
8. Discusión.....	33
9. Conclusiones.....	34
10. Perspectivas.....	34
11. Bibliografía	35
12. Anexos	36
12.1. Anexo No. 1	37
12.2. Anexo No. 2	55

GLOSARIO

Definiciones de las abreviaturas y palabras claves del trabajo para su comprensión

AIT: Atropina Intratecal

AL: Anestésico Local

ASA: Clasificación de estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (por sus siglas en inglés ASA: American Society of Anesthesiologists)

Se clasifica en:

I: paciente sano.

II: paciente con enfermedad sistémica leve, controlada, y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

III: paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.

IV: paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.

V: enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera se mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

IMC: Índice de Masa Corporal expresado en kg/m²

NNT: "Number Needed to Treat",

NVIO: Náusea y Vómito Intraoperatorio

NVPO: Náusea y Vómito Posoperatorio

ZQG: Zona de Quimiorreceptores Gatillo

DE: Desviación estándar.

d2: valor mínimo de la diferencia que se desea detectar. En este caso al menos detectar una diferencia de 2 puntos.

FC: Frecuencia cardíaca.

FDA: Food and Drug Administration.

IV: vía intravenosa.

mg: miligramos.

mg/kg: miligramos por kilogramo.

ml/hr: mililitros por hora.

mmHg: milímetros de mercurio.

N: número de sujetos necesarios en cada uno de los grupo

SDG: semanas de gestación

S.N.C: Sistema nervioso central.

TA: Tensión arterial.

̄x: media.

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para sufrir NVPO.....	18
Tabla 2. Modelo Apfel para Estratificación del riesgo de NVPO.....	19
Tabla 3. Características de los Grupos, Media y desviación Estandar.....	29
Tabla 4 IMC por Grupos	30
Tabla 5. Variables Hemodinamicas.....	31
Grafica 1. Rangos de Edades.....	29
Grafica 2. Distribución por Edades.....	30
Grafica 3. IMC por Grupos.....	30
Grafica 4. PAM Variables Hemodinamicas.....	32
Grafica 5. Fc Variables Hemodinamicas.....	32
Grafica 6. Fc Grupo A.....	33
Grafica 7. Presencia de Náusea.....	33
Grafica 8. Presencia de Vómito	34

RESUMEN

La náusea y vómito postoperatorio (NVPO) son una complicación frecuente en pacientes sometidos a procedimientos anestésicos, siendo una complicación temida tanto por pacientes como por el equipo quirúrgico, su frecuencia alcanza valores tan altos como el 20 y 50% lo cual ha propiciado que se le llame “el pequeño gran problema”.(4,5,6) Las constituyen una complicación frecuente de la cirugía, la anestesia y analgesia con opioides. La incidencia de náusea y vómito postoperatorio en la población general se estima constante en los últimos años alrededor de un 20-30%, pudiendo llegar hasta un 80% en pacientes de alto riesgo.(7) La NVPO es un efecto adverso común de la morfina administrada intratecal, especialmente después de una operación Cesárea. En este estudio se realizó una prueba piloto de manera experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal, para comprobar la eficacia del uso de Atropina vía intratecal comparado contra el uso de Ondansetron intravenoso para la prevención de náusea y vómito posoperatorio después de una operación cesárea.

Método: embarazadas a término con un estado físico clasificado en un ASA I-II, programadas para operación cesárea y que consientan anestesia espinal, fueron incluidas. Ellas recibieron una dosis espinal de bupivacaina hiperbarica al 0.5% 8mg, morfina 200 mcg y una de las siguientes; Atropina 100mcg espinal u Ondansetron 4 mg, 15 minutos antes de terminar la operación cesárea. Nosotros evaluamos la incidencia y severidad de NVPO.

Resultados. Seguimos a 24 pacientes, en dos grupos de 12 pacientes. La incidencia de NVPO fue en los dos grupos de 7.69% ($P < 1.000$). La reducción del riesgo relativo de NVPO fue igual en los dos grupos.

Conclusiones: Atropina intratecal es tan efectiva como Ondansetron intravenoso en la prevención de NVPO después de operación cesárea.

Palabras Claves: Anestesia, Analgesia-Obstetrica, opioides-Morfina, Técnica Anestésica, subaracnoidea, Sistema Nervioso Parasimpático, Atropina, Ondansetron, Náusea y Vómito-Antiemético

ABSTRACT

Postoperative nausea and vomiting (PONV) are a frequent complication in patients undergoing anesthetics being a feared complication for both patient and surgical team, its frequency reaches as high as 20 and 50%, which has led to call him "the little big problem." (4,5,6) The are a frequent complication of surgery, anesthesia and analgesia with opioids. The incidence of postoperative nausea and vomiting in the general population is constant in recent years around 20-30%, although up to 80% in patients at high risk. (7) The PONV is a common adverse effect of the intrathecally administered morphine, especially after a Cesarean section. In this study we conducted a pilot test of an experimental, comparative, prospective and longitudinal to test the efficacy of intrathecal atropine compared against the use of intravenous ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting after cesarean section.

Method: pregnant women at term with a physical state classified as ASA I-II, scheduled for cesarean section and who consent to spinal anesthesia, were included. They received a dose spinal hyperbaric bupivacaine 0.5% 8 mg, 200 mcg morphine and one of the following; 100mcg Atropine intrathecally spinal or Ondansetron 4 mg intravenously, 15 minutes before the end of cesarean section. We evaluated the incidence and severity of PONV.

Results. We followed 24 patients in two groups of 12 patients. The incidence of PONV in both groups was 7.69% (P <1.000) The relative risk reduction of PONV was similar in both groups.

Conclusions: Intrathecal Atropine is as effective as intravenous Ondansetron for PONV after a cesarean section.

Keywords: Anesthesia, Analgesia, Obstetrics, opioids, morphine, anesthetic technique, subarachnoid parasympathetic nervous system, Atropine, Ondansetron, Nausea and Vomiting-Antiemetic

1. INTRODUCCION

Desde tiempos inmemoriales el vómito se ha considerado como un acto terapéutico, ya mencionado por Plinio en "Historia Naturalis" y por Galeno en "De Facultae Naturalis".(1) Se considera un acto protector del organismo sin embargo es un acto desagradable para el paciente mismo que ha llevado a múltiples estudios; que a pesar de las continuas investigaciones y el desarrollo de nuevas drogas y técnicas, la náusea y vómito posoperatorio (NVPO) aun son frecuentes y contribuyen en el incremento de los costos hospitalarios, retardo en el alta hospitalaria así mismo en la insatisfacción de los pacientes. Siendo una complicación temida tanto por pacientes como por el equipo quirúrgico, su frecuencia alcanza valores tan altos como el 20 y 50% lo cual ha propiciado que se le llame "el pequeño gran problema". Las Constituyen una complicación frecuente de la cirugía, la anestesia y analgesia con opioides. La incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en la población general se estima constante en los últimos años alrededor de un 20-30%, pudiendo llegar hasta un 80% en pacientes de alto riesgo. Están descritos una gran variedad de factores de riesgo: dependientes del paciente, de la técnica anestésica o de la cirugía. Se puede no obstante estratificar este riesgo considerando sólo 4 factores: ser mujer, no fumador, tener historia previa de cinetosis o emesis postoperatoria, y usar opioides para analgesia postoperatoria. Como se describió anteriormente el uso de opiodes es un factor de riesgo para NVPO, dentro de los cuatro efectos secundarios clásicos de los opiodes están el prurito, náusea y vómito, retención urinaria, y depresión respiratoria. Los efectos secundarios de opiodes intratecal y espinal son causados por la presencia de la droga en el líquido cefalorraquídeo y la sangre. De los efectos secundarios de los opiodes, la náusea y el vómito tienen una incidencia aproximada del 30% tras la administración intratecal y epidural. La incidencia puede o no puede estar en relación a la dosis de opioide administrado y puede ser mayor cuando se utiliza morfina intratecal. La náusea y el vómito pueden ser el resultado de la migración cefálica de la droga en el líquido cefalorraquídeo y la subsecuente interacción con receptores opiodes localizados en el área postrema. La sensibilización del sistema vestibular del movimiento y la disminución del vaciado gástrico producido por los opiodes, pueden también jugar un rol en la náusea y vómito inducido por opioide intratecal y epidural. (8)

El vómito es un proceso complejo de tres componentes que conforman el reflejo emético: 1) los estímulos iniciadores, 2) la interpretación de dichos estímulos por un centro integrador y 3) la respuesta motora que concluye con la expulsión del contenido gastrointestinal.(5,7)

El proceso fisiopatológico de la emesis se realiza en el centro del vómito, ubicado en la formación reticular lateral de la médula oblonga. Estímulos centrales y periféricos pueden afectar directamente al centro del vómito o indirectamente a través de la zona de quimiorreceptores gatillo (ZQG). Hay estímulos periféricos provenientes de la faringe, tracto gastrointestinal, mediastino, pelvis renal, peritoneo y genitales, y estímulos centrales desde la corteza cerebral, ZQG, núcleos del tallo cerebral, aparato vestibular del oído interno y del centro visual.

Aún persiste entre pacientes y cirujanos la creencia de que las NVPO, son debidos a la anestesia, ésta surge con la historia de los primeros anestésicos inhalatorios, cuando el éter era la principal causa de las «arcadas» y los vómitos, que habitualmente sucedían a las intervenciones quirúrgicas, ahora se conoce que es multifactorial.

Su etiología es multifactorial, del 20 al 30% de los pacientes que cursan con NVPO, no obstante la incidencia reportada en la literatura, varía desde un 4 al 92%, de acuerdo a la combinación de factores de riesgo emético.(7)

Esta naturaleza multifactorial del vómito hace necesario un abordaje combinado para su prevención y tratamiento. Los métodos farmacológicos para la prevención y el tratamiento de la NVPO son parcialmente efectivos y tienen un riesgo potencial de reacciones adversas. Los fármacos más recomendados para la prevención de la NVPO son los antagonistas del receptor 5-HT₃ de la serotonina (**Ondansetrón** y derivados), esteroides (Dexametasona) y butirofenonas (Droperidol, Haloperidol). Otros fármacos utilizados incluyen benzamidas (Metoclopramida), anticolinérgicos (**Atropina**), fenotiazinas (Prometazina) y antihistamínicos (Hidroxicina, Difenhidramina). Algunas técnicas no farmacológicas como la acupuntura, electroacupuntura, estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y acupresión, también se han utilizado en la prevención de la NVPO con efectividad demostrada en adultos pero con un efecto limitado en niños.(6)

Los factores de riesgo para sufrir NVPO se han clasificado comúnmente en tres grupos: relacionados con el propio paciente, con la técnica anestésica o con la intervención quirúrgica(6,7), lo que nos obliga a contar con un arsenal farmacológico no solo efectivo sino accesible, ante estas complicaciones de náusea y vómito postoperatorio, que nos llevan a tratar nuevas alternativas que sean efectivas como los actuales aunque con características especiales respecto a su accesibilidad y manejo.

2. ANTECEDENTES

Una mujer gestante con un embarazo a término considérese 38-41 semanas de gestación, habitualmente se esperaría la resolución del mismo vía vaginal mediante un mecanismo efectivo de trabajo de parto, sin embargo no siempre este fenómeno suele ser tan efectivo e incluso puede no presentarse, de tal forma que la resolución del embarazo debe llevarse de manera asistida o mejor dicho vía quirúrgica mediante una operación Cesárea. La cesárea operación con la que se solucionan la gran mayoría de los problemas obstétricos tiene un origen que se remonta en el tiempo hasta los albores de la medicina y aunque existe algún acuerdo respecto a la definición de la operación, el origen del nombre es todavía incierto. En el libro de Skinner sobre el origen de los términos médicos, se incluye la siguiente afirmación: "Se ha dicho que Julio César nació de esta manera, de aquí el nombre de Operación Cesárea" (57). Plinio el Viejo en su Historia Natural al referirse al primero de los Césares refiere que lleva su nombre por el útero escindido de su madre y hace derivar el nombre de de cesárea de la palabra caesus que quiere decir cortado.(1)

La palabra Cesárea viene del latín "Caedere" (cortar) y en Roma se llamaban "Caesones" a los nacidos por cesárea.

Son múltiples las causas por las cuales se programa o se indica a una mujer operación cesárea, llamase programada o de urgencia, en ningún momento deja de ser un evento quirúrgico que puede atentar contra la vida de la madre y/o el producto, por ello es de suma importancia considerar ante esta situación los cambios fisiológicos de una mujer embarazada, dentro los cuales cabe destacar el aumento del volumen sanguíneo al final del embarazo, el retardo en el vaciamiento gástrico dependiente de deficiencia hormonal y de manera mecánica por la compresión directa del útero grávido sobre el tubo digestivo, sin dejar a un lado el contexto en el que se desenvuelve este periodo de preparación e incluso de la indicación de la operación cesárea, donde juega un papel importante el estado anímico de la paciente considerando su entorno psicosocial y sus sentimientos ante este evento, que la pueden tener angustiada, nerviosa, con miedo e incluso con la sensación de muerte.(2)

Considerando estos fenómenos en los que se ve inmersa la embarazada, para los anestesiólogos es de suma importancia elegir con precisión la técnica anestesia considerando lo anterior y en todo momento el bienestar del binomio.

Aun cuando la resolución del embarazo pareciera ser el fin de los problemas, debemos tener en cuenta que los eventos anestésicos quirúrgicos conllevan a complicaciones y dentro de ellas la náusea y el vómito son algunos, ya sea durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato.

Si consideramos que existe una alta incidencia de náusea y vómito intraoperatorio (NVIO) en cesárea, llegando según algunos reportes hasta un 81%. También se han estudiado sus

repercusiones sobre la comodidad de la madre y del equipo quirúrgico, además de los riesgos que pudieren conllevar. (3)

Existen varios mecanismos implicados en el desarrollo de NVIO durante la anestesia regional, siendo en la cesárea uno ellos la manipulación peritoneal con o sin exteriorización uterina, asociada o no a dolor visceral profundo, a pesar de un adecuado nivel sensitivo logrado con la anestesia. Estos eventos pueden y son factores de riesgo para que nuestra paciente curse con náusea y vómito postoperatorio (NVPO). (3) Por tal razón la prevención de esta complicación es funda mental desde el período preanestésico.

En pacientes de alto riesgo la incidencia de NVPO puede alcanzar el 70%. Esta complicación es considerada como un suceso displacentero, habitualmente autolimitado, con poca morbilidad tardía, es una causa importante de aumento del tiempo de estancia en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) y de disminución en la satisfacción de los pacientes. También produce algunas complicaciones más graves derivadas del aumento de tensión de las suturas quirúrgicas durante el episodio emético, aumentando el sangrado postoperatorio y la dehiscencia de suturas.(4) Además aumenta el riesgo de aspiración pulmonar, es causa de deshidratación y desequilibrios hídricos y electrolíticos, aumenta la presión intraocular e intracraneana, produce fatiga y estrés. (4,5)

Desde tiempos inmemoriales el vómito se ha considerado como un acto terapéutico, ya mencionado por Plinio en "Historia Naturalis" y por Galeno en "De Facultae Naturalis". Se considera un acto protector del organismo sin embargo es un acto desagradable para el paciente mismo que ha llevado a múltiples estudios; que a pesar de las continuas investigaciones y el desarrollo de nuevas drogas y técnicas, la náusea y vómito posoperatorio (NVPO) aun son frecuentes y contribuyen en el incremento de los costos hospitalarios, retardo en el alta hospitalaria, condiciona readmisiones inesperadas, llevando esto a la insatisfacción del paciente.(5,6)

La náusea y vómito postoperatorio (NVPO) son una complicación frecuente en pacientes sometidos a procedimientos anestésicos, siendo una complicación temida tanto por pacientes como por el equipo quirúrgico, su frecuencia alcanza valores tan altos como el 20 y 50% lo cual ha propiciado que se le llame "el pequeño gran problema".(4,5,6) Las constituyen una complicación frecuente de la cirugía, la anestesia y analgesia con opioides. La incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en la población general se estima constante en los últimos años alrededor de un 20-30%, pudiendo llegar hasta un 80% en pacientes de alto riesgo.(7)

El vómito es un proceso complejo de tres componentes que conforman el reflejo emético: 1) los estímulos iniciadores, 2) la interpretación de dichos estímulos por un centro integrador y 3) la respuesta motora que concluye con la expulsión del contenido gastrointestinal.(5,7)

El proceso fisiopatológico de la emesis se realiza en el centro del vómito, ubicado en la formación reticular lateral de la médula oblonga. Este centro está estrechamente relacionado con el núcleo del tracto solitario y el área postrema. Dentro de esta última se encuentra la zona de quimiorreceptores gatillo (ZQG). Estímulos centrales y periféricos pueden afectar directamente al centro del vómito o indirectamente a través de la ZQG. Hay estímulos periféricos provenientes de la faringe, tracto gastrointestinal, mediastino, pelvis renal, peritoneo y genitales, y estímulos centrales desde la corteza cerebral, ZQG, núcleos del tallo cerebral, aparato vestibular del oído interno y del centro visual. La ZQG recibe estímulos químicos a través del flujo sanguíneo del área postrema. El área postrema pertenece al grupo de los órganos circunventriculares que se caracterizan por tener una barrera hematoencefálica incompetente. En la ZQG y en el núcleo del tracto solitario se encuentran una gran variedad de receptores para el vómito. La ZQG es rica en receptores de Dopamina tipo 2 (D2), receptores opioides y receptores 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3). El núcleo del tracto solitario tiene una gran cantidad de receptores para encefalina, histamina y acetilcolina. Estos receptores, al ser estimulados, reenvían la señal al centro del vómito, donde se genera la respuesta eferente que es conducida a través de los nervios frénico, vago, y espinales hacia la musculatura abdominal, para producir el reflejo del vómito.(5,7)

Aún persiste entre pacientes y cirujanos la creencia de que las NVPO, son debidos a la anestesia, ésta surge con la historia de los primeros anestésicos inhalatorios, cuando el éter era la principal causa de las «arcadas» y los vómitos, que habitualmente sucedían a las intervenciones quirúrgicas, ahora se conoce que es multifactorial.

Su etiología es multifactorial, del 20 al 30% de los pacientes que cursan con NVPO, no obstante la incidencia reportada en la literatura, varía desde un 4 al 92%, de acuerdo a la combinación de factores de riesgo emético.(7)

Los factores de riesgo para sufrir NVPO se han clasificado comúnmente en tres grupos: relacionados con el propio paciente, con la técnica anestésica o con la intervención quirúrgica (ver Tabla 1).(6,7)

Factores de riesgo dependientes del paciente: El sexo femenino se considera un predictor de riesgo

Independiente, se estima que las mujeres tienen 3 veces más riesgo de sufrir NVPO que los hombres. El tabaquismo parece tener una influencia protectora, sin un mecanismo fisiopatológico claro, se estima que los no fumadores tienen 2 veces más riesgo de sufrir NVPO que los fumadores. El tercer factor de riesgo dependiente del paciente es la predisposición personal a sufrir náuseas y/o vómitos, considerándose de mayor riesgo aquellos pacientes con historia previa de NVPO o de cinetosis.(6)

Factores de riesgo relacionados con la técnica anestésica

La técnica anestésica empleada durante la intervención quirúrgica adquiere gran importancia en relación a la posterior aparición de NVPO. Pese a la incidencia de vómitos asociados a los cuadros de predominio vagal tras la anestesia espinal, es posible afirmar que, de forma global, hay una menor incidencia de NVPO cuando se emplean técnicas de anestesia regional en comparación con la anestesia general.

Factores de riesgo relacionados con la intervención quirúrgica: La incidencia de NVPO varía según el tipo, la localización y la duración de la cirugía. Las cirugías consideradas comúnmente más emetógenas son: cirugía maxilofacial, ginecológica, ortopédica, otorrinolaringológica, oftalmológica, neurocirugía y cirugía general abdominal. Existe controversia a la hora de considerar el tipo de cirugía como factor de riesgo independiente para la aparición de NVPO.

Las diferencias observadas tendrían que buscarse posiblemente en las diferentes características que presentan los pacientes o las técnicas anestésicas empleadas en cada tipo de cirugía. Sí se ha relacionado en cambio el tiempo quirúrgico con la mayor o menor aparición de NVPO. Se estima que cada 30 minutos de incremento del tiempo quirúrgico aumenta el riesgo de NVPO en un 60%, por lo que un riesgo basal del 10% aumentaría al 16% pasado 30 minutos.(6)

Factores relacionados con el paciente Sexo femenino (IA) No fumador (IVA) Historia previa de NVPO/ cinetosis (IVA)
Factores relacionados con la anestesia Uso de anestésicos volátiles durante 0-2 h (IA) Óxido Nitroso (IIA) Uso de opioides en el intraoperatorio (IIA) y postoperatorio (IVA)
Factores relacionados con la cirugía Duración de la cirugía: cada 30 minutos de incremento de tiempo quirúrgico aumenta el riesgo para NVPO en un 60%, por lo que un riesgo basal del 10% aumenta al 16% pasados 30 minutos (IVA) Tipo de cirugía: maxilofacial, otorrinolaringológica, neurocirugía, ginecológica (mama), oftalmológica (cirugía del estrabismo), cirugía digestiva (laparoscopia, laparotomía)(IVB)
Nivel de evidencia científico según el diseño del estudio - I Ensayo clínico aleatorizado, n>100 por grupo - II Revisión sistemática - III Ensayo clínico aleatorizado, n<100 por grupo - IV Ensayo clínico no aleatorizado, o caso-clínico - V Opinión de expertos
Fuerza de la recomendación según la opinión de expertos - A Buena evidencia para apoyar la recomendación - B Suficiente evidencia para apoyar la recomendación - C Insuficiente evidencia para apoyar la recomendación

Tabla 1. Factores de riesgo para sufrir NVPO

Las recomendaciones generales establecidas actualmente para el manejo de las NVPO son:

- Estratificación del riesgo de sufrir NVPO.
- Reducción de los factores de riesgo basal para sufrir NVPO.

- Realizar profilaxis sólo en pacientes de alto riesgo para NVPO y considerarla en pacientes de moderado riesgo.
- Conocer la conducta terapéutica a seguir en pacientes con NVPO que no han recibido profilaxis o en los que ésta no ha sido efectiva

Para ello se han propuesto diferentes modelos de predicción, pero en diversos estudios comparativos se ha demostrado que el modelo simplificado descrito por Apfel es uno de los más adecuados por su sencillez de manejo y su capacidad predictiva.

El modelo descrito por Apfel valora 4 factores predictores de riesgo: sexo femenino, ser o no fumador, tener historia previa de NVPO y/o de cinetosis, y empleo de opioides en el postoperatorio. El riesgo basal se estima en un 10%, y según la suma de factores de riesgo aumenta a 20, 40, 60 y 80% con 1, 2, 3 o los 4 predictores de riesgo (Tabla 2). En base a la presencia o no de alguno de los factores, se clasifica a los pacientes en riesgo bajo de NVPO (tener ninguno o 1 predictor de riesgo, 10-20%), riesgo moderado (tener 2 predictores de riesgo, 40%) y riesgo alto (tener 3 ó 4 predictores de riesgo, 60-80%). (6)

Modelo Apfel para estratificación del riesgo de NVPO

Factores de riesgo	Puntuación	Riesgo
Mujer	1	Basal: 10%
No fumador	1	1 punto: 20%
Historia previa de NVPO y/o cinetosis	1	2 puntos: 40%
Uso de opioides postoperatorios	1	3 puntos: 60%
		4 puntos: 80%
Riesgo bajo (0-1 punto, 10-20%); moderado (2 puntos, 40%); alto (3-4 puntos, 60-80%).		

Tabla 2. Modelo Apfel para Estratificación del riesgo de NVPO

Con esto podemos considerar que nuestra paciente embarazada programada para operación cesárea cuenta con un riesgo moderado equivalente a un 40% de riesgo de cursar con NVPO (un punto por ser mujer, otro por no fumar), aunado al tiempo quirúrgico que podría ir desde 45 minutos hasta 1 hora 30 minutos. Sin contar los factores dependientes de su estado fisiológico al tener un retardo en el vaciamiento gástrico, el efecto secundario que muestran los anestésicos administrados para la anestesia regional que se le ofrece para que sea efectuada la cirugía, y en particular el uso de opioide intratecal, ya que este es el fármaco que brindará la analgesia posoperatoria efectiva a la paciente. Dentro de la variedad de opioides contamos con tres autorizados por la FDA, Morfina, Fentanilo y Zufentanilo. Usar opioides perioperatorios predispone a la presencia de NVPO, ya que estos facilitan el reflejo del vómito por estimulación directa de la ZGQ, liberando serotonina de las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, así como retraso en el vaciamiento gástrico, al disminuir la motilidad gástrica y aumentar el tono del músculo liso en el antro y el duodeno.(7,8)

Como se describió anteriormente el uso de opioides es un factor de riesgo para NVPO, dentro de los cuatro efectos secundarios clásicos de los opioides están el prurito, náusea y vómito, retención

urinaria, y depresión respiratoria. En 1970 se descubrió la alta especificidad de receptores opiodes en el sistema nervioso central, y particularmente en la medula espinal, creando grandes expectativas este hallazgo. En 1973 los receptores opiodes fueron localizados en el cerebro de mamíferos, y en 1976 se encontró receptores en la medula espinal de primates, en este mismo año Yaksh y Rudy fueron los primeros en demostrar la efectividad de opiodes intratecales en la abolición experimental del dolor en un modelo animal.(9)

En 1979, primeros reportes en la literatura del uso de Morfina intratecal y epidural en humanos (10), para 1980 se dio un incremento universal en la aplicación de esta técnica, y con ello se dio una amplia variedad de efectos secundarios clínicos nociceptivos, sin embargo la anestesia espinal se volvió muy popular y efectiva en el tratamiento de diversos estados del dolor.(9,11)

Los efectos secundarios de opiodes intratecal y espinal son causados por la presencia de la droga en el líquido cefalorraquídeo y la sangre. Cuando se administra intratecal o epidural Morfina, exhibe una lenta presentación y larga duración de antinocicepción y una alta incidencia de efectos secundarios. La administración intratecal de opiodes, produce inmediatamente una alta concentración dosis de pendiente en el líquido cefalorraquídeo. La reabsorción vascular de opiodes seguida de la administración intratecal ocurre en algún grado, pero es clínicamente irrelevante. La Morfina penetra en la medula espinal lentamente permitiendo que gran cantidad del medicamento ascienda de manera cefálica en el líquido cefalorraquídeo, el líquido cefalorraquídeo asciende en dirección cefálica de la región lumbar, para llegar a la cisterna magna en una a dos horas y al cuarto ventrículo y al lateral en tres a seis horas. (9,12)

Por su alta lipofilidad los opiodes son removidos rápidamente por el líquido cefalorraquídeo, secundario a la reabsorción vascular y la penetración en la medula espinal. En contraste la Morfina persiste en el líquido cefalorraquídeo por periodos prolongados y puede depender de la reabsorción a través de las granulaciones aracnoideas para la eliminación.

De los efectos secundarios de los opiodes, la náusea y el vómito tienen una incidencia aproximada del 30% tras la administración intratecal y epidural. Aunque el mecanismo subyacente no está relacionado con la absorción sistémica del medicamento, la incidencia de náusea y vómito después de un opiáceo intravenosa es la misma. La náusea usualmente se presenta cuatro horas después de la inyección y el vómito poco después. La incidencia puede o no puede estar en relación a la dosis de opioide administrado y puede ser mayor cuando se utiliza Morfina intratecal.

La náusea y el vómito pueden ser el resultado de la migración cefálica de la droga en el líquido cefalorraquídeo y la subsecuente interacción con receptores opiodes localizados en el área postrema. La sensibilización del sistema vestibular del movimiento y la disminución del vaciado gástrico producido por los opioides, pueden también jugar un rol en la náusea y vómito inducido por opioide intratecal y epidural.(7,9)

Decidir cuál es la técnica ideal para una paciente obstétrica se torna complejo, ya que se trata de un binomio con todas las complicaciones que lo acompañan.

Los anestesiólogos debemos considerar el bienestar, tanto de la madre como del producto.

La mortalidad materna, relacionada con la anestesia ha disminuido de 4.4 a 1.7 por cada millón de nacidos vivos. Sin embargo la incidencia de muerte materna relacionada con la anestesia general durante la operación cesárea, aumentó a 20 muertes por millón, en cambio la incidencia estimada de muerte materna relacionada con la anestesia regional durante la cesárea, disminuyó de 8.6 a 1.9 casos por millón, a pesar del incremento en el índice de cesáreas.

Por lo anterior la anestesia regional en una mujer embarazada es de elección siempre que esta pueda estar indicada, ya que con esta evitamos el cruce de los fármacos por la barrera placentaria y con ello afecciones al producto. Y una vez que se ha decidido por anestesia regional es de suma importancia elegir los fármacos a administrar siempre pensando en la mejor opción para la paciente, tomando en cuenta que el dolor postoperatorio será una de las metas fundamenta a tratar y prevenir para brindarle tranquilidad a la mujer y una mejor recuperación postoperatoria. De tal forma que al considerar el opioide ha usar, debemos contemplar las características del mismo, como es el caso de la Morfina que es el único analgésico opioide que brinda una excelente analgesia postoperatoria hasta por 12 horas, gracias a su vida media, aunque con el inconveniente efecto secundario de producir NVPO, por ello la necesidad de mitigar e incluso abolir este inconveniente y poder brindar a nuestras pacientes el beneficio de una analgesia postoperatoria efectiva y duradera con un opioide que no solo cuenta con la características anteriores sino además ser un anestésico de bajo costo menor en el mercado a comparación de sus derivados como el Fentanilo y Zufentanilo los cuales también producen los efectos secundarios de los opiodes, sin embargo su analgesia no es mayor a 4 horas posoperatorias y su costo es mayor al de Morfina.(12)

Esta naturaleza multifactorial del vómito hace necesario un abordaje combinado para su prevención y tratamiento. Los métodos farmacológicos para la prevención y el tratamiento de la NVPO son parcialmente efectivos y tienen un riesgo potencial de reacciones adversas. Los fármacos más recomendados para la prevención de la NVPO son los antagonistas del receptor 5-HT₃ de la serotonina (**Ondansetrón** y derivados), esteroides (Dexametasona) y butirofenonas (Droperidol, Haloperidol). Otros fármacos utilizados incluyen benzamidas (Metoclopramida), anticolinérgicos (**Atropina**), fenotiazinas (Prometazina) y antihistamínicos (Hidroxicina, Difenhidramina). Algunas técnicas no farmacológicas como la acupuntura, electroacupuntura, estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y acupresión, también se han utilizado en la prevención de la NVPO con efectividad demostrada en adultos pero con un efecto limitado en niños.(6)

La administración de O₂ suplementario durante el intraoperatorio en concentraciones cercanas al 80%, se ha propuesto como una intervención útil para reducir la incidencia de NVPO.(4)

Existen diversos metanálisis que reúnen la evidencia recogida por diferentes autores para valorar globalmente la eficacia de los fármacos antieméticos. Para ello se emplea el concepto del “número que es necesario tratar”, o en terminología anglosajona “*number needed to treat*”, (NNT), es decir,

el número de pacientes que deberían tratarse con un antiemético concreto para prevenir la aparición de un episodio emético, el cual hubiera ocurrido en caso de que no se administrara. Cuanto mayor es el NNT menor es la eficacia del fármaco.(6)

De los diferentes fármacos utilizados para la NVPO, la mayoría de estudios recaen sobre los inhibidores del receptor de la serotonina, en especial el Ondansetrón, que podría considerarse el “fármaco patrón” de tratamiento, el cual es un fármaco altamente específico para la prevención de náusea y vómitos postoperatorios, es antagonista del receptor 5-HT₃ del sistema serotoninérgico, cuya acción antiemética se produce a nivel de la zona quimiorreceptora situada en el área postrema así como de las aferencias vagales del tracto gastrointestinal. La dosis recomendada para la profilaxis de NVPO es de 4 mg intravenosos. Tramer et al, en una revisión sistemática, refieren que a esta dosis el NNT de Ondansetrón para prevenir la NVPO es de 4. Ha demostrado tener mejor efecto para la prevención de la NVPO a dosis de 4 mg en adultos y de 50 a 100 µg en niños, administrados de forma intravenosa lenta, preferentemente durante 2 a 5 minutos, 30 minutos antes del final de la cirugía. En el tratamiento de vómito ya establecido, es el mejor tratamiento. Las ventajas de su administración, incluyen menos reacciones adversas, escasa incidencia de manifestaciones extrapiramidales y alteraciones hemodinámicas; las desventajas observadas son mayor incidencia de cefaleas y elevación de enzimas hepáticas, así como su elevado costo en comparación con otros antieméticos como Dexametasona, Metoclopramida entre otros(6), a diferencia de la Atropina que es un alcaloide antimuscarínico que desarrolla acciones periféricas y centrales; estas primero estimulan y luego deprimen el sistema nervioso central y tiene acciones antiespasmódicas sobre el músculo liso, reduce las secreciones en especial las salivales y las bronquiales, también reduce la respiración, sin embargo, tiene poco efecto sobre las secreciones biliares y pancreáticas. La Atropina deprime el reflejo vagal y en consecuencia aumenta la frecuencia cardíaca. (13) Después de la inyección intramuscular de 1 mg, las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan aproximadamente 30 minutos después, teniendo una vida media de 4.3 horas. Se ha empleado para la prevención de NVPO, como en el estudio de Salmenpera y cols, evaluaron el efecto antiemético de la Atropina intravenosa (IV) posiblemente el antagonista muscarínico comúnmente usado en pacientes sometidas a cirugía con anestesia general balanceada o anestesia general con opiode intratecal, teniendo efectos positivos hasta por dos horas con un buen perfil de seguridad.(14,15)

Los agentes anticolinérgicos se cree, que actúan mediante la inhibición de los receptores muscarínicos en varias regiones de la medula oblongada(16), que están implicadas en la generación de náusea y vómito, los receptores colinérgicos han sido típicamente asociados con mareo por movimiento más que con náusea y vómito postoperatorio, sin embargo, los agonistas tales como Neostigmina han mostrado un incremento en la incidencia de vómito postoperatorio especialmente cuando se usan intratecal.

En cambio la administración intravenosa de Escopolamina o Atropina reducen la incidencia de NVPO. Por lo tanto la Atropina no cruza la barrera hematoencefalica ni la barrera placentaria en dosis comunes; por lo puede ser una alternativa más segura que Escopolamina.(17,18,19)

3. JUSTIFICACION

En México las cesáreas representaron casi el 38% del total de partos; sólo Ecuador y Paraguay lo rebasaban, con tasas de 40% y 42%, respectivamente.

También hay diferencias entre las instituciones públicas en el país: las de seguridad social tienen tasas mayores a las de la Secretaría, y han incrementado con más velocidad desde el año 2000. En 2008 la tasa en la población no derechohabiente fue de 28%, y en la derechohabiente de 52%.

En nuestra institución la tasa de cesárea ha ido en incremento, consideran que durante el 2010 de 2304 nacimientos 971 fueron via cesárea lo que corresponde aun 42.1%, y durante el 2011 incremento la tasa, de 2292 nacimientos 1056 fueron via cesárea lo que corresponde un 46.07 %.

Y ante esta creciente actividad en nuestra institución y en nuestro país, el servicio de Anestesiología ha tenido que buscar nuevas estrategias que permitan que el binomio obtenga seguridad con la menor incidencia de efectos adversos. Tomando en cuenta la recuperación post anestésica y pronta recuperación, para esto hemos considerado que el dolor postoperatorio juega un papel fundamental en la recuperación y egreso hospitalario de las pacientes.

Siendo por sí misma la operación cesárea un factor de riesgo mayor para presentar náusea y vómito postoperatorio, al ser una cirugía abdominal con manipulación del aparato digestivo, entre otros factores propios de los cambios fisiológicos durante el embarazo, aunado al efecto de algunos fármacos anestésicos como lo son los opiodes e incluso tiempo quirurgico.

De manera global la náusea y vómito postoperatorio han sido una complicación multifactorial, considerada autolimitada y que en pocas ocasiones causa serios problemas medicos, por tal razón no se le había prestado atención, sin embargo el incremento en su incidencia la cual está entre el 20 y 80% y la morbilidad que ocasiona lo ha llevado a ser un problema reconocido en el periodo postoperatorio y que además de incomodidad se ha asociado con pobre satisfacción del paciente.

Es bien conocido el uso de antiemeticos para mitigar e incluso prevenir la NVPO, como el caso de Ondansetron el cual no solo es efectivo sino muy costoso lo que limita su utilidad.

Por esta razón lograr prevenir e incluso evitar la NVPO tras la administración de un opioide como la Morfina mediante el uso de Atropina intratecal con mínimos o nulos efectos adversos, con igual eficacia que con Ondansetron, nos permitiría contar con un fármaco fácil de adquisición, de bajo costo y con nulos efectos adversos. Esto permitiría brindar multiples beneficios tanto para la

paciente como para nuestra institución, por un lado la Morfina es un opiode de bajo costo, que brinda analgesia posoperatoria hasta por 12 horas, combinada con Atropina Intratecal se evitaría la NVPO, lo que contribuiría con una pronta recuperación posoperatoria, menor uso de analgésicos, incluso de opiodes, y como consiguiente disminuir el tiempo de estancia hospitalaria.

Lo anterior justifica el presente protocolo como un piloto para demostrar la eficacia de Atropina intratecal y para calcular la muestra de los grupos a estudiar.

4. HIPOTESIS

Si la Atropina intratecal actúa a nivel de SNC inhibiendo los receptores muscarinicos en varias regiones de la medula oblonga entonces podrá prevenir en su totalidad la presencia de náusea y vómito en las pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional con Morfina

5. OBJETIVOS

Determinar si la aplicación profiláctica de Atropina intratecal comparada con la aplicación de Ondasetron intravenoso previene en su totalidad la presencia de náusea y vómito en las pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional con Morfina

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Se realizara en estudio piloto experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal y abierto con 10 pacientes por grupo, ya que aunque existe bibliografía del uso de estos fármacos, no así datos que especifique este tipo de combinaciones.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Todas las pacientes que sean atendidas por embarazo en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General Dr. Manuel Gea González, y que sean admitidas para resolución del embarazo, durante Mayo a Julio del 2012.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

- ASA I-II
- Mujeres con embarazo de término (38-41 SDG)
- Edad entre 18 y 40 años de edad
- Pacientes con indicación materna o fetal para cesárea
- Pacientes que acepten y firmen el consentimiento informado
- IMC menor a 36

Criterios de Exclusión

- Paciente con antecedente de alergia a los fármacos utilizados en esta investigación
- Pacientes con contraindicación absoluta de anestesia espinal.

Criterios de Eliminación

Pacientes quienes tienen fallo en la anestesia espinal y requieran complementar con anestesia general balanceada durante el transanestésico.

Pacientes que presenten alguna complicación propia de la anestesia o de la cirugía, como choque hemorrágico

6.4. Variables

Independientes (CAUSA)		Dependientes (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo(18-40años)	EFFECTOS ADVERSOS	
Peso	Intervalo (Kg)	Náusea	Nominal (Si o No)
Talla	Intervalo (cm)	Vómito	Nominal (Si o No)
IMC	Intervalo (18 -36)	Náusea y Vómito	Nominal (Si o No)
Grupos	Nominal A (Atropina Intratecal) B (Ondansetron IV)	Número de Vómitos	Intervalo
Otras Variables		Efectos adversos: Hemorragia Obstetrica, Anafilaxia a los anestésicos, Náusea, Vómito, Prurito, Sedación	Nominal(se presentó Si o No)
Duración de la cirugía	Intervalo (min)	Farmaco de rescate por NVPO: Dexametasona 4mg	Intervalo (se Dio, Si o No)

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de atención del paciente medido en años.

Peso: Cantidad de masa expresada en kilos.

Talla: Longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en metros.

IMC: Índice de masa corporal; es un índice del peso de una persona en relación con su talla se expresa en kg/m²

Grupo de estudio: Cada pacientes será asignada a uno de los dos grupos de estudio de manera aleatoria.

Grupo A: Bupivacaina Hiperbarica 0.5% 8mg+Atropina 100mcg+Morfina 200 mcg Intratecal.

Grupo B: Bupivacaina Hiperbarica 0.5% 8mg+Morfina 200 mcg Intratecal + Ondansetron 4mg IV

Duración de la Cirugía: mediante un cronometro se contabilizara este tiempo, considerando inicio de la misma en el momento incisión quirúrgica en la piel de la paciente y terminara cuando el cirujano coloque el ultimo punto en piel para el cierre de la misma.

6.5. Tamaño de la Muestra

Al ser un estudio piloto la muestra se estableció con una N= 20 sujetos, dividida en dos grupos iguales.

6.6. Análisis Estadístico

Se utilizaron estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión:

- Media (\bar{x}) \pm desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas.
- Frecuencias y porcentajes (%) para las variables cualitativas.

6.8. Descripción Operativa del Estudio

Se seleccionaron 26 pacientes para generar dos grupos de trabajo, estas se captaron el mismo día que fueron programadas para cirugía de cesárea, 1 hora antes de la realización de la misma, se llevaron a cabo la valoración preanestésica donde se les explicará ampliamente en que consiste el estudio así como la técnica anestésica empleada, una vez que acepten y firmen el consentimiento informado; se ingresaron a una tabla de aleatorización (forma electrónica tabla en formato excel) por un investigador para distribuirlos en los grupos de Atropina Intratecal u ondansetron IV.

Una vez el paciente en el área de labor el personal de enfermería se encargaron de prepararlas, se canalizo una vena con punzocat No. 18 y solución hartmann 1000ml, de la cual se administraron una precarga de 10ml por kg, a pasar en 30 minutos. Se administro 30 min antes de la cirugía, premedicación con Ranitidina 50 mg IV, ketorolaco Tromentamina 0.75 mg kg dosis (máximo 60mg)

Posterior pasaron a el quirófano donde se coloco monitorización tipo 1 consistente en EKG continuo de cinco derivaciones visualizando la derivación DII y V5, brazaletes para medición de la presión arterial y PAM, y se colocara en dedo índice del miembro torácico en el cual se haya canalizado oxímetro de pulso para medición de la saturación de la sangre; se administrara oxígeno suplementario mediante mascarador con una FiO2 al 60% a 4 litros por minutos, se recopilaron los datos de los signos vitales basales en la hoja de captura de datos, continuando con el registro cada 5 minutos hasta el término de la cirugía.

Una vez administrada la precarga intravenosa, y verificado el estado hemodinámica de la paciente, se colocara en posición decúbito lateral izquierdo, se realizo asepsia y antisepsia de región lumbosacra, con solución quirúrgica a base de yodo povidona al 0.7% y alcohol isopropil al 74%, se colocaran campos estériles, se infiltro piel y tejido celular subcutáneo con lidocaína al 1% de 3 a 5 cc a nivel L2-L3 o L3-L4, posterior con aguja Whytacre # 27G hasta atravesar duramadre obteniendo LCR claro se administrara dosis espinal: en el Grupo A Bupivacaina Hiperbarica 8mg, 200mcg de Morfina (tipo espinal GRATEN) más Atropina 100mcg, y en el Grupo B se administrara

Bupivacaina Hiperbarica 8mg mas 200mcg de Morfina (tipo espinal GRATEN) y 15 minutos antes del fin de la cirugía se administrara Ondansetron 4mg intravenoso, una vez administrada la dosis espinal en cada grupo se colocara paciente en decúbito supino y se valorara nivel sensitivo y motor, mediante cambios fisiológicos y con escala de Bromage.

A partir de este momento se inicio el registro transanestesico cada cinco minutos hasta el termino de la cirugía. Posteriormente se traslado a la paciente a la Unidad de Cuidados Postanestesicos (UCPA), donde se mantuvo monitorización tipo 1 más la administración de oxigeno suplementario, continuándose la recolección de datos cada 30 minutos durante la 1ra hora, posteriormente hasta su alta previa valoración por el servicio de anestesiología cada 30 minutos. Y durante las próximas 12 horas se continuara la evaluación cada 4 horas, evaluando la presencia de náusea, vómito o náusea y vómito postoperatorio, así como la presencia de dolor, recolectando los datos en la hoja de captura de datos; en base a los datos anteriores se considerara la necesidad de rescate de antieméticos en el caso de cursar con náusea y vómito o ambos, se administrara Dexametasona 4mg.

Una vez transcurrido las 12 horas postoperatorias, se dará de alta por parte nuestra a la paciente y quedara a cargo de los Ginecoobstetras.

7. RESULTADOS

Se realizo el análisis estadístico mediante Prueba T para las variables numéricas y para las variables nominales se uso Prueba Exacta de Fisher, se calculo media y desviación estándar. Se enrolaron 24 pacientes las cuales se incluyeron en cada uno de los grupos con formándose dos grupos con una N: 12. Ambos grupos se seleccionaron bajos los lineamentos antes descritos, todas las pacientes se encontraban en un estado físico clasificación ASA II, las características de cada grupo fueron muy similares tanto en edad, peso, talla e IMC, con respecto al tiempo quirúrgico y anestésico se registro mayor tiempo en el Grupo A con una media de 64.5 ± 16.82 en el tiempo anestésico versus una media de 65 ± 9.59 (ver tabla 3)

	GRUPO ATROPINA		GRUPO ONDANSETRON	
	\bar{x}	DESVIACIÓN ESTANDAR	\bar{x}	DESVIACIÓN ESTANDAR
EDAD	25.33	±4.84	26.08	±6.41
PESO	72.16	±2.91	71.45	±11.32
TALLA	1.57	±0.06	1.54	±0.05
IMC	28.85	±4.27	29.9	±4.84
Tiempo Anest	64.58	±16.82	65	±9.59
Tiempo Qx	50.08	±18.52	52.58	±11.52
ASA	II		II	

Tabla 3. Características de los dos Grupos, Medias y Desviaciones Estándar

Los rangos de edades fueron muy similares oscilando entre 18 a 39 años, con la mayor proporción entre los 18 y 28 años. Ver Grafico 1 y 2.

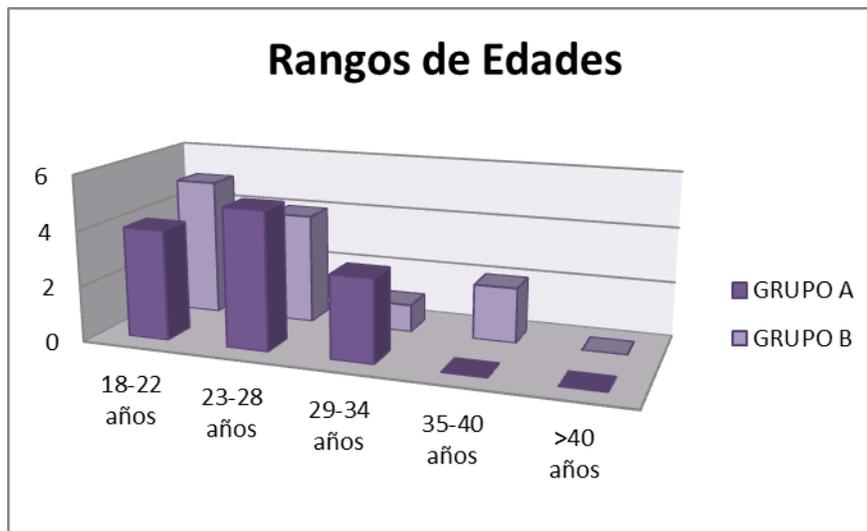


Grafico 1. Rangos por Edades por Grupo

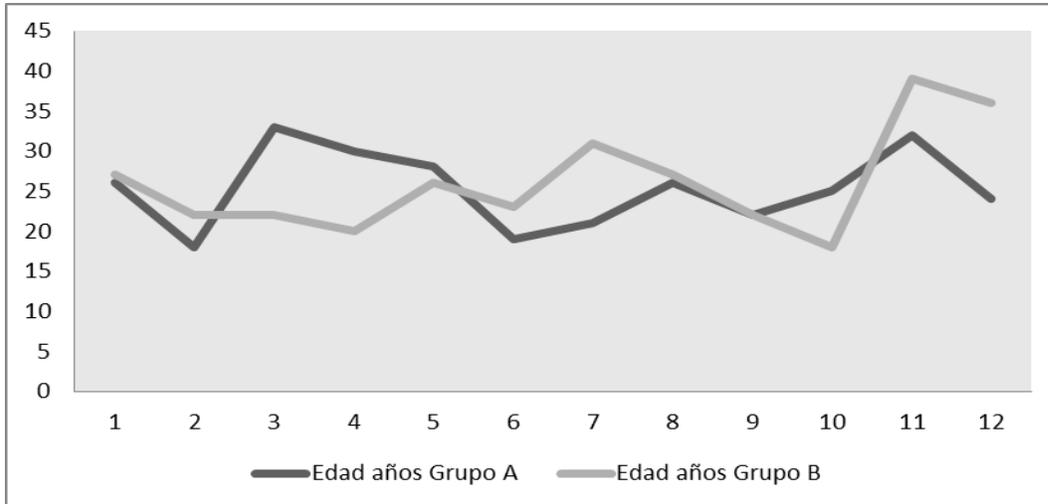


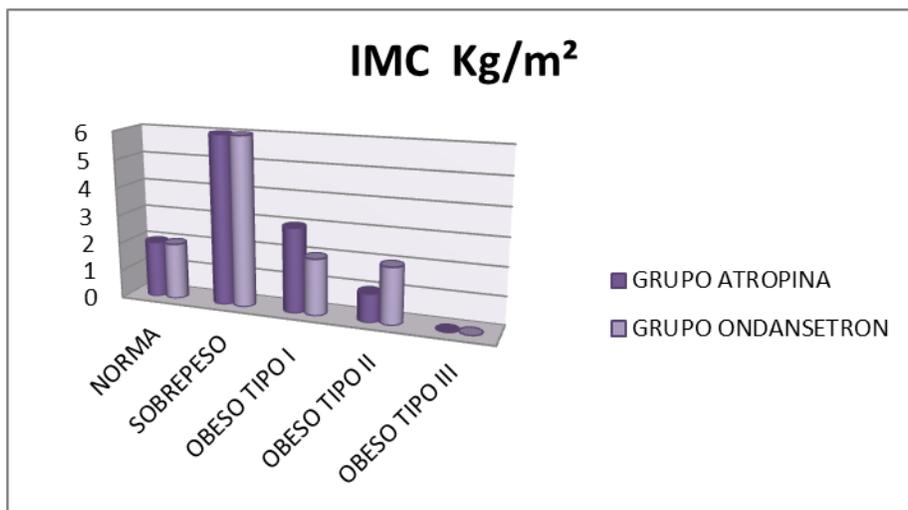
Grafico 2. Edades por Grupo

El IMC (kg/m²) en el Grupo A con una Media de 28.85 ±4.27 versus 29.9±4.84 Grupo B, representando el 50% pacientes con sobrepeso, y con Obesidad GI el 21% y GII el 12.5%. ver

Tabla 4

RANGOS IMC	GRUPO ATROPINA	GRUPO ONDANSETRON	Total	%
NORMAL 18.5-24.99	2	2	4	16.66%
SOBREPESO 25-29.99	6	6	12	50%
OBESO TIPO I 30-34.99	3	2	5	21%
OBESO TIPO II 35-39.99	1	2	3	12.50%
OBESO TIPO III >40	0	0		

Tabla 4. IMC por Grupos



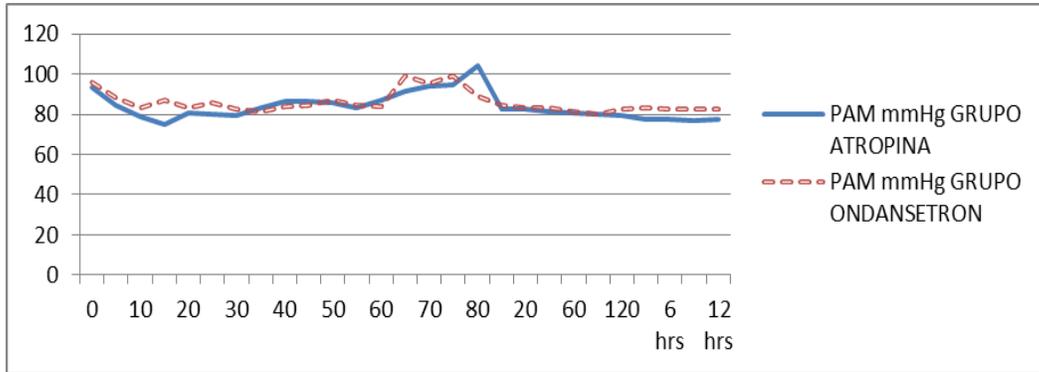
Grafica. 3 IMC por Grupo

Se evaluaron variables hemodinámicas las cuales se registraron durante tres tiempos, en el transanestésico, en la UCPA y en Hospitalización hasta las 12 horas postoperatorias. Con respecto a la variable PAM (mmHg) no se detectó cambios significativos entre los grupos. Ver

Tabla 5 y Grafica 4

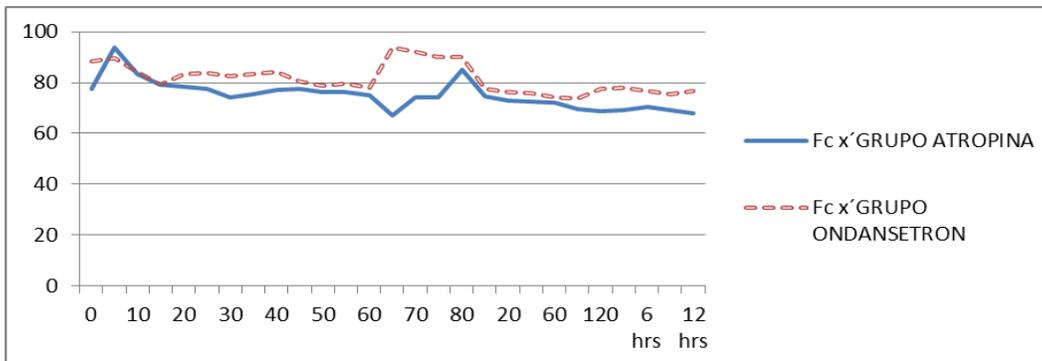
		PAM mmHg				Fc x'					
		Grupo A		Grupo B				Grupo A		Grupo B	
		MEDIA	DESV	MEDIA	DESV	P<	MEDIA	DESV	MEDIA	DESV	P<
TRANSANESTÉSICO		93.08	±11.96	96.17	±18.73	0.635	77.67	±7.438	88.5	±15.54	0.041
		84.5	±19.02	88.42	±19.81	0.587	93.67	±10.25	89.58	±19.27	0.523
		79	±14.03	83.17	±20.33	0.565	83.5	±6.640	84.08	±18.16	0.92
		74.75	±13.42	87	±14.77	0.043	79.08	±14.31	79.25	±13.96	0.977
		80.83	±8.860	83.08	±10.95	0.586	78.33	±8.978	83.25	±13.55	0.356
		79.83	±7.383	85.67	±13.80	0.21	77.67	±10.21	83.58	±14.74	0.266
		79.55	±10.94	82.33	±14.74	0.605	74.09	±7.063	82.67	±15.30	0.092
		83.09	±9.658	81.33	±16.67	0.755	75.55	±6.875	83.42	±12.36	0.067
		86.3	±10.37	83.75	±12.52	0.632	76.9	±8.530	84	±13.27	0.133
		86.13	±11.05	84.5	±10.54	0.642	77.63	±15.86	80.42	±12.95	0.642
		85.5	±14.43	87.2	±9.162	0.667	76.38	±14.68	78.89	±15.71	0.69
		83.43	±14.24	84.78	±9.601	0.788	76.38	±14.68	79.63	±15.08	0.598
		87	±8.414	84	±7.456	0.365	75.17	±18.06	77.75	±12.38	0.687
	91.25	±8.883	99	0	0.006	74.42	±10.51	77.33	±11.44	0.523	
UCPA		82.58	±8.948	84.75	±8.687	0.552	73.08	±8.479	76.33	±11.12	0.429
		82.33	±9.623	83	±8.056	0.855	72.33	±8.658	75.75	±10.60	0.396
		81.25	±10.24	83.08	±8.836	0.644	72	±8.312	74.17	±10.50	0.57
		80.92	±8.948	81	±6.281	0.98	69.75	±7.034	73.58	±10.16	0.295
HOSPITALIZACIÓN		79.92	±7.948	80.33	±7.571	0.102	68.67	±6.853	77.5	±10.67	0.025
		79.25	±8.635	82.5	±8.877	0.373	69.25	±7.688	77.92	±9.829	0.025
		77.67	±6.596	83.25	±9.096	0.105	70.25	±7.805	76.83	±8.155	0.056
		77.42	±7.229	82.83	±9.281	0.125	69.25	±7.641	75.25	±9.440	0.101
		77.08	±6.171	82.58	±9.209	0.099	68	±7.348	76.58	±9.792	0.024
		77.17	±7.081	82.67	±9.470	0.121					

Tabla 5 Variables Hemodinámicas

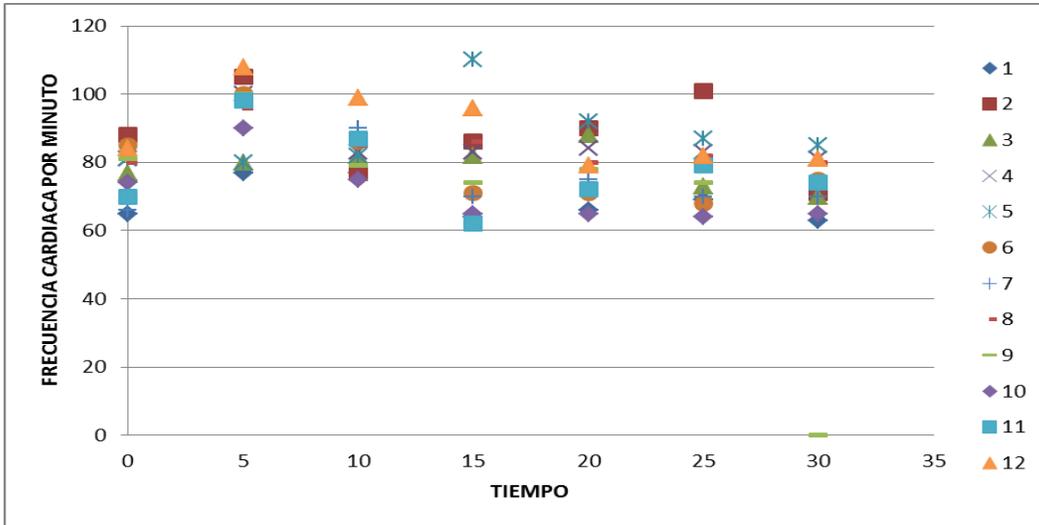


Grafica 4. Media de PAM de acuerdo a el registro Anestésico efectuado, los primeros 80 minutos se registro cada 5 minutos, posterior cada 20 min hasta 120 minutos en UCPA y cada 3 horas en hospitalización hasta completar 12 horas postoperatorias.

Respecto a la Frecuencia cardiaca la cual se evaluó cada 5 minutos, se detecto una elevación transitoria de la misma en el Grupo A, previo a la administración de la dosis espinal, dicha elevación se estimo de un 20 hasta un 35% sobre la basal, con una duración hasta 10 minutos, pasado es te tiempo retornaba la frecuencia cardiaca a valores basales de la paciente. Este fenómeno se presento en 9 de las 12 pacientes. Ver Grafica 5 y 6.

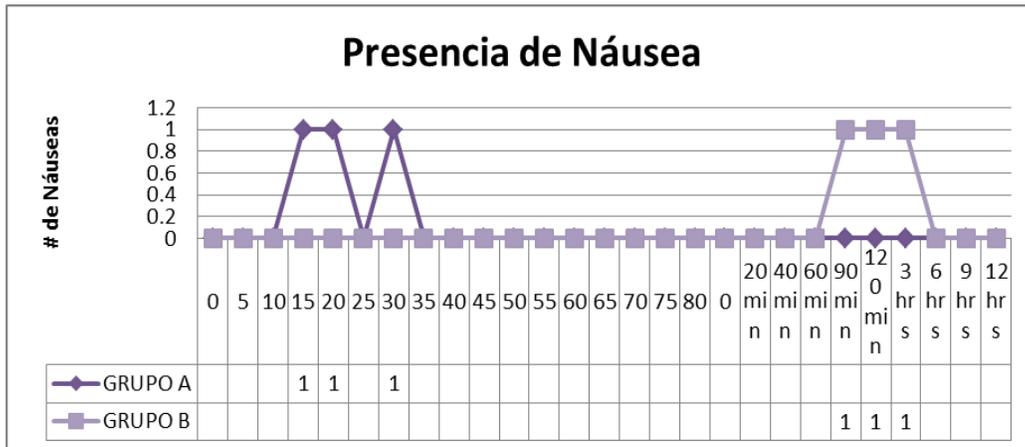


Grafica 5. Media de Frecuencia Cardiaca de acuerdo al registro Anestésico efectuado, los primeros 80 minutos se registro cada 5 minutos, posterior cada 20 min hasta 120 minutos en UCPA y cada 3 horas en hospitalización hasta completar 12 horas postoperatorias.

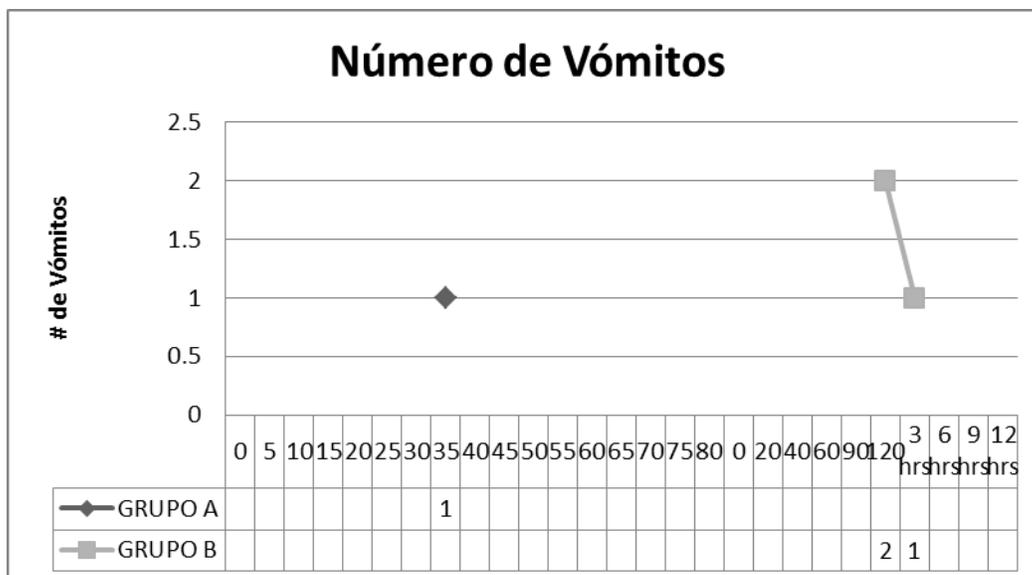


Grafica 6. Frecuencia Cardiacas registradas en el Grupo A, tiempo cero corresponde con la basal al momento de administrar dosis espinal, posterior registro cada 5 minutos donde se puede observar la elevación de la frecuencia cardiaca durante los primeros 15 minutos retornando a su basal.

La NVPO se evaluó desde el momento de administrar la dosis espinal hasta las 12 horas postoperatorias, tiempo que se estima puede durar el efecto de la Morfina vía espinal; de las 24 pacientes enroladas en este estudio solo dos pacientes cursaron con náusea y las mismas llegaron al vómito, aunque en diferentes tiempos, siendo una en cada grupo de estudio. Ver Graficas 7 y 8



Grafica 7. Presencia de Náusea posterior a la administración de la dosis espinal con Morfina, en cada grupo solo una paciente curso con Náusea, y esta grafica detalla los momentos en que se presento asi como su frecuencia.



Grafica 8. Presencia de Vómito posterior a la administración de la dosis espinal con Morfina, en cada grupo solo una paciente curso con Vómito, y esta grafica detalla los momentos en que se presento así como su frecuencia.

8. DISCUSION

Como se mostro en las Tablas y Gráficos, los dos grupos de investigación compartían características físicas tanto en peso talla e IMC, ninguna de las pacientes tenían antecedentes para NVPO, sus riesgos fueron referentes a ser mujer, ser sometidas a cirugía abdominal con manipulación de vísceras, y de manera particular a el tiempo quirúrgico, sin haber sido este ultimo un factor de riesgo a considerar. En ambos grupos se presencio un evento de náusea que llevo al vómito, sin embargo la diferencia radico que en el Grupo A fue durante el transanestesico, esta paciente curso con hipotensión con una PAM de 49 mmHg, requirió administración de vasopresor tipo efedrina 10mg intravenoso, posterior a este evento cursa con nausea, acompañada de ansiedad con dolor epigástrico, mismo que cede a la administración de inhibidor de bomba tipo Omeprazol y administración de Dexametasona 4mg IV como rescate antiemético, una vez obtenido el producto cursa nuevamente con hipotensión con una PAM de 57mmHg acompañado de náusea que llega al vomito en una ocasión, sin volver a cursar con náusea o vómito, en el Grupo B la paciente presenta estado nauseoso durante el posoperartorio al ingresar a la UCPA, presentando tres eventos de náusea y en dos ocasiones vómitos en numero de tres, esta ultima

requirió Dexametasona 4mg IV como rescate, además de iniciar procinético (Metoclopramida 10 mg cada 8 horas) con horario para prevención de NVPO. Las dos pacientes se siguieron por el resto del estudio incluso hasta su alta hospitalaria, verificando el control de la NVPO con la terapia administrada.

Con esto podemos responder a la pregunta de investigación, considerando los resultados favorables para el uso de Atropina espinal como antiemético durante anestesia espinal con morfina y bupivacaina hiperbárica en pacientes sometida a operación cesárea, ya que se mostro la eficaz comparable con el uso de Ondansetron IV, en relación a lograr prevenir en un 91.66% la aparición de NVPO en las pacientes del Grupo A ($p < 1.000$).

9. CONCLUSIONES

Podemos establecer que la Atropina vía espinal cuenta con efectos antieméticos tan comparables como el Ondansetron vía intravenosa, sin embargo cabe resaltar la afección a la frecuencia cardiaca que se presentó en las pacientes del Grupo A, efecto que no fue reportado en el estudio de **M. Baciarello y colaboradores**, donde establecen que la Atropina espinal no tuvo efectos hemodinámicos sobre la frecuencia cardiaca. En este estudio se pudo verificar la seguridad y mínimos efectos de la Atropina, en cambio con Ondansetron se presentó en una paciente cefalea intensa posterior a la administración de este, aun cuando se administró lentamente y de manera diluida (requirió sedación con benzodiazepina, sin mayor repercusión).

10. PERSPECTIVAS

A considerar de la muestra, se requiere calcular una población más grande para lograr significancia estadística y con ello contar con mayor respaldo a nuestros resultados en favor de la Atropina espinal, incluso poder comparar a esta a diferentes dosis entre 100 y 200 mcg vía espinal, evaluando cambios hemodinámicos o si interfiere en la analgesia posoperatoria.

Ya que el poder contar con la Atropina como un fármaco más, dentro del arsenal farmacológico en prevención de la NVPO, brindaría a nuestra institución y a otras la posibilidad de contar con un fármaco accesible, de bajo costo comparado con un Ondansetron, por otra parte lograríamos

obtener los beneficios de usar dosis mayores a 100 mcg de Morfina vía espinal, con lo que mejoraríamos el control del dolor postoperatorio evitando los efectos indeseables de los opiodes.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Harley J. M. G. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Ed. Interamericana. Vol. 3: 5:525-554, 1980.
- 2.-Martin Maldonado-Durán, y cols; Cambios Fisiológicos y emocionales durante el embarazo normal y la conducta del feto, *Perinatol Reprod Hum* 2008;22:5-14
- 3.-García Márquez, Mario Javier; García Corzo, Carlos Migue; Náusea y vómito secundarios a la limpieza peritoneal en cesárea bajo anestesia subaracnoidea. Eficacia de la asociación fentanyl-midazolam. Ensayo Clínico Controlado *Revista Colombiana de Anestesiología*, vol. 35, núm. 1, marzo, 2007, pp. 29-35
- 4.-D.A. Rincón, J. F. Valero, Oxígeno suplementario para la prevención de la náusea y el vómito postoperatorios: Meta-análisis de experimentos clínicos aleatorizados, *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2008; 55: 101-109
- 5.-Dr. José Emilio Mille-Loera, Manejo actual de las náuseas y vómito postoperatorio, *Revista Mexicana de Anestesiología*, Vol. 34. Supl. 1 Abril-Junio 2011 pp S231-S234
- 6.- I. Bel Marcoval, P. Gambús Cerrillo, Estratificación del riesgo, profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios, *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2006; 53: 301-311
- 7.- Dra. SA Oriol-López, Dra. PR Arzate-González, Dra. CE Hernández-Bernal, Dr. JA Castelazo-Arredondo, ¿Ondansetron o dexametasona? Tratamiento de náusea y vómito postoperatorios en cirugía abdominal, *Revista Mexicana de Anestesiología*, Vol. 32. No. 3 Julio-Septiembre 2009 pp 163-170
- 8.- Carlos Lagos A, Sergio Quezada E. Artículo de Revisión Profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios, *Rev Chil Anest*, 2009; 38: 24-33
- 9.-Mark A. Chancy MD, Review Article, Side effects of intrathecal and epidural opioids, *CAN J ANAESTH* 1995 / 42:10 / ppS91-903
- 10.-James P. Rathmell, MD, Carlos A. Pino, MD, Richard Taylor, MD, Terri Patrin, RN, and Bruce A. Viani, MD, Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia: A Randomized, Controlled, Dose Ranging Study After Hip and Knee Arthroplasty, *Anesth Analg* 2003;97:1452-7
- 11.-Bailey PL, Rhondeau S, . Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:49-59
- 12.- Ricardo Vallejo, MD, PhD1, Robert L. Barkin, PharmD2, and Victor C. Wang, PhD3, Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes, *Pain Physician* 2011; 14:E343-E360
- 13.- Ellinwood Ehj, Nikaido am, Gupta sk, Heatherly dg, Nishita jk. Comparison of central nervous system and peripheral pharmacodynamics to atropine pharmacokinetics, *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:1133-9.
- 14.-Salmenpera M, kuoppamaki R, Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanaesthetic nausea, *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:445-8
- 15.-Ramanioli F, De Amici D. Central antiemetic effect of atropine:our personal experience. *Can J Anaesth* 1996;43:1079
- 16.-Honda k, ando S, Koga k, takano Y, the spinal muscarinic receptor subtypes contribute to the morphine-induced antinociceptive effects in thermal stimulation in mice. *Neurosci Lett* 2004;371:235-8.
- 17.- M.Baciarello, A.Cornin. Intrathecal atropine to prevent postoperative nausea and vomiting after Cesarean section: a randomized, controlled trial. *Minerva Anestesiologia* 2011;77:1-2
- 18.- Moscovici R, Prego G Schwartz M, Steinfeld O. Epidural scopolamine administration In preventing nausea after epidural morphine. *J Clin Anesth* 1995;7:474-6
- 19.- Harnett MJ, O'Rourke Nk, Walsh M,Carabuena JM, Segal S. Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2007;105:764-9
- 20.- Miriam J. P. Harnett, MB, Nollag O'Rourke, MB, Transdermal Scopolamine for Prevention of Intrathecal Morphine-Induced Nausea and Vomiting After Cesarean Delivery, *Anesth Analg* 2007;105:764-9
- 21.- AJ Peixoto , Celich MF , Zardo L , Peixoto Filho AJ, El ondansetron o droperidol en la profilaxis de las náuseas y los vómitos después de la morfina intratecal, *Eur J Anaesthesiol* 2006 Aug; 23 (8) :670-5.
- 22.- Ronald B. George, Terrence K. Allen, Serotonin Receptor Antagonists for the Prevention and Treatment of Pruritus, Nausea, and Vomiting in Women Undergoing Cesarean Delivery with Intrathecal Morphine: A Systematic Review and Meta-Analysis; *Anesth Analg* 2009;109:174-82
- 23.- Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebari S, et al. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth* 2002;14:183- 6.

24.- Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, et al. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003;96:1789 –93.
 25.- Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective cesarean section: a comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anesthesia* 1996;51:871–3.

12. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

GRUPO _____

Nombre: _____ Edad: _____ ASA: _____

Talla: _____ Peso: _____ IMC: _____

Diagnóstico: _____

Expediente: _____ Inicio Anestesia: _____ Tiempo Qx: _____ Anestésico: _____

Complicaciones _____

EVALUACIÓN.

Registro Transanestésico y Postanestésico																												
Parametro	Cirugía*												UCPA* 1ra hra				2da hr		Hospitalización									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	0	20	40	60	90	120	hrs	3	hrs	6	hrs	9	hrs	12		
PAM mmHg																												
Náusea																												
Vómito																												
Náusea y Vómito																												
Numero de Vómitos																												
1)Prurito 2)Sedación 3)Apnea																												
Administración de rescates**																												

*En cirugía tiempo cero "0" = Administración de dosis En UCPA tiempo cero "0" = Ingreso

**El rescate será con Dexametasona 4mg IV

Nombre y firma de quien evalúa: _____

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Nombre del paciente: _____

No. Expediente: _____

Nombre del C.D. responsable de la investigación: _____

Fecha: _____

Se me ha explicado que en este hospital, se esta llevando a cabo un proyecto de investigación, donde el objetivo es determinar si la administración de la combinación de Atropina y Morfina intratecal (medicamento que se administra en la columna mediante la "raquia") es igual o mejor para evitar la presencia de Náusea (ganas de vomitar) y Vómito Postoperatorio (es después de la cirugía) que la combinación de Morfina intratecal y Ondansetron intravenoso. Dado que voy a ser sometida a operación cesárea (operación que se realiza en el abdomen para que nazca el bebe), se me esta invitando a participar ya que cualquiera de estas combinaciones es utilizada habitualmente en este tipo de cirugías, sin tener efectos secundarios sobre el bebe. Si acepto, me será asignado por medio de un sorteo cualquiera de estas dos combinaciones y después de la cirugía, se estará evaluando durante el posoperatorio si presento alguna molestia como náusea (ganas de vomitar), vómito, prurito (comezón en el cuerpo), que pueden o no presentarse y que son efectos propios de los anestésico y medicamentos que me van a ser aplicados.

Se me ha explicado que en el momento que yo reporte Náusea (ganas de vomitar) o Vómito Postoperatorio (al termino de la cirugía) se me aplicara para quitar estos síntomas el medicamento habitual (rescate) con Dexametasona 4mg intravenoso así mismo si presento cualquiera de los síntomas referidos anteriormente el médico investigador principal estará al pendiente para resolverlos.

Se me ha informado que con los resultados de este proyecto, se podrá obtener información de estas combinaciones para que en un futuro otras pacientes sean beneficiadas y retardar o evitar el uso de otros antieméticos (medicamentos que quitan la náusea y vómito).

El costo de los medicamentos viene incluido en el procedimiento quirúrgico por lo cual no me generara ningún costo extra.

Se me ha mencionado que puedo preguntar todo lo relacionado con este estudio y mi participación, hasta que las dudas sean totalmente resueltas.

Se me informo que tengo la libertad de retirar este consentimiento en cualquier momento y no permitir el uso de la información recabada, o negarme a contestar cualquier pregunta después de la cirugía, sin que esto afecte la atención a mi persona por parte del personal del Hospital.

Me han referido que la publicación de los resultados de este estudio, en todo momento se mantendrá en secreto profesional y que no se publicara mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Nombre y firma del paciente o responsable legal:

Nombre: _____

Firma: _____

Testigo 1

Nombre _____

Firma _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Testigo 2

Nombre _____

Firma _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Investigador Responsable

Dra. Rosalba Olvera Martínez _____

Investigador Principal

Dr Román Puig Alvarado: _____

Quien recaba el consentimiento nombre y firma

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y otro se anexara a su expediente clínico.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Jorge Andrés Peña Ortega, presidente de

las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000-305