



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Fundación Clínica Médica Sur**

**“COMPARACION DEL USO DE ROPIVACAINA ADICIONADA CON  
FENTANILO CONTRA ROPIVACAINA PARA ANALGESIA  
PERIDURAL CONTROLADA POR LA PACIENTE POSTOPERADA  
DE CESÁREA”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**Dr. Luis Ignacio Quintana Robles**

**Tutores de Tesis:  
Dr. Rafael Héctor Rogerio Zamora Meráz  
Dr. Marco Antonio Rhoads Yáñez  
Dr. Bernardo José Gutiérrez Sougarret  
Anestesia  
Fundación Clínica Médica Sur**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg  
Director Académico  
Fundación Clínica Médica Sur**

**Dr. Guillermo Castorena Arellano.  
Profesor Titular del Curso  
de Especialización de Anestesiología  
Fundación Clínica Médica Sur.**

**Dr. Rafael Héctor Rogerio Zamora Meráz  
Asesor de Tesis  
Jefatura Subdirección de Anestesia  
Fundación Clínica Médica Sur**

**Dr Marco Antonio Rhoads Yáñez  
Asesor de Tesis  
Anestesiología  
Fundación Clínica Médica Sur**

**Dr Bernardo José Gutiérrez Sougarret  
Asesor de Tesis  
Anestesiología  
Fundación clínica Médica Sur**

## Dedicatoria

*Agradezco a Dios, por darme vida y salud*

*A mi Padre, mi Madre, mis Hermanos y mi tía Ale, por su amor y apoyo*

*A mi Novia por su amor incondicional*

*Al Dr. Octavio González Chon, Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg y Dra Carmen Zavala García por  
aceptarme en el Hospital*

*Al Dr. Guillermo Castorena Arellano y la Dra Mariana Calderón Vidal por permitirme continuar  
mi residencia*

*A mis maestros, por su disponibilidad, sus ejemplos, regaños y tiempo, me inculcaron el hábito  
de nunca dejar de leer*

*En especial a los médicos que son esenciales en mi educación como anestesiólogo:*

*Dr. Rafael H. R. Zamora Méraz por su gran amistad, guía y paciencia*

*Dr. Marco Antonio Rhoads Yáñez por su gran paciencia y enseñanza invaluable*

*Dr. Bernardo Gutiérrez Sougarret por su extenso conocimiento transmitido en sala y orientación*

*Dr. Jorge González Salazar por su gran calidad de ser humano*

*A los médicos del servicio de Ginecología y Obstetricia que permitieron hacer el estudio en sus  
pacientes.*

## Índice

<i>Resumen</i> .....	05
<i>Introducción</i> .....	07
<i>Antecedentes</i> .....	08
<i>Marco de Referencia</i> .....	09
<i>Planteamiento del Problema</i> .....	28
<i>Justificación</i> .....	28
<i>Consideraciones Éticas</i> .....	28
<i>Objetivo</i> .....	28
<i>Hipótesis</i> .....	29
<i>Diseño</i> .....	29
<i>Materiales y Método</i> .....	29
<i>Resultados</i> .....	36
<i>Discusión</i> .....	45
<i>Conclusiones</i> .....	46
<i>Referencias bibliográficas</i> .....	47
<i>Anexo 1 y 2</i> .....	54
<i>Anexo 3</i> .....	52
<i>Apéndice A</i> .....	56
<i>Apéndice B</i> .....	61

## **RESUMEN**

Existen muy pocos informes en la literatura médica sobre el uso de una infusión continua de una mezcla de ropivacaína más fentanilo suplementado con dosis adicionales a través del método PCA para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea.

Por lo anterior se planeó la realización de este estudio de tipo experimental, longitudinal, aleatorio, ciego y prolectivo; llevado a cabo en una población de 50 pacientes cursando puerperio, tanto inmediato como mediato, habiendo sido post operadas de cesárea tipo Pfannenstiel, mayores de 18 años y hasta 49 años, sin sufrimiento fetal agudo, clasificadas como Riesgo Anestésico Quirúrgico (ASA) II y III, con peso mediano de 72 Kg, nivel socioeconómico medio – alto y cumpliendo ayuno mínimo de 8 horas. Se determinó de manera aleatoria la división de dos grupos de estudio, definiendo como grupo uno (I) a las pacientes a las cuales les fue administrada Ropivacaína más Fentanilo a una infusión peridural continua de 3 cc/hr, con rescates controlados por la misma paciente (PCA) de 1.5 ml cada veinte minutos; y como grupo dos (II) a las pacientes a las cuales se les administró únicamente ropivacaína a una infusión peridural continua de 3 cc/hr con la misma cantidad de rescates controlados.

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes en total, durante un período de 5 meses (Septiembre 2015-Enero 2016) con mediana de edad de 34.5 años, mediana de peso de 73.5 kg, talla mediana de 164.5 cm y mediana de semanas de gestación de 38. Se valoró el período de estancia y eventualidades en UCPA (Unidad de Cuidados Postanestésicos), Escala de Bromage a la entrada y salida de UCPA, EVA – ENA (Escala Visual y Numérica Análoga) de dolor postoperatorio, así como la intensidad del mismo y número de rescates controlados por la paciente administrados durante su estancia hospitalaria, dividido en intervalos de tiempo cada 8 horas por un total de 36 horas. En relación a la calidad de la anestesia en ambos grupos fue reportada como excelente por las pacientes durante el transoperatorio, no hubo complicaciones transanestésicas y ninguna paciente requirió anestesia general.

### **Análisis estadístico**

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula de comparación de medias.

Los datos sustituidos en la fórmula se obtuvieron de los valores de beta y alfa correspondientes de acuerdo con las tablas reportadas en “Materiales y Método”.

Las pruebas estadísticas para el análisis de los resultados obtenidos fueron la F de Fisher-Snedecor y la Chi cuadrada. El software utilizado fue STATA® versión 12.0

## **Resultados**

Se realizó una clasificación ordinal de la escala de dolor reportada por las pacientes, por lo que se encontraron cuatro categorías: sin dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor intenso.

La EVA e intensidad del dolor al ingreso y salida de UCPA fue similar en ambos grupos. Una vez que las pacientes reflejaban un nivel de II en la escala de Bromage se inició la infusión de la PCA peridural. De igual manera la EVA y la intensidad del dolor a las 8,16, 24 y 36 horas demostró ser similar en ambos grupos.

## **Conclusiones**

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, se puede observar que los dos grupos son similares entre sí en lo que respecta a sus características corporales, edad y semanas de gestación.

En cuanto a las dosis promedio adicionales no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, siendo así mismo, los efectos adversos mínimos.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la clasificación ordinal de la escala de dolor reportada por las pacientes entre los grupos.

## **Introducción**

Desde hace muchos años el uso de la analgesia multimodal ha sido la punta de lanza para el manejo del dolor postoperatorio en cesárea, siendo un componente importante de ésta el uso de analgesia peridural ya sea con o sin opioides. Sin embargo el uso de opioides ha demostrado mejorar tanto la calidad como la duración de la analgesia en el transoperatorio en diversos estudios.<sup>(1-2)</sup> Se considera en algunas publicaciones que la morfina neuraxial es el patrón de referencia (“*gold standard*”) para el manejo del dolor PO en cesárea debido a que provee un efecto duradero (12 - 24 hrs)<sup>(3)</sup> ya sea utilizando únicamente opioides, o la combinación de opioides más anestésico local con o sin anti inflamatorios no esteroideos<sup>(4,5,6)</sup>. Sin embargo el uso de fentanilo junto a un anestésico local podría utilizarse de manera segura para analgesia postoperatoria, principalmente en casos de analgesia controlada por la paciente (PCA) en cesárea, debido a la mayor liposolubilidad del fentanilo con respecto a la morfina y por lo tanto menor tiempo de acción, siendo más eficaz esta técnica cuando se utiliza posterior al uso de bloqueo peridural prequirúrgico, disminuyendo el dolor (medido por la Escala Visual Análoga) hasta por 72 hrs.<sup>(7)</sup> Una analgesia adecuada en pacientes post operadas de cesárea es muy importante debido a que la nueva madre requiere de una recuperación rápida de una cirugía abdominal mayor mientras que al mismo tiempo debe cuidar de su hijo recién nacido<sup>(8)</sup>.

El dolor post cesárea se presenta debido a por lo menos dos componentes. El dolor somático proveniente de nociceptores en la solución de continuidad que tiene elementos cutáneos y profundos. Se transmite dentro de las divisiones anteriores de los nervios espinales, usualmente T10 y L1, los cuales se ubican en posición lateral en la pared abdominal, entre las capas de los músculos abdominal transversos y oblicuos internos. El componente nociceptivo visceral uterino ingresa por vías aferentes que ascienden por el plexo hipogástrico inferior e ingresa a la médula espinal por los nervios espinales de T10-L1<sup>(8)(9)(10)(11)</sup>, por lo que una analgesia neuraxial (peridural) colocada a nivel de L2-L3 o L3-L4 es una opción viable para un adecuado control del dolor postoperatorio agudo así como para disminuir la incidencia de dolor crónico asociado a cesárea.



## Antecedentes

1884, Karl Köller introdujo al mundo los anestésicos locales vía tópica.<sup>(12)</sup>

1904, Alfred Einhorn introdujo la procaína, convirtiéndose en el prototipo del anestésico local durante los siguientes 50 años.<sup>(12)</sup>

1899, August Bier desarrolla las primeras investigaciones del bloqueo neuroaxial.<sup>(12)</sup>

1901, Fernand Cathelin introduce la técnica de bloqueo caudal.<sup>(12)</sup>

1908, Fidel Pages identifica y aplica anestésicos locales en el espacio peridural lumbar y torácico.<sup>(12)</sup>

1940, la lidocaína reemplazó a la procaína, y es en la actualidad el anestésico local mayormente utilizado mundialmente.

1942, Gordon y Rosenthal reportaron resultados satisfactorios con los anestésicos locales, comprobando que es una técnica segura para analgesia para parto y realización de episiotomía, uso de fórceps o cesárea.

Lehamann y Mietus. Reportaron 400 casos de anestesia caudal en pacientes obstétricas, como una técnica segura para la madre y el recién nacido. Usaron 30-40 cc al 1% de procaína ó meticaína en el espacio peridural, con duración de 40 minutos.

1942, Manalan publicó el uso, las ventajas y la seguridad de la colocación del catéter peridural caudal, por arriba del uso las agujas en dicho espacio.

1943, Gready menciona la eficacia del uso del catéter peridural y la comodidad que le brinda a la paciente por la libertad de movimiento.

Block y Rotstein trabajaron sobre un método para la administración de una infusión continua caudal de anestésico local.

1957, Ekenstam introdujo otros anestésicos locales representados por la bupivacaína, observando como efecto secundario mas importante la cardiotoxicidad.<sup>(13)</sup>

1973, Mark y Sachar revolucionaron la percepción del concepto de una adecuada analgesia de forma convencional.

1976, se desarrolla la PCA de manera comercial "Cardiff Paillor" en la escuela nacional de medicina de Welsh.<sup>(14)</sup>

1979, Wang et al. reportan la primera administración de opioides al neuroeje.

1980, se reporta el primer estudio controlado de uso de opioides en espacio epidural como analgesia postoperatoria.

1996, Se sintetiza la ropivacaina para efectos médicos.<sup>(13)</sup>

## Marco de Referencia

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, de sus siglas en inglés) lo define al dolor como: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño” <sup>(15)</sup>

### Clasificación del dolor

El dolor se puede clasificar desde el punto de vista neurofisiopatológico en nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo se transmite a través de las fibras sensitivas C amielínicas y por las pequeñas fibras mielínicas A, a través del ganglio de la raíz posterior y por las vías espinotalámicas de la médula hasta el tálamo, la sustancia gris periacueductal y otros centros cerebrales. El dolor nociceptivo incluye el dolor somático y el dolor visceral. El dolor somático puede ser superficial, ya que las aferencias nociceptivas se originan en la piel, tejidos subcutáneos y mucosas; pero también puede ser profundo, originándose en músculos, tendones, articulaciones o huesos. Suele describirse como agudo, punzante, bien localizado (superficial) o como sordo y menos localizado (profundo). El dolor visceral está causado por un proceso patológico o por el funcionamiento anormal de un órgano interno o de sus cubiertas (pleura parietal, pericardio y peritoneo). Se asocia a menudo con náuseas, vómito, sudoración, cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. El dolor neuropático se debe a la lesión o disfunción del sistema nervioso periférico o central. Un número y localización errónea de los canales del sodio en las neuronas lesionadas es la causa del menor umbral de respuesta y de la activación de los potenciales de acción, incluso en ausencia de un estímulo. Al parecer, el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) está implicado en la fisiopatología del dolor neuropático y de otros estados algícos crónicos. En situaciones patológicas, el receptor NMDA se activa incorrectamente dando lugar a un estado de hiperexcitabilidad de las vías del dolor, lo que se conoce como «facilitación». El dolor neuropático suele describirse como quemazón, hormigueo o entumecimiento, y puede asociarse a alodinia e hiperalgesia. El dolor intercurrente se refiere a un brote episódico de dolor en el contexto de un dolor de base bien controlado. El dolor habitual del paciente puede aumentar inmediatamente antes de la dosis siguiente del analgésico administrado. El dolor incidental es una variedad particular de dolor intercurrente, como el que se genera por el movimiento.<sup>(15)</sup>

#### *-Dolor Visceral*

Se puede discriminar mucho el dolor somático y poco el dolor visceral.

El dolor visceral es difícil de localizar porque hay pocos receptores viscerales. Se manifiesta como un dolor referido a estructuras somáticas. El dolor provocado en estructuras viscerales es proyectado sobre estructuras somáticas. Genera respuestas pseudoafectivas y produce hiperalgesia cutánea profunda.

Los factores desencadenantes del dolor visceral son:

1. Distensión o contracción de las paredes de una víscera hueca.
2. Distensión de la cápsula de un órgano sólido.
3. Anoxemia, pérdida de irrigación.
4. Formación y acumulación de agentes productores de dolor.
5. Acción directa de estímulos químicos.
6. Tracción o compresión de ligamentos o vasos.
7. Necrosis de diferentes estructuras.

El dolor visceral se refiere a estructuras somáticas

Existen dos teorías:

-Teoría de la convergencia. Dos o más neuronas hacen sinapsis sobre la misma neurona postsináptica. La divergencia es cuando una neurona hace sinapsis sobre más de una neurona postsináptica. La teoría de la convergencia dice que dos neuronas (somática y visceral) convergen a la misma neurona secundaria, que transporta la información hacia el encéfalo mediante el tracto espinotalámico. Cuando envía información aferente hacia el encéfalo, hay sensación de dolor a la estructura somática porque la estructura visceral no tiene dolor. Cuando el cerebro proyecta la información, la interpreta como si proviniera de la estructura somática. El dolor es referido.

-Teoría de la facilitación. Estipula que hay dos vías aferentes (somática y visceral) y dos neuronas de segundo orden. La neurona visceral emite una vía colateral, sinapsis con la neurona de segundo orden somática. Cuando hay dolor, la señal visceral no se interpreta. Si se liberan neurotransmisores a la vía colateral, tiene un estado excitatorio más elevado y emite impulsos nerviosos.

### -Mecanismos de dolor agudo postoperatorio.

El dolor agudo se ve limitado por el tiempo y la agresión quirúrgica activando todos los nociceptores de las terminales nerviosas de tejidos superficiales y profundos, cutáneos y viscerales manifestando todo tipo de dolor somático superficial o profundo, visceral y neuropático. Éstas respuestas incluyen 4 fases:

1. Lesión tisular y liberación de mediadores químicos a nivel local.
2. Sensibilización de los nociceptores periféricos en la zona lesionada, llamada hiperalgesia primaria y sensibilización alrededor de la zona lesionada, lo que se llama hiperalgesia secundaria.
3. Sensibilización central por hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior a nivel medular, generando aumento del tamaño de sus campos receptores, alteraciones en el procesamiento de la sensibilidad nociceptiva (incremento de la intensidad y duración de la respuesta frente a una estimulación repetida), con elevación simpática y exageración de los reflejos segmentarios espinales y suprasegmentarios.
4. Cese de la estimulación a la cicatrización de la herida lesionada y recuperación de la sensibilidad normal. <sup>(16)</sup>

### *-Nivel de tolerancia al dolor*

La IASP lo define como: “La intensidad máxima de un estímulo del dolor que produce que un sujeto está dispuesto a aceptar en una situación dada.”<sup>(15)</sup>

### *-Analgesia*

La IASP lo define como: “La ausencia de dolor en respuesta a la estimulación que normalmente sería dolorosa.”<sup>(15)</sup>

### *Manejo del dolor agudo.*

Se han descrito varias posibilidades para el manejo del dolor agudo, las cuales son:

-Analgesia multimodal o balanceada: implica la combinación de diferentes clases de analgésicos, así como su aplicación en diferentes sitios de administración.

-Analgesia preventiva: es la analgesia que se inicia antes de que el dolor aparezca, pero posterior al acto quirúrgico.

-Analgesia anticipada: es la analgesia que se inicia antes de la incisión quirúrgica, se concibe como adyuvante a la analgesia del posoperatorio. Su fundamento es el de bloquear las señales nociceptivas desde el sitio quirúrgico y con ello inhibir la sensibilización periférica y central, se previene la exagerada respuesta al dolor posoperatorio.<sup>(17)</sup>

Para mejorar el alivio del dolor y reducir la incidencia y la gravedad de los efectos adversos, en la analgesia postoperatoria debe utilizarse un abordaje multimodal. Ello implica utilizar diferentes clases de analgésicos, incorporar fármacos coadyuvantes y emplear distintas vías de administración.

El dolor postoperatorio mal controlado puede dar lugar a consecuencias a corto y a largo plazo, como complicaciones en la calidad de vida, aumento de la disfunción cognitiva postoperatoria y una mayor incidencia de dolor crónico después de la cirugía.<sup>(11)</sup>

### *Medición del Dolor – Escala Visual Análoga (EVA)*

La escala visual análoga (EVA) es una medición unidimensional de medición de la intensidad del dolor utilizada ampliamente<sup>(18)</sup>. Se compone de una línea vertical u horizontal usualmente de 10 cm de longitud bordeada por dos descriptores verbales<sup>(19)</sup>, cada uno representa un extremo de dolor (“sin dolor = 0”, “intolerable” = 10) que se ha modificado en función de múltiples estudios<sup>(20, 21)</sup> Siendo una alternativa de lo anterior la escala numérica análoga (ENA), en la cual, de la misma manera se le pregunta a la paciente en que número estadificaría la presencia de dolor, siendo 0 equivalente a ausencia de dolor y 10 un dolor intolerable.

En el presente estudio se realizó una clasificación ordinal de la escala de dolor reportada por las pacientes, por lo que se encontraron cuatro categorías: sin dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor intenso (anexo 1)

## Tratamiento del dolor agudo postoperatorio obstétrico

1. El paracetamol y los AINEs (anti inflamatorios no esteroideos) son iguales, sólo modestamente eficaces en el tratamiento del dolor uterino y parecen ser seguros, en particular, el ibuprofeno
2. El dolor después del parto requiere un tratamiento adecuado, ya que coincide con la nueva física, estado emocional, aprendizaje y puede desencadenar la depresión postnatal.
3. La prescripción de medicamentos durante la lactancia requiere la consideración de la transferencia a la leche materna, absorción por el recién nacido, y los posibles efectos adversos para éste.
4. La morfina parenteral, fentanilo y otros opioides se consideran seguros en la lactancia.
5. Los anestésicos locales parecen seguros en la lactancia.

Hay suficientes datos que sugieren que la analgesia epidural ofrece una analgesia postoperatoria superior a la ofrecida por los opioides sistémicos, incluida la analgesia intravenosa controlada por el paciente (PCAIV). Además de mejorar el control del dolor, la anestesia y analgesia epidurales pueden mejorar los resultados de los pacientes (menor morbilidad y, posiblemente, menor mortalidad) al atenuar la fisiopatología perioperatoria. El empleo de analgesia epidural en el tratamiento del dolor postoperatorio ha evolucionado como componente crítico de un planteamiento multimodal, con el fin de lograr una analgesia adecuada con mejores resultados. Una estrategia basada en la evidencia para la analgesia postoperatoria que emplea tanto técnicas de analgesia regional como otras modalidades ajustadas a las necesidades de cada paciente pueden ofrecer los mejores resultados a los pacientes. <sup>(17)</sup>

Existen en la actualidad un buen número de fármacos empleados para tratar de lograr todos estos objetivos, y otros como anestésicos locales y opioides de duración intermedia que han sido y siguen siendo estudiados con el fin de determinar la posible utilidad y seguridad de su administración entre estos pacientes para proporcionarles entre otros aspectos sedación y analgesia<sup>(17)</sup>.

Se ha encontrado que en el género femenino el umbral al dolor postoperatorio en cirugías abdominales es menor con respecto a la población masculina, sobre todo en mujeres jóvenes de edad fértil y que son tratadas con PCA<sup>(22)</sup>. Existen diversos estudios que muestran el uso de morfina por medio de PCA para el control del dolor postoperatorio, sin embargo la mayoría son pacientes tratados con infusión intravenosa + PCA IV, reportando la presencia de depresión respiratoria con pico aproximadamente a las 24 hrs del inicio de la infusión debido a la acumulación de morfina y sus metabolitos<sup>(22,23)</sup>

Así mismo se ha documentado la presencia de efectos adversos, principalmente náuseas y vómito importantes postoperatorias en el género femenino relacionadas al uso de morfina.<sup>(23,24)</sup>

Con respecto a los anestésicos locales es importante tener conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de las principales clases de agentes; la quiralidad en las formulaciones de éstos; aditivos en preparados anestésicos y sus importancia clínica y las indicaciones, riesgos, beneficios y la eficacia de la aplicación local de anestésico epidural.

Igualmente los signos, síntomas y tratamiento de la toxicidad sistémica de anestésico local, el riesgo de toxicidad en relación a la selección del agente y el sitio de administración, y la manera de distinguir tal toxicidad de otros efectos adversos comunes de anestesia local como hipotensión son importantes así como detectar la presencia de probable alergia.

Se deben conocer ampliamente los efectos adversos fisiológicos y psicológicos del dolor agudo y su modificación para la anestesia (regional vs general) y las técnicas analgésicas, como son:

A. Metabólico: la movilización de sustrato, el catabolismo mediado en gran parte por la secreción hormonal.

B. Cardiovascular: hipertensión, taquicardia, isquemia miocárdica, disminución de umbral de fibrilación.

C. La hipercoagulabilidad: los riesgos de enfermedad trombótica o embólica debido a la inmovilización, lesión de los tejidos, y las acciones hormonales.

D. Pulmonar: compromiso debido a la inmovilización y la insuficiencia intrínseca del músculo diafragmático.

E. Gastrointestinal: debido al dolor y las terapias de dolor (especialmente los opiáceos)

F. Malestar psicológico y la disfunción cognitiva: debido a las respuestas al dolor y el estrés hormonal, ansiedad, terapias de impotencia, insomnio y dolor.

G. La predisposición al dolor crónico debido a la sensibilización neuronal central.

Respecto al uso de los opioides, se debe tomar en cuenta su selectividad de receptores, su característica agonista, y permitir la sustitución racional de fármacos, su presencia de reacción adversa o efectos secundarios, los efectos adversos comunes (depresión respiratoria, sedación, estreñimiento, náuseas, prurito y retención urinaria) y su reversión con otra clase de opioides como naloxona.

Los riesgos y beneficios del uso de opioides espinales se demuestran con pruebas a favor y en contra de la selección de la vía espinal, en comparación con la vía sistémica para procedimientos quirúrgicos específicos.

Se deben reconocer los problemas especiales asociados con el uso de los opioides en pacientes con tolerancia a éstos ó abuso de sustancias.

Para la vía epidural analgésica, se deben conocer los riesgos y beneficios. Destacar los riesgos asociados con el uso de fármacos por ésta vía. Cabe destacar, que se debe extremar cautela en pacientes bajo tratamiento con medicamentos que alteran la coagulación.

Recalcar la importancia de los protocolos y procedimientos para la gestión de la seguridad, pre, trans y postoperatorio, incluyendo la educación y la formación de todo el personal involucrado.

Las características principales de diagnóstico y manejo adecuado de las complicaciones importantes o problemas que puedan surgir en relación con el tratamiento, incluyen:

- a. Hematoma epidural
- b. Absceso epidural
- c. Lesión de raíz del nervio espinal
- d. El síndrome de cauda equina
- e. Síntomas neurológicos transitorios.
- f. Meningitis
- g. Dolor de cabeza asociado con hipotensión
- h. Extremidades: síndrome compartimental, lo que podría enmascarse por el exceso de la analgesia epidural.
- i. Alteración temporal de la función de la vejiga, principalmente para la micción.

### Objetivo de la analgesia epidural:

1. Aprovechar la anestesia epidural ante todas las técnicas para una cirugía, el objetivo es proporcionar un mejor alivio del dolor postoperatorio en comparación con la administración de opioides parenterales.
2. Los anestésicos locales epidurales mejoran la oxigenación y reducen las infecciones pulmonares y otras complicaciones pulmonares en comparación con los opioides parenterales.
3. La analgesia epidural con anestésicos locales mejora la recuperación del intestino posterior a cirugía abdominal.
4. La combinación de bajas concentraciones de anestésicos locales y opioides proporcionan una analgesia de mejor calidad que la proporcionada por los compuestos individuales.
5. El riesgo de daño neurológico permanente en asociación con la analgesia epidural es pequeña, la incidencia es más alta donde se han producido retrasos en el diagnóstico, y si la descompresión está indicada debe realizarse de inmediato (dentro de las 8 horas a la aparición de signos neurológicos) ya que aumenta la probabilidad de recuperación neurológica parcial o total.
6. La disposición de la analgesia epidural en infusión continua o administración controlada por el paciente, con una mezcla de anestésico local y opioides es seguro en la sala general del hospital, mientras es supervisado por un servicio de dolor con la anestesia basada en las 24 horas, la cobertura de personal médico y supervisado por así personal capacitado de enfermería.<sup>(15)</sup>

### -Manejo del dolor por vía neuraxial

La vía peridural es la más utilizada para manejo de dolor postoperatorio, por los beneficios que representa, siendo la indicación más frecuente para la administración de analgesia con o sin opioides, sobretodo aquellos pacientes que fueron tratados con bloqueo peridural para su intervención quirúrgica, que no presentaron anestesia inadecuada, ni complicaciones que pueden contraindicar su uso.

Los beneficios de la analgesia por éste método son: manejo de opioides con micro dosis, mínimos efectos hemodinámicos, cardiorrespiratorios, sin bloqueo simpático ó motor, que permita al paciente la deambulación sin riesgo de hipotensión tipo ortostática, e incoordinación motora, que por lo general se asocia con la administración de anestésicos locales a altas concentraciones. Estas ventajas de los opioides peridurales son particularmente benéficas en las pacientes de alto riesgo.

El término “analgesia espinal selectiva” comprende neurofisiológicamente la presencia de receptores opioides específicos de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal, lo cual provoca un tipo de bloqueo inhibitorio a nivel presináptico y postsináptico, inhibiendo así la excitación de la célula neuronal produciendo un bloqueo selectivo de la construcción del dolor; tiene una mejor eficacia en el dolor postoperatorio.

La liposolubilidad de los opioides es de suma importancia por su rápida penetración y absorción en los receptores espinales, sin presentar depresión respiratoria en etapa tardía, pero producen efectos secundarios inmediatos como: náusea, vómito, prurito y retención urinaria. Que en dado caso de presentarse deben ser tratados de forma eficaz. <sup>(17)</sup>

Las guías de la IASP para el manejo peridural del dolor mencionan que el fentanilo tiene una tolerancia relativa 50, vida media 3-6 horas tras un bolo de 0.025 a 0.1 mg, infusión de 0.010 a 0.25 mg/h. <sup>(15)</sup>

Para la analgesia regional y medicación concomitante con anticoagulantes, se sabe que la anticoagulación es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un hematoma epidural después del bloqueo neuroaxial. <sup>(15)</sup>

## ***Modos y dosis de PCA***

### *Concepto de MEAC*

Mínima concentración efectiva alcanzada de un fármaco opioide para dar un tratamiento de analgesia efectiva. Se le llama MEAC por sus siglas en inglés “*Minimum Effective Analgesic Concentration*” . La MEAC alcanzado puede variar según el nivel de dolor y analgesia.

Cabe considerar que la analgesia efectiva puede variar considerablemente entre individuos por ello se establece que hay una variabilidad farmacodinámica ante la respuesta de los opioides y por lo tanto a los requerimientos.

Se estudiaron los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de los requerimientos de los opioides. Con lo cual sugieren que la MEAC de un individuo puede estar determinado por el flujo de opioide endógeno contenido de líquido cerebroespinal. Por lo que pacientes que tienen más opioide endógeno en el líquido cerebroespinal requieren menos MEAC para establecer y mantener analgesia.

Hay dos requisitos para una establecer una efectiva analgesia con opioides:

- 1- Individualizar la dosis del opioide, quitando el dolor para alcanzar el MEAC y la analgesia.
- 2- Mantener una optima concentración plasmática constante del opioide, evitando picos y valles. <sup>(14)</sup>



Los miembros de la ASA están de acuerdo en el uso de los opioides neuroaxiales para analgesia postoperatoria, ya que aparentemente mejoran la analgesia y la satisfacción materna. <sup>(25)</sup>

Dentro de las recomendaciones en las guías para el manejo anestésico en prácticas de anestesia obstétrica se menciona que para la analgesia postoperatoria después de la anestesia neuroaxial de cesárea, se prefieren los opioides neuraxiales sobre las dosis intermitentes de opioides administrados parenteralmente. <sup>(25)</sup>

## Farmacología

### **Opioides**

Los opioides se emplean como analgésicos en el dolor agudo y crónico. Su acción está mediada por una interacción con cuatro receptores específicos. La biología molecular, la fisiología de la nocicepción y la genética han permitido avanzar en la comprensión de la interacción opioides-sistema nervioso central y periférico y precisar el impacto del polimorfismo genético. La farmacología clásica permite clasificar los diferentes opioides según la naturaleza de su interacción con los receptores. Las nuevas moléculas opioides son escasas. Sin embargo, se han desarrollado nuevas vías de administración, como las vías transmucosa, transcutánea pasiva y por iontoforesis. La acción común a todos los opioides sobre el sistema nervioso central expone a los pacientes a un efecto sedativo, un efecto depresor respiratorio, una acción psicoafectiva y una hiperalgesia. Los otros efectos secundarios incluyen náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, broncoconstricción y depresión de la tos. Los antagonistas de acción periférica ofrecen una acción preventiva sobre los efectos digestivos. El uso mucho más amplio de los opioides a largo plazo expone a un aumento de su empleo inadecuado. Los opioides constituyen una familia de analgésicos de referencia empleados tanto en la anestesia como en el tratamiento del dolor agudo y crónico. <sup>(26)</sup>

### **Fentanilo**

El fentanilo es un opioide agonista, sintético, derivado de la familia fenilpiperidina. Nombre químico N- (1- fentanil-4- piperidil) propionanilida citrato (1:1) y una fórmula química  $C_{22}H_{28}N_2O_7$  con un peso molecular de 528.60. Con las siguientes semividas:  $t_{1/2\alpha}$  1.8 minutos,  $t_{1/2\beta}$  13.4 minutos,  $t_{1/2\delta}$  de 3.7 horas. Volúmenes de distribución inicial de 0.36 L/kg y total de 4 L/kg. Depuración plasmática de 12.7 ml/kg/min, metabolizado por el CYP3A4 y coeficiente de extracción hepática de 0.7.

Narcótico analgésico 75- 125 veces más potente que la morfina, pero su eficacia ó efecto máximo es similar. <sup>(26)</sup>

### **Farmacocinética**

El gran volumen de distribución del fentanilo es el responsable de su larga semivida de eliminación, con un riesgo de acumulación en caso de administración de una dosis única alta, de dosis repetidas o de una administración prolongada.

En estos casos, el fentanilo se convierte en un morfínico de muy larga duración de acción. La segunda consecuencia del gran Vdss (volumen de distribución en el estado estable) es la recirculación del fentanilo desde el territorio muscular durante el recalentamiento en la fase postoperatoria a causa de la reversibilidad de la vasoconstricción intraoperatoria de este territorio. Estas recirculaciones originan picos secundarios a lo largo de la fase de eliminación y pueden de esta forma contribuir a las depresiones respiratorias secundarias descritas con el fentanilo durante el período del despertar. <sup>(27)</sup> El fentanilo se metaboliza en el hígado, bajo el efecto de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, esencialmente en norfentanilo, metabolito que parece ser inactivo desde el punto de vista farmacológico y que se excreta por vía urinaria. Menos del 7% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y sólo alrededor del 1% se elimina igual por las heces. El porcentaje de unión del fentanilo con las proteínas plasmáticas es del 80-85%.

Fracción difusible e índice de difusión del Fentanilo con respecto a la petidina, tomada como referencia (índice de difusión = 1): <sup>(26)</sup>

	pKa (pH 7.4)	Base (%) (pH 7.4)	Fracción libre (%)	V1 (L)	Coefficiente octanol/agua (pH 7.4)	Índice de difusión (pH 7.4)
Fentanilo	8.4	9	16	60	813	20.4

En cuanto a su mecanismo de acción celular los receptores opioides se emparejan con proteínas G de tipo Gi/o, inhibiendo así la adenilato ciclasa y disminuyendo por tanto el contenido intracelular de AMP cíclico. Así permiten abrir los canales de potasio, lo cual provoca una hiperpolarización celular a nivel postsináptico e inhibe la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje reduciendo la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. El conjunto de estos efectos conduce a una reducción de la excitabilidad neuronal. El fentanilo, como agonista puro  $\mu$ , produce analgesia intensa, constante y dependiente de la dosis, con eficacia en la mayoría de los tipos de dolor inflamatorio, depresión respiratoria, estreñimiento, compensación, alteración del sistema inmunitario y aumento de la locomoción. <sup>(28)</sup>

En cuanto a los efectos adversos el prurito aparece con los opioides administrados por cualquier vía, pero su incidencia es mayor en caso de administración espinal. El mecanismo parece estar mediado por las neuronas espinales y es reversible con la naloxona. Genera depresión respiratoria al disminuir de forma dependiente de la dosis la respuesta de los centros respiratorios bulbares a los estímulos hipoxémicos e hipercápnicos. <sup>(28)</sup> La broncoconstricción se debe a una acción directa de los opioides sobre el músculo liso bronquial a causa de la liberación de histamina. Con respecto a la acción cardiovascular sobre la frecuencia cardíaca provoca una bradicardia sinusal por estimulación del nervio vago a nivel del suelo del tercer ventrículo.

Esta bradicardia se antagoniza con atropina, mientras que sobre los vasos provoca una vasodilatación arteriolar y venosa dependiente de la dosis. El bloqueo de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> antagoniza este efecto hipotensor. Este efecto es muy significativo en caso de hipovolemia asociada. Sobre la contractilidad miocárdica, cuando no hay enfermedad cardíaca existente o hipertensión simpática, los opioides no actúan sobre la contractilidad miocárdica. Su acción sobre el tubo digestivo causa náuseas y vómitos, que son los efectos secundarios más frecuentes, con una incidencia media del 30% (20-60%), tanto en postoperatorio como en el dolor crónico. La incidencia es similar independientemente de la vía de administración. Se ha establecido una relación entre la dosis de opioide utilizada y la incidencia de los efectos secundarios.<sup>(29)</sup> Con respecto al estreñimiento, El efecto sobre el tránsito digestivo tiene un mecanismo periférico. Se traduce por una reducción de las contracciones propulsoras del intestino delgado y del colon. La prolongación del tránsito expone a una reabsorción más importante de agua que, asociada a la reducción de las secreciones biliar, pancreática e intestinal, aumenta la viscosidad del contenido intestinal. El tono del esfínter anal aumenta y la sensación de distensión rectal se reduce. Este estreñimiento es el mayor efecto secundario de los opioides en los dolores crónicos.

Su acción sobre el ojo es que ejerce una acción miótica por estimulación del núcleo parasimpático del nervio motor ocular común.

Sobre el aparato urinario y las vías biliares aumenta el tono de las fibras circulares del esfínter vesical y disminuyen la tonicidad y la actividad de las fibras longitudinales por vía medular.

Esto favorece la retención de orina. La incidencia es mayor con los opioides administrados por vía espinal. Un efecto periférico similar se observa en las vías biliares con, como consecuencia, una hiperpresión importante de las vías excretoras biliares.<sup>(26)</sup>

## **Anestésicos Locales**

Los anestésicos locales (AL) bloquean la génesis y propagación de los impulsos eléctricos en tejidos eléctricamente excitables como el tejido nervioso. Su uso en clínica es variado e incluye inyección/infiltración directa en tejidos, aplicación tópica y administración endovenosa para producir efectos en localizaciones diversas, pero casi siempre para interrumpir reversiblemente la conducción nerviosa en un determinado territorio.<sup>(30)</sup>

Si se emplean sobre un grupo de nervios o de la médula espinal hablamos de bloqueo de plexo, de bloqueo epidural o de bloqueo subaracnoideo. Si se emplean tópicamente se habla de anestesia tópica.

Los AL impiden la propagación del impulso nervioso disminuyendo la permeabilidad del canal de sodio, bloqueando la fase inicial del potencial de acción. Para ello los anestésicos locales deben atravesar la membrana nerviosa, puesto que su acción farmacológica fundamental la llevan a cabo uniéndose al receptor desde el lado citoplasmático de la misma.

Este bloqueo iónico de membrana es el que explica el bloqueo de conducción a nivel de nervio periférico, mientras que a nivel del neuroeje los AL bloquean los canales iónicos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  en el asta posterior medular. Aquí además influyen sobre las vías nociceptivas y los efectos postsinápticos de los neurotransmisores nociceptivos

Esta acción se verá influida por:

1. El tamaño de la fibra sobre la que actúa
2. La cantidad de anestésico local disponible en el lugar de acción.
3. Las características del fármaco <sup>(30)</sup>

De acuerdo con el diámetro de la fibra nerviosa, la frecuencia de despolarización del potencial de acción y la disposición anatómica de las fibras nerviosas, cuando se aplica un anestésico local a un nervio mixto, la secuencia de bloqueo es la siguiente:

1. Fibras B y C (funciones autónomas): vasodilatación.
2. Fibras A $\delta$  (sensibilidad térmica y dolorosa): analgesia.
3. Fibras d- $\gamma$  y C (sensación dolorosa): analgesia.
4. Fibras A $\alpha$  (conducción motora y propiocepción): pérdida de actividad motora y sensibilidad táctil.

La recuperación del bloqueo sigue un orden inverso al de su aparición. <sup>(30)</sup>

La estructura química de los anestésicos locales se encuentra constituida por cuatro subunidades (Figura 1): <sup>(31)</sup>

*-Subunidad 1: núcleo aromático*

Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula. Está formada por un anillo bencénico sustituido. La adición de más grupos a este nivel aumentará la liposolubilidad.

*-Subunidad 2: unión éster o amida*

Es el tipo de unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y determinará el tipo de degradación que sufrirá la molécula: los amino-ésteres son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas y las amino-amidas a nivel hepático, siendo estas últimas más resistentes a las variaciones térmicas.

*-Subunidad 3: cadena hidrocarbonada*

Generalmente es un alcohol con dos átomos de carbono. Influye en la liposolubilidad de la molécula que aumenta con el tamaño de la cadena, en la duración de acción y en la toxicidad.

*Subunidad 4: grupo amina:* es la que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas y lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Según los sustituyentes del átomo de nitrógeno variará el carácter hidrosoluble de la molécula



Núcleo aromático	Unión	Cadena hidrocarbonada	Amina
	CO—O Éster	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	N $\begin{cases} R1 \\ R1 \end{cases}$
	MM—CO Amida	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	N $\begin{cases} R1 \\ R1 \end{cases}$

Figura 1. Estructura química de los anestésicos locales

## Ropivacaína

La ropivacaína, o 1-propil-2',6'-pípecoloxilidida (propivacaína) es un anestésico local de tipo aminoamida, perteneciente al grupo de las pípecoloxilididas, moléculas quirales definidas por la existencia de un átomo de carbono asimétrico (fig. 2). Esta característica explica la existencia de moléculas de configuración S(-) o levógiras y R(+) o dextrógiras.

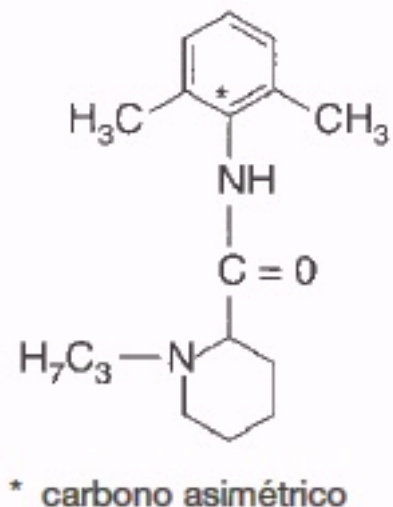


Figura 2

La pureza enantiomérica levógira de la solución comercializada, obtenida por alquilación del enantiómero S(-) del ácido dibenzol-L-tárrico, es de 99,5 %. Los enantiómeros difieren en su estructura tridimensional, lo cual explica las numerosas diferencias en la actividad biológica, tanto en lo referente a los efectos esperados como a los efectos adversos.

Estas variaciones están correlacionadas con su unión específica a enzimas constituidas de aminoácidos, los cuales poseen a su vez propiedades quirales estereoselectivas. La ropivacaína es el primer anestésico local disponible para la utilización clínica bajo la forma pura de su enantiómero S(-).

En cuanto a las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (cuadros I y II) la liposolubilidad relativa de la ropivacaína, medida por su coeficiente de partición n-heptano/tampón y por el índice de captación relativa media por el nervio ciático de rata, coloca a esta solución en posición intermedia entre la lidocaína y la bupivacaína. <sup>(32)</sup>

**Cuadro I.– Características fisicoquímicas de la ropivacaína.**

Peso molecular	pKa (25°C)	Coefficiente de partición	Porcentaje de ligamiento proteico	Potencia relativa	Relación feto-materna
328,9	8,07	147	95	6	0,15 – 0,35

**Cuadro II.– Parámetros farmacocinéticos de la ropivacaína.**

Vdss (l/kg)	Cl (l/min)	EH (%)	t <sup>1/2β</sup> (h)
0,84	0,73	60	1,9

Vdss: volumen de distribución en el equilibrio; Cl: aclaramiento plasmático total; EH: coeficiente de extracción hepática; t<sup>1/2β</sup>: vida media de eliminación.

### Absorción

Después de la administración intravenosa continua de una dosis de 50 mg en 15 minutos, la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de ropivacaína es de 1,5 mg/l. <sup>(33)</sup> Después de la inyección de una dosis peridural única, la cinética de la ropivacaína es equivalente a la de la bupivacaína. La inyección peridural de dosis crecientes de ropivacaína (100, 150 y 200 mg) produce así C<sub>máx</sub> crecientes, iguales a 0,53, 1,07 y 1,53 mg/l respectivamente. <sup>(34)</sup> La perfusión peridural continua durante 21 horas está asociada a un aumento continuo de la concentración plasmática y, aunque no se observe gran variación entre la quinta y la décima hora, las concentraciones más elevadas se miden en la 21<sup>a</sup>. <sup>(35)</sup> Después de un bolo inicial de 50 mg, la inyección peridural continua de ropivacaína (10 y 20 mg/h) durante 24 horas está asociada también con una elevación significativa de la concentración plasmática total, mientras que la concentración plasmática de la forma libre permanece constante. <sup>(36)</sup> Después de una inyección peridural, la cinética de absorción es bifásica, con una fase inicial rápida (t<sub>1/2α</sub>: 14 minutos) seguida de una fase más lenta (t<sub>1/2β</sub>: 4,2 horas).

Cada una de estas fases representa aproximadamente el 50 % de la absorción sistémica total. <sup>(37)</sup> La biodisponibilidad de la ropivacaína por vía peridural es igual a 1. <sup>(34)</sup> Después de una inyección intercostal, el pico medio (C<sub>máx</sub>) y el período de obtención de las concentraciones plasmáticas máximas (T<sub>máx</sub>) son comparables a los de la vía peridural. <sup>(34)</sup>

### Distribución <sup>(33)</sup>

La ropivacaína está fuertemente ligada a las proteínas plasmáticas (94%), principalmente a la - $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. <sup>(38)</sup> A pesar de poseer un pKa idéntico, este porcentaje de unión es levemente inferior al de la bupivacaína, lo cual teóricamente debería conferir a la ropivacaína una menor duración de acción. El volumen de distribución medio del fármaco libre (6 %) es de 42 L y se eleva a 742 L cuando se calcula según la concentración plasmática de sustancia libre.

### Metabolismo

Las aminoamidas son metabolizadas por el citocromo P450 (CYP) de los microsomas hepáticos. <sup>(39)</sup> En el voluntario sano, el coeficiente de extracción hepática de la ropivacaína se sitúa entre 0,2 y 0,6<sup>(39)</sup>. In vitro, los microsomas hepáticos humanos degradan la ropivacaína en varios metabolitos, principalmente en 2',6'-pipecoloxilidida, y secundariamente en 3'-hidroxirópivacaína y 4'-hidroxirópivacaína <sup>(37)</sup>. Por último, la importancia de la N-desalquilación y de la 3'-hidroxilación de la ropivacaína está correlacionada de manera significativa con las tasas respectivas de las isozimas CYP3A4 y CYP1A2, presentes en los microsomas hepáticos humanos <sup>(39)</sup>. En las orinas, la 3-hidroxirópivacaína y la 2-hidroxirópivacaína representan los metabolitos esenciales <sup>(40)</sup>, mientras que el 1 % de la dosis inyectada se elimina sin ser modificado.

### Eliminación (cuadro II)

#### Vida media de eliminación <sup>(37)</sup>

La vida media depende del volumen de distribución Vd y del aclaramiento Cl. La relación Cl/Vd define la constante de eliminación del producto, mientras que la relación inversa Vd/Cl define el tiempo de residencia medio en el organismo o MBRT (*mean body residence time*, por sus siglas en inglés). La vida media terminal de la ropivacaína es más larga después de inyección peridural que después de inyección intravenosa, debido a una absorción bifásica. El tiempo medio de residencia en el organismo disminuye con el aumento de la dosis de ropivacaína inyectada. Después de inyección peridural de dosis únicas de 100, 150 y 200 mg este tiempo es de 9,92, 7,53 y 4,47 horas respectivamente. <sup>(41, 42)</sup>

## Efectos farmacodinámicos

### Potencia anestésica

En el ser humano, el análisis electromiográfico muestra que la extensión del bloqueo motor es equivalente o supera de uno a cuatro metámeros a la del bloqueo sensitivo. <sup>(43)</sup>

### Latencia

Como en los otros anestésicos locales, la latencia varía según la concentración de la solución y la vía de administración. Por vía peridural, la latencia del bloqueo sensitivo pasa de 6,4 a 2,4 minutos cuando la concentración de ropivacaína pasa de 0,5 a 1 %, <sup>(44)</sup> mientras que en el bloqueo motor pasa de 27 a 18 minutos. <sup>(45)</sup> Por esta vía, el tiempo de acción de la ropivacaína al 0,5 % es comparable al de la bupivacaína al 0,5 o al 0,75 %. <sup>(46, 47)</sup>

### Duración

La duración de acción prolongada de la ropivacaína se debe en gran parte a su potente efecto vasoconstrictor, que determina una disminución de los flujos sanguíneos locales.

Por vía peridural, la duración del bloqueo sensitivo es dosis-dependiente, pasando de 268 minutos para la dosis de 100 mg a 411 minutos para la de 200 mg. <sup>(45)</sup> La duración del bloqueo motor es también dosis-dependiente. <sup>(43)</sup>

Por vía subaracnoidea, la duración y la extensión de los bloqueos sensitivo y motor aumentan con la concentración y la dosis inyectada. Después de la inyección de 3 ml de ropivacaína al 0,5 y al 0,75 %, las duraciones de los bloqueos sensitivo y motor pasan de 268 a 358 minutos y de 178 a 268 minutos respectivamente. <sup>(48)</sup>

## Efectos de los adyuvantes vasoconstrictores

En los tejidos humanos, in vivo, la ropivacaína induce una vasoconstricción <sup>(49)</sup> a partir de volúmenes pequeños y bajas concentraciones (0,75 %). In vivo, se observa el habitual efecto vascular bifásico de las aminoamidas (vasoconstrictor, y después vasodilatador), puesto que el efecto se invierte con concentraciones más elevadas. <sup>(50)</sup> Utilizada sola en una dosis de 0,5 %, la adrenalina disminuye el flujo sanguíneo local, pero la ropivacaína no sólo no acentúa sino que disminuye el efecto vasoconstrictor de la adrenalina. <sup>(51)</sup>



Por vía peridural, la adición de adrenalina a la ropivacaína 0,5 y 0,75 % no proporciona ninguna ventaja en lo referente a la latencia y la duración,<sup>(52)</sup> y no modifica ni las características del bloqueo, ni la ocurrencia de eventuales efectos cardiovasculares que no sean aquellos que se observan normalmente cuando se practica una anestesia peridural.<sup>(53,54)</sup> De hecho, la incidencia de hipotensiones arteriales vinculadas al bloqueo simpático no se modifica por la adición de adrenalina.

### **Efectos en el embarazo**

En el animal, el embarazo disminuye el aclaramiento de la ropivacaína, así como el volumen de distribución durante la fase de descenso exponencial terminal de eliminación.<sup>(55)</sup> Por el contrario, el embarazo no modifica la tasa de fijación proteica de la ropivacaína,<sup>(56)</sup> lo cual explica porqué las concentraciones que pueden causar manifestaciones tóxicas son idénticas en el animal grávido y en el no grávido.<sup>(56)</sup> La ropivacaína no modifica el flujo sanguíneo medido en las arterias uterinas y no produce, en consecuencia, ningún deterioro de las condiciones fetales.<sup>(56)</sup> Por último, el aumento de la concentración de progesterona no incrementa la toxicidad cardíaca de la ropivacaína.<sup>(57)</sup>

Estas observaciones se confirman en la mujer. Durante las cesáreas, la inyección peridural de 150 mg de ropivacaína proporciona una analgesia idéntica a la inducida por 150 mg de bupivacaína. La  $C_{máx}$  de los dos fármacos es semejante ( $1,3 \pm 0,09$  versus  $1,1 \pm 0,09$  mg/l), aún cuando la ropivacaína presenta una vida media terminal más corta ( $5,2 \pm 0,6$  versus  $10,9 \pm 1,08$  horas) y una concentración libre más elevada.<sup>(58)</sup> Las relaciones fetomaternas de los dos anestésicos locales libres son comparables (0,72 para la ropivacaína y 0,69 para la bupivacaína)<sup>(58,59,60)</sup>

La ropivacaína peridural no altera ni el flujo sanguíneo uteroplacentario ni la circulación fetal<sup>(59)</sup> En las valoraciones del Apgar y las neuroconductuales en el recién nacido, tras el uso de ropivacaína, se ha visto que son altas, en cirugías en donde no hubo sufrimiento fetal. En dichas valoraciones no hubo diferencia significativa entre el uso de ropivacaína y bupivacaína peridural.<sup>(61)</sup>

### **Efectos adversos**

En lo referente a la vía de administración y a la extensión del bloqueo, en condiciones normales de utilización, los efectos adversos son idénticos a los de los otros anestésicos locales. Después de una inyección peridural, los efectos adversos señalados son variables: hipotensión arterial, náuseas, bradicardia, parestesias transitorias, lumbalgias, retención aguda de orina, entre otros. La incidencia es idéntica con la ropivacaína y con la bupivacaína.<sup>(37)</sup>

### *Neurotoxicidad*

La neurotoxicidad central está directamente correlacionada con la potencia anestésica de los anestésicos locales. En el perro despierto, las convulsiones aparecen con dosis idénticas de ropivacaína y de bupivacaína.<sup>(62,63)</sup> En el animal, la tolerancia a la ropivacaína es superior a la de la bupivacaína e idéntica a la de la lidocaína. En el hombre, los voluntarios sanos toleran dosis acumulativas intravenosas de ropivacaína significativamente más elevadas que de bupivacaína antes de que aparezcan signos menores de toxicidad neurológica central (124 versus 99 mg,  $p < 0,001$ )<sup>(64)</sup>

### *Cardiotoxicidad*

Las complicaciones gravísimas señaladas con la bupivacaína y la etidocaína<sup>(65)</sup> constituyeron el estímulo inicial para el desarrollo de la ropivacaína. De este modo, numerosos estudios en animales se han dedicado a evaluar el potencial cardiotoxico de este fármaco. La toxicidad miocárdica de los anestésicos locales es dual y se ejerce a nivel de la contractilidad y a nivel electrofisiológico.

### *Utilización terapéutica*

#### Anestesia peridural

Los estudios utilizando dosis crecientes no permiten encontrar una relación entre dosis y dependencia en lo concerniente al tiempo de aparición del nivel máximo de analgesia.<sup>(66,67)</sup> A la inversa, la duración de anestesia y la intensidad del bloqueo motor aumentan con la dosis de ropivacaína. Wood y Rubin<sup>(68)</sup> informan acerca de un bloqueo motor y sensitivo comparable con 200 mg de ropivacaína y 150 mg de bupivacaína. Pero cuando se ensayan comparativamente dosis de concentraciones equivalentes de ropivacaína y de bupivacaína (150 mg; 0,75 %), la ropivacaína induce una menor incidencia de bloqueos motores de segundo y tercer grado, según la clasificación de Bromage.<sup>(54)</sup>

En la cesárea, el tiempo de instalación del bloqueo motor es más importante en los pacientes que reciben ropivacaína que en los que se administra bupivacaína<sup>(47,58,59,60)</sup> Las diferencias son menos marcadas, y aún ausentes, en lo referente al bloqueo sensitivo.

#### *Analgesia peridural obstétrica*

Esquemáticamente, la ropivacaína tiene efectos similares a los de la bupivacaína durante el trabajo obstétrico.<sup>(69,70,71,72)</sup> Sin embargo, el efecto analgésico aparece más rápidamente con la bupivacaína que con la ropivacaína.

Según McCrae et al, el bloqueo motor es ligeramente menos intenso con la ropivacaína<sup>(71)</sup> mientras que es idéntico para Muir et al<sup>(73)</sup> y para Eddelston et al.<sup>(69)</sup>

Todos estos autores comparan bupivacaína y ropivacaína concentradas al 0,25 %. Un estudio multicéntrico<sup>(74)</sup> que agrupa 133 parturientas, compara los efectos de flujos crecientes (4, 6, 8 y 10 ml/h) de ropivacaína 0,2 % (2 mg/ml). Los autores no encuentran ninguna diferencia en lo referente a la analgesia y a la incidencia del bloqueo motor, pero el flujo 4 ml/h necesita bolos adicionales más frecuentes y el grupo 10 ml/h presenta un consumo total final más elevado. En consecuencia, los autores recomiendan la utilización de flujos de 6 a 8 ml/h. La asociación de concentraciones débiles de ropivacaína con bajas dosis de morfinomiméticos parece ser interesante en teoría, pero no ha sido muy evaluada, al igual que la utilización del modo peridural controlado por la parturienta (PCA). La evolución neonatal, estimada según la evolución del índice de Apgar y de los índices neurocomportamentales neonatales (NACS), es idéntica después de inyección peridural de ropivacaína (75 mg) y de bupivacaína (85 mg).<sup>(75)</sup>

### **Analgesia peridural postoperatoria**

La eficacia analgésica postoperatoria de la administración peridural continua de ropivacaína (10, 20 y 30 mg/h) ha sido comparada a la de un placebo en pacientes sometidos a cirugía abdominal alta<sup>(76)</sup> o baja<sup>(77)</sup> y cirugía ortopédica.<sup>(78)</sup> Se la evaluó en reposo y durante el movimiento y se encontró que la intensidad del dolor y el consumo de morfina disminuían con el aumento de las dosis administradas. La intensidad del bloqueo motor, por el contrario, aumenta con la dosis administrada.

### **Dosis recomendadas**

Para la anestesia peridural, las dosis recomendadas se sitúan entre 113 y 200 mg. Estas dosis se obtienen haciendo variar la concentración o bien el volumen de la solución. Para la analgesia peridural postoperatoria, la ropivacaína se administra en forma de bolos de 20 a 40 mg, seguidos de dosis de complemento de 20 a 30 mg con intervalos de más de 30 minutos, o bien en forma de perfusión continua en una concentración de 0,2 %, con un flujo que varía de 6 a 14 ml/h por vía lumbar y de 4 a 8 ml/h por vía torácica.

Otros usos no tratados a fondo son los bloqueos periféricos y analgesia por infiltración de las heridas operatorias

Por todo lo anterior, la eficacia para el manejo anestésico de la cesárea mediante bloqueo neuraxial utilizando anestésicos locales más fentanilo está comprobado y demostrado, y este tipo de anestesia permite mantener un catéter peridural para el subsecuente manejo de la analgesia post operatoria. Con respecto a la influencia del fentanilo (a 2.5 mcg/ml) sobre el neonato tras su uso para anestesia neuraxial (peridural) materna, Porter reporta que al nacimiento y a los 5 minutos no influye de manera negativa sobre la calificación de Apgar<sup>(79)</sup>.

Los consultores y miembros de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA) han acordado que la analgesia epidural controlada por la paciente provee una mejor analgesia, mejora la satisfacción materna y reduce la necesidad de intervenciones médicas en comparación con la analgesia de infusión continua en mujeres post operadas de cesárea<sup>(25)</sup>. Cuando se usa ropivacaína y fentanilo en infusión, aparentemente mejora la calidad de la analgesia epidural y no se presentan efectos adversos al neonato durante la lactancia.<sup>(80)</sup> Sin embargo, pocos estudios han demostrado que la analgesia epidural controlada por la paciente provee adecuada analgesia, mínimos efectos adversos y pronta recuperación.

La disposición de la analgesia epidural en infusión continua o administración controlada por la paciente, con una mezcla de anestésico local y opioides es seguro en la sala general del hospital, mientras es supervisado por un servicio de dolor con la anestesia basada en las 24 horas, la cobertura de personal médico y supervisado así por personal capacitado de enfermería.<sup>(15)</sup>

Los miembros de la ASA están de acuerdo en el uso de los opioides neuroaxiales para analgesia postoperatoria, ya que mejoran la analgesia y la satisfacción materna.

Dentro de las recomendaciones en las guías para el manejo anestésico en practicas de anestesia obstétrica se menciona que para la analgesia postoperatoria después de la anestesia neuroaxial de cesárea, se prefieren los opioides neuraxiales sobre las dosis intermitentes de opioides administrados parenteralmente.<sup>(25)</sup>

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

La importancia de que la paciente postoperada de cesárea deambule rápidamente para disminuir la probabilidad de una tromboflebitis y tromboembolia pulmonar subsecuente es vital, por otro lado, la ausencia de dolor provee comodidad y permite una recuperación más rápida, lo cual es factible con el uso de ropivacaína por vía peridural, puesto que se controla el dolor preservando la función motora.

Se ha comprobado la eficacia de combinaciones de ropivacaína y narcótico para la analgesia durante el trabajo de parto y para la cesárea, e igualmente se han realizado estudios con anestésicos locales más opioides con o sin anti inflamatorios no esteroideos, sin embargo no se ha logrado definir cuáles serían las concentraciones y volúmenes ideales para una analgesia satisfactoria en este grupo de pacientes.

Es imprescindible determinar si el uso de un método de analgesia peridural continua más dosis adicionales administrados con el método PCA es de utilidad en una población de pacientes postoperadas de cesárea, ya sea electiva o de urgencia así como identificar la presencia de efectos colaterales asociados a la técnica analgésica.

## ***JUSTIFICACION***

Existen muy pocos informes en la literatura médica sobre el uso de una infusión continua de una mezcla de ropivacaina más fentanilo suplementado con dosis adicionales a través del método PCA para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea.

## ***CONSIDERACIONES ÉTICAS***

- Apéndice A- Declaración de Helsinki Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

- Apéndice B- Ley General De Salud. Apartado Bis De Investigación En Humanos.

## ***OBJETIVO***

El objetivo es comparar dosis totales de ropivacaina, adicionadas o no con fentanilo, por infusión peridural continua más PCA para lograr control del dolor postoperatorio en las pacientes intervenidas quirúrgicamente de cesárea, en las primeras 36 horas después de la cirugía y evaluar si su eficacia es equivalente.

## **HIPÓTESIS**

La infusión peridural continua a razón de 3 mL/h y concentración de ropivacaína al .75% suplementada con PCA por la misma vía proveerá una analgesia de la misma calidad y con menor número de efectos colaterales que una infusión peridural continua de 3 mL/h y concentración de ropivacaína al .75% % + 250 mcg de fentanilo suplementada con PCA, durante las primeras 36 horas post cesárea.

## **DISEÑO**

Se trata de un estudio clínico experimental, longitudinal, comparativo (Grupo de comparación Ropivacaína sin fentanilo), prolectivo, ciego, aleatorio, analítico y controlado, durante un período de 5 meses (Septiembre 2015 - Enero 2016)

### Seguimiento

Se le dio seguimiento a las pacientes durante el postoperatorio inmediato durante su hospitalización de 36 horas.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

Muestra: Paciente femenino mayor de 18 años y menor de 50 años, cursando los últimos trimestres del embarazo. Estado físico en la Clasificación de American Society of Anesthesia (ASA) grado II- III.

Tamaño de la muestra: 50 pacientes (asumiendo demostrar equivalencia de los tratamientos estudiados)

Muestreo o Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio: aleatorio

Cálculo de muestra: Usando la fórmula para determinar el tamaño necesario de muestra para la comparación de dos medias,<sup>(81)</sup> donde: a) alfa es 0.05; b) beta es 0.85; c) varianza de 1.83; d) diferencia esperada de 1.5 unidades. La muestra se calculó en 23 pacientes para cada grupo.

**Fórmula para el tamaño muestral para la comparación de dos medias**

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

- donde:  $n$  son los individuos necesarios en cada una de las muestras;  
 $z_{\alpha}$  es el valor  $z$  correspondiente al riesgo deseado;  
 $z_{\beta}$  es el valor  $z$  correspondiente al riesgo deseado;  
 $s^2$  es la varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia;  
 $d$  es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos).

Los datos sustituidos en la fórmula fueron los valores de beta y alfa correspondientes de acuerdo con las siguientes tablas:

**Valores de  $Z_{\alpha}$  y  $Z_{\beta}$  más frecuentemente utilizados**

$Z_{\alpha}$		
$\alpha$	test unilateral	test bilateral
0,200	0,842	1,282
0,150	1,036	1,440
0,100	1,282	1,645
0,050	1,645	1,960
0,025	1,960	2,240
0,010	2,326	2,576
potencia		
$\beta$	(1- $\beta$ )	$Z_{\beta}$
0,01	0,99	2,326
0,05	0,95	1,645
0,10	0,90	1,282
0,15	0,85	1,036
0,20	0,80	0,842
0,25	0,75	0,674
0,30	0,70	0,524
0,35	0,65	0,385
0,40	0,60	0,253
0,45	0,55	0,126
0,50	0,50	0,000

## Criterios de Selección:

### Criterios de Inclusión

Paciente femenino cursando últimos dos trimestres del embarazo (28-42 semanas de gestación). Rango de edad 18- 50 años Clasificación de ASA II y III, que sean intervenidas quirúrgicamente de cesárea con incisión Pfannenstiel.

### Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de alergia a fármacos utilizados en el estudio, cesárea que se haya realizado por incisión en línea media, que las pacientes tengan antecedente de ingerir medicamentos coadyuvantes y/o analgésicos, pacientes con datos de infección en sitio de punción o malformaciones congénitas y fractura de cuerpos vertebrales en sitio de punción para colocación de catéter peridural así como uso de anticoagulantes por un periodo menor a 12 horas previo a la cirugía.

### Criterios de eliminación

Punción prequirúrgica de duramadre advertida. Necesidad de cambio de técnica anestésica transquirúrgica (Anestesia General).

## ***Definición de variables***

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
Edad	Del latín <i>aetas</i> , es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser animado.	Es la edad de las pacientes en años al momento de realizar el estudio.	Años cumplidos	Cuantitativa Continua
Peso	Del latin <i>pensum</i> , concepto definido como la fuerza con la que el planeta tierra atrae a los cuerpos.	Cantidad de materia o masa que posee cada paciente embarazada previo a ser sometida a cesárea	Kilogramos	Cuantitativa Continua
Talla	Del italiano <i>taglia</i> , medida de la estatura del cuerpo humano desde el talón de los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Estatura de cada paciente embarazada previo a ser sometida a cesárea	Centímetros	Cuantitativa Continua



Semanas de Gestación (SDG)	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio, confirmada por ultrasonografía.	Semanas y días completos de embarazo al momento de la cesárea	Semanas y días completos de embarazo	Cuantitativa Continua
Fentanilo	Fármaco sintético, opioide agonista, relacionado con las fenilpiperidinas con el nombre químico de N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilide citrato (1:1), una fórmula química de C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> y un peso molecular de 528.60	Potente narcótico analgésico de 75-125 veces más potente que la morfina	Microgramos	Cuantitativa Continua
Ropivacaína	Fármaco anestésico local de tipo aminoamida. Preparada como L- isómero puro, con estructura quiral. Potencia relativa de 8, unión a proteínas plasmáticas de 94% y pka 8.1	Anestésico local de larga duración	Concentración (porcentaje) de .75% (7.5 mg/ml)	Cuantitativa Continua
ENA (Escala Numérica Análoga)	Herramienta que se usa para ayudar a una persona a evaluar la intensidad de ciertas sensaciones y sentimientos, como el dolor. Es una línea recta en la que un extremo significa ausencia de dolor y el otro extremo significa el peor dolor que se pueda imaginar	Intensidad del dolor a lo largo del tiempo en una paciente post operada de cesárea	0 - 10	Cualitativa Ordinal
Efectos Adversos	Síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un determinado tratamiento	Hipotensión, náusea, vómito, prurito, debilidad motora y alteraciones de sensibilidad en miembros inferiores.	Si, No	Cualitativa Dicotómica

## ***Descripción de procedimientos***

Se utiliza una técnica anestésica peridural con anestésicos locales en combinación con el opioide para la cesárea, colocando un catéter en el espacio peridural lumbar a nivel L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>. Por medio de éste se puede administrar dosis adicional anestésica transoperatoria en caso de ser necesario. Dicho catéter peridural, se conecta a filtro bacteriológico y se fija, con fines de analgesia peridural.

Se decidió utilizar la combinación de anestésico local (ropivacaína) con o sin un opioide (fentanilo) en infusión para analgesia peridural, y dar opción de rescates adicionales controlados por la paciente para su mayor confort, dicho rescate se programa en intervalos de 20 minutos dosis.

Se les practica técnica anestésica regional: Bloqueo peridural lumbar a nivel de L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>, colocación de catéter peridural con dirección cefálico. Con agentes anestésicos para la cesárea de Ropivacaína 7.5% (8ml) o Bupivacaína 5% (8ml), más Lidocaina 2% con epinefrina 120 mg (6ml) más Fentanilo 200 µg (4ml) más bicarbonato 2cc. (20 cc en total de la mezcla anestésica)

Se inicia analgesia peridural en Unidad de Cuidados Postoperatorios cuando la paciente tiene la calificación de escala de Bromage de II (Anexo 2)

La analgesia peridural por infusión continua por control del paciente en 2 grupos a estudiar:

*Grupo uno (I):* Ropivacaína .75% 20 ml (150 mg/20 ml) - dilución total (1.2 mg/ml) + Fentanilo 50 mcg/ml, se usan 250 mcg /5 mL, dilución total (2 mcg/ml), se agregan 100 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 125 ml. Para pasar por infusión continua PCA 3 ml/h. Se programan rescates de 1.5 ml cada 20 minutos (3 rescates por hora)

*Grupo 2:* Ropivacaína .75% 20 ml (150 mg/ 20 ml) – dilución total (1.2 mg/ml) Se agregan 105 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 125 ml. Para pasar por infusión continua PCA 3 ml/h Se programan rescates de 1.5 ml cada 20 minutos (3 recates por hora).

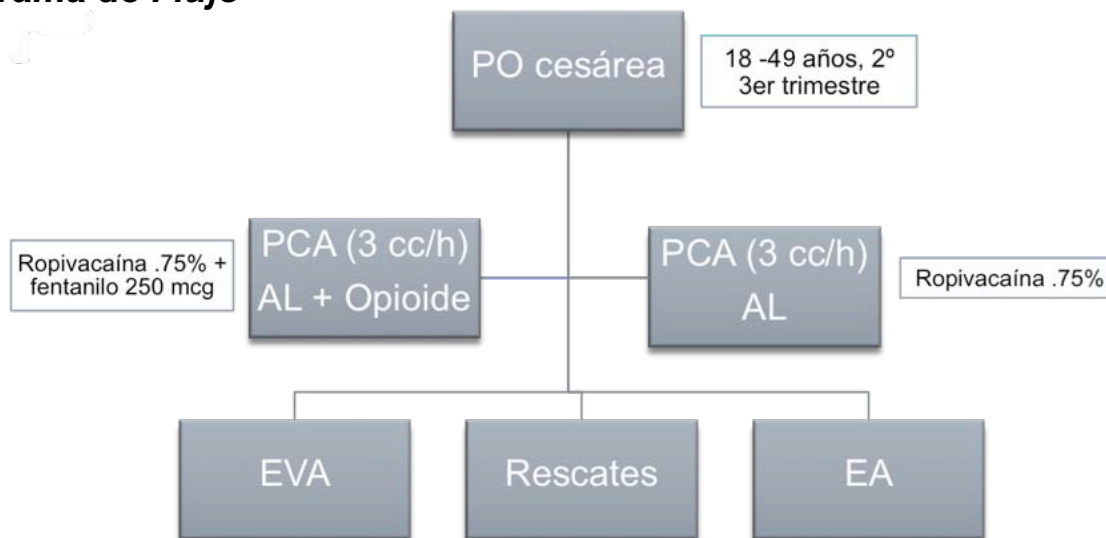
## ***Criterios de evaluación***

Se registra el nivel de dolor que presenten las pacientes basándose en la Escala Visual Análoga y la Escala Numérica Análoga. Se realizó una clasificación ordinal de la escala de dolor reportada por las pacientes, por lo que se encontraron cuatro categorías: sin dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor intenso. (anexo 1).

Se registra la incidencia de necesidad de uso de dosis adicionales controladas por la paciente, así como el número de las mismas durante el periodo de evaluación.

Se registra la incidencia de efectos adversos asociados al uso de anestésico local y/u opioide, a saber: hipotensión, náusea, vómito, debilidad motora y alteraciones de sensibilidad en miembros inferiores y presencia de prurito.

### Diagrama de Flujo



### Hoja de captura de datos

Ver anexo 3

### Recursos.

#### -Recursos Humanos

Investigador Principal: Dr. Luis Ignacio Quintana Robles.

Investigadores Responsables: Dr. Zamora Meráz Rafael Héctor Rogerio, Dr Rhoads Yáñez Marco Antonio.

Investigador Asociado: Dr. Gutiérrez Sougarret Bernardo.

#### -Recursos materiales:

##### Bombas de infusión

Marca CADD-Legacy PCA Pump REF 21-6300 CE 0473

SIMS Graseby Ltd., WD2, +44 (0) 1923246434

##### Reservorio para la bomba

CADD TM Medication Cassette 100 ml

Reservoir with clamp and female Luer Nonvented stopper included REF 21-7002-24 Made in Mexico Smiths Medical ASD Inc. St. Paul, MN 55112 USA [www.smiths-medical.com](http://www.smiths-medical.com)

##### Set de Extensión

CADD con extensión, doble macho unidireccional y clamp de seguridad REF 21-7061-24

### *Equipos de Punción Peridural*

-Epidural Mini Pack (Minipacks Epiduraux) PT4954-16 REV.003 10/10  
Smiths Medical ASD. Inc. Contiene: Filtro bacteriológico plano 0.2 mc, Aguja Touhy con alas de 16 G x 3 1/8 in. EpiFuse Catéter Conector, Catéter de inserción, Pulsator jeringa, Portex 20 G catéter epidural de nylon con terminación de 3 ojos para aguja de 16 – 17 G, Etiqueta para rotular el catéter peridural

-Continuos Peridural 16 G TOUHY REF A1120-16 PORTEX Smiths Medical. Contiene filtro bacteriológico circular 0.2 mc, Aguja Touhy con alas de 16 G x 3 1/8 in, EpiFuse Catéter Conector , Catéter de inserción, Pulsator jeringa Portex 20 G catéter epidural de nylon con terminación de 3 ojos para aguja de 16 – 17 G, Etiqueta para rotular el catéter peridural

### *Medicamentos:*

Fentanilo 50 mcg/ml (Fentanest®) ampula de 10 ml  
Ropivacaina .75% (Naropin®) Astra Zeneca ampula de 20 ml  
Solución salina 0.9% estéril de 100 ml.

### *Recursos financieros*

No se requirieron de recursos financieros adicionales

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Cálculo de muestra: Usando la fórmula para determinar el tamaño muestral para la comparación de dos medias (82), donde: a) alfa es 0.05; b) beta es 0.85; c) varianza de 1.83; d) diferencia esperada de 1.5 unidades. La muestra se calculó en 23 pacientes para cada grupo.

Las pruebas utilizadas fueron la F de Fisher-Snedecor y la Chi cuadrada, para el cálculo de diferencia significativa de medias entre los grupos comparados. El software utilizado para el análisis fue STATA® versión 12.

## **RESULTADOS**

En las Tablas 1 y 2, así como gráficas 1 y 2, se observa que ambos grupos son comparables en cuanto a las variables demográficas y clínicas de interés.

Las tablas 3 y 4 reflejan la cantidad de pacientes con el nivel de dolor referido en base a las escalas estudiadas, resultando muy similar en ambos grupos, sin dolor durante las primeras 8 horas y con mayor incidencia de dolor en el periodo comprendido entre las 16 y 24 horas posteriores al inicio de la infusión peridural, sin embargo en ambos grupos fue reportado como leve.

Las dosis promedio adicionales a las 8, 16, 24 y 36 horas, y la evaluación promedio del dolor en los mismos lapsos de tiempo reportadas por ambos grupos, resultaron ser muy similares, como se marca en las tablas 3, 4, 5 y 6 y en las gráficas respectivas de estos datos se demuestra de manera clara (gráficas 6,7,8 y 9)

La clasificación específica del dolor a las 8, 16, 24 y 36 horas, punto principal de este estudio se detalla en las tablas 7,8,9 y 10. Las pruebas utilizadas fueron la F de Fisher-Snedecor y la Chi cuadrada, para el cálculo de diferencia significativa de medias entre los grupos comparados. En las cuales se demuestra que la incidencia de dolor con ambas técnicas fue baja de manera estadísticamente significativa.

Del total de 50 pacientes, 4 fueron excluidas (dos por cada grupo) debido a punción advertida de duramadre, o uso de analgesia peridural por otro tipo de bomba diferente a la PCA.

En cuanto a los efectos adversos encontrados únicamente una paciente del grupo uno presentó prurito, el cual fue tratado con antihistamínicos (siendo que no es el tratamiento de elección pero éste fue indicado por el médico responsable del piso de ginecología) (Tabla 3)

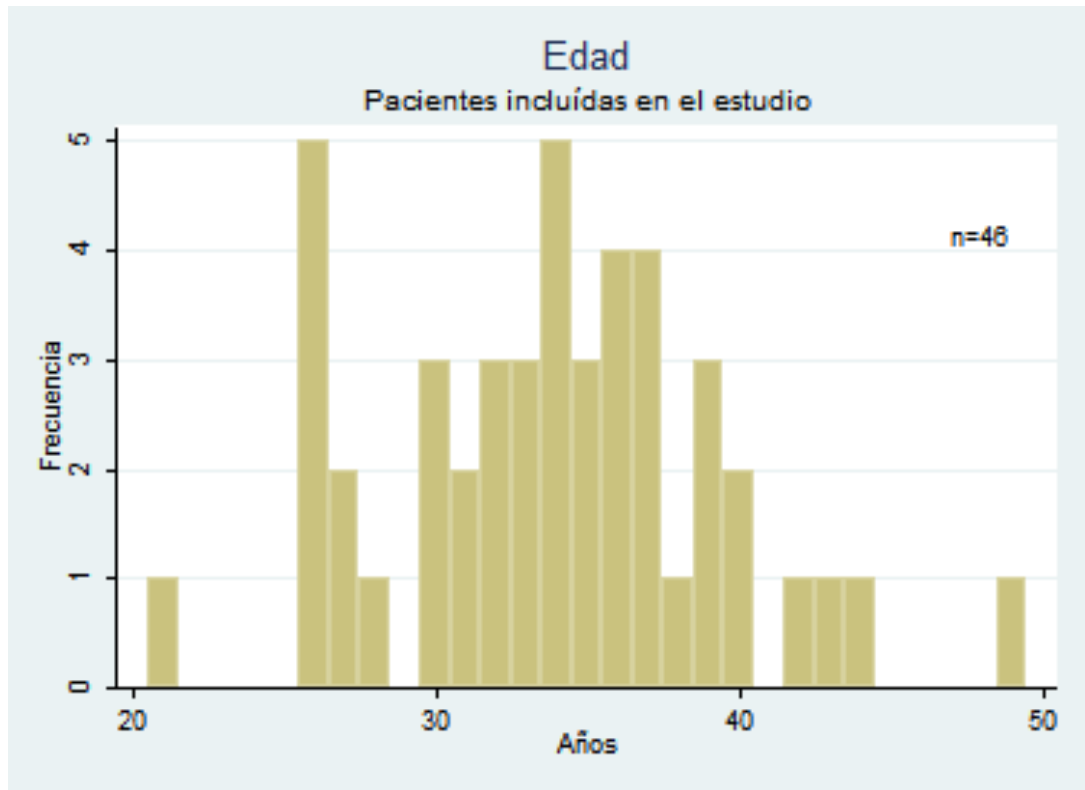
**Tabla1**

<b>Características y resultados generales</b>					
<b>Grupo 1</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>
Edad	32.6	5.1	26	44	33
Peso	74.7	9.3	60	96	72
Talla	164	3	156	172	165
Semanas gestación de	37.9	1.8	31.3	40.2	38.4
Dosis 8 hr	0	0	0	1	0
ENA 8 hr	0	1	0	2	0
Dosis 16hr	1	1	0	2	1
ENA 16 hr	1	1	0	4	1
Dosis 24 hr	0	1	0	2	0
ENA 24 hr	0	1	0	2	0
Dosis 36 hr	0	0	0	1	0
ENA 36 hr	0	0	0	2	0

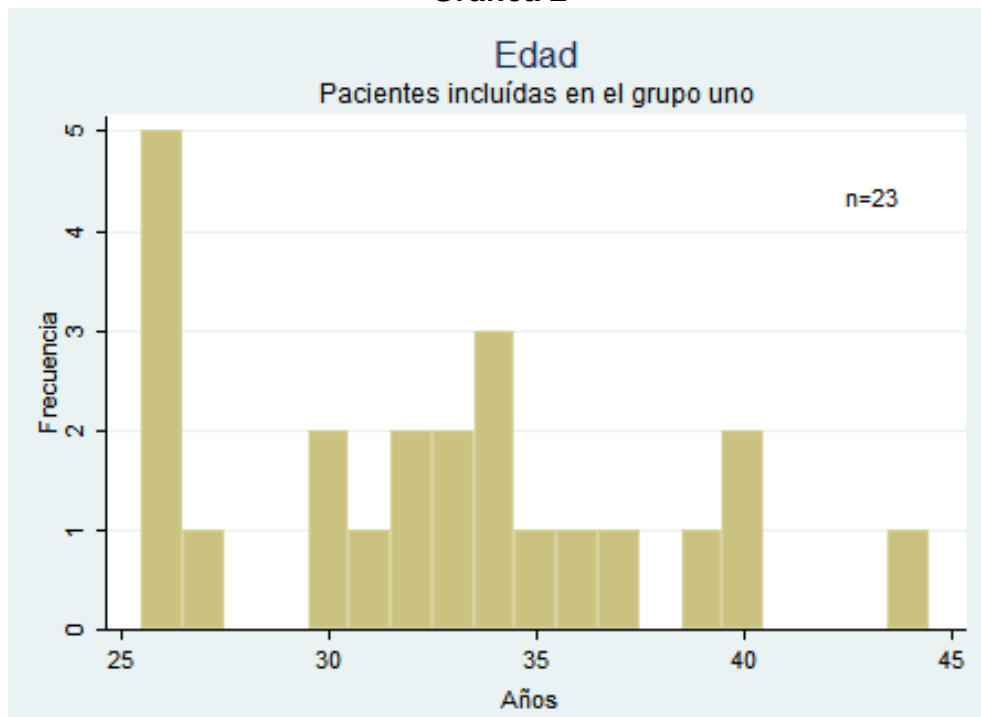
**Tabla 2**

<b>Características y resultados generales</b>					
<b>Grupo 2</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>
Edad	35.1	5.7	21	49	36
Peso	73.3	11.9	53	106	75
Talla	163	4	152	170	164
Semanas gestación de	37.5	1.6	34	40	37.6
Dosis 8 hr	1	1	0	6	0
ENA 8 hr	1	1	0	4	0
Dosis 16hr	1	1	0	3	0
ENA 16 hr	1	1	0	3	0
Dosis 24 hr	1	1	0	3	0
ENA 24 hr	1	1	0	3	0
Dosis 36 hr	0	0	0	2	0
ENA 36 hr	0	0	0	2	0

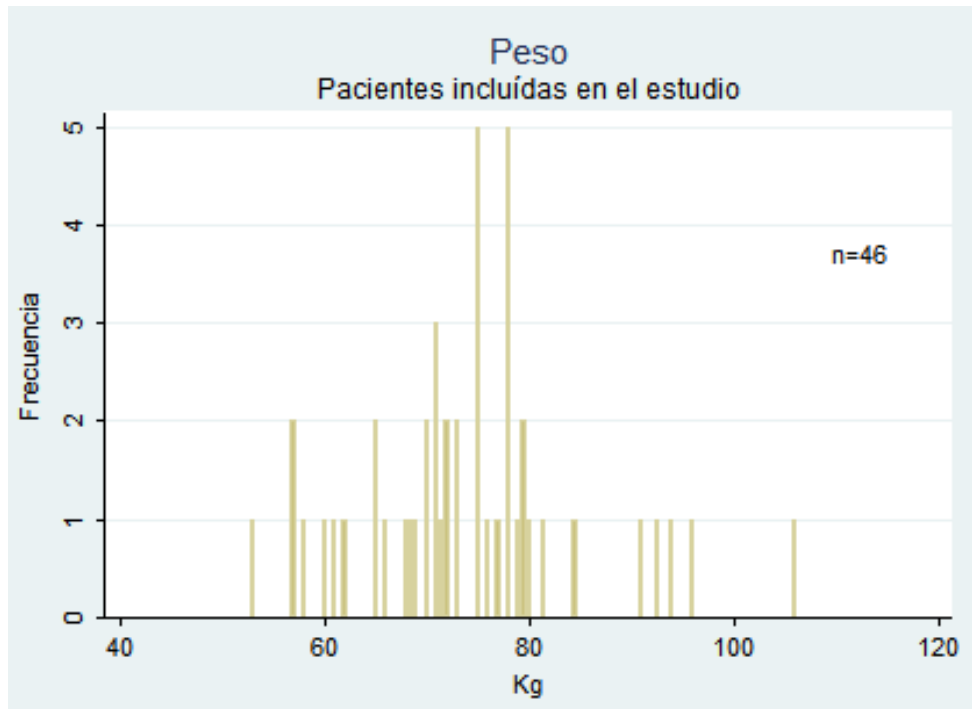
Gráfica 1



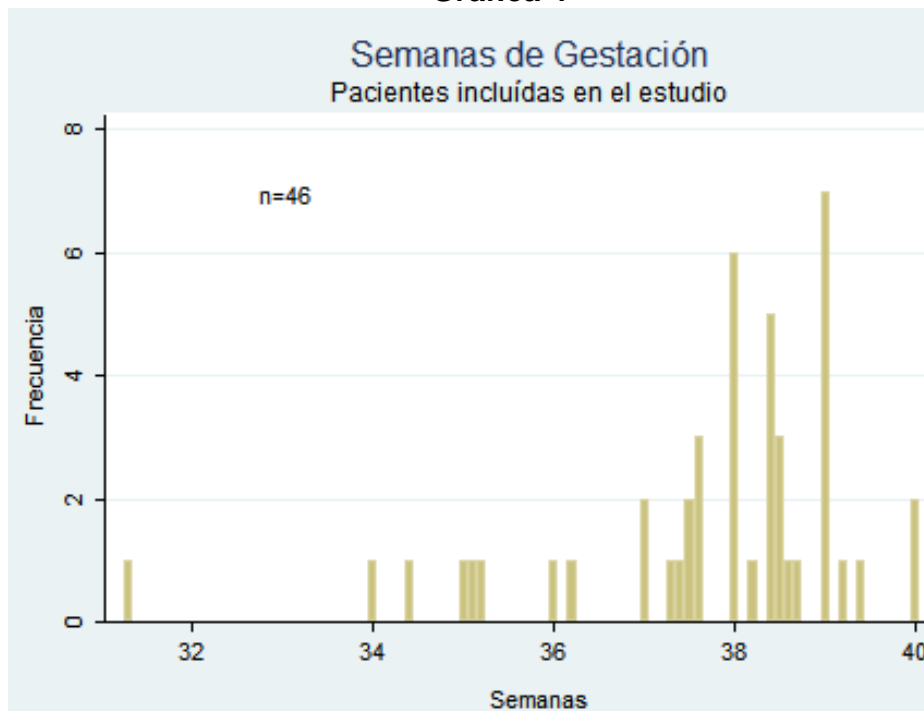
Gráfica 2



**Gráfica 3**



**Gráfica 4**

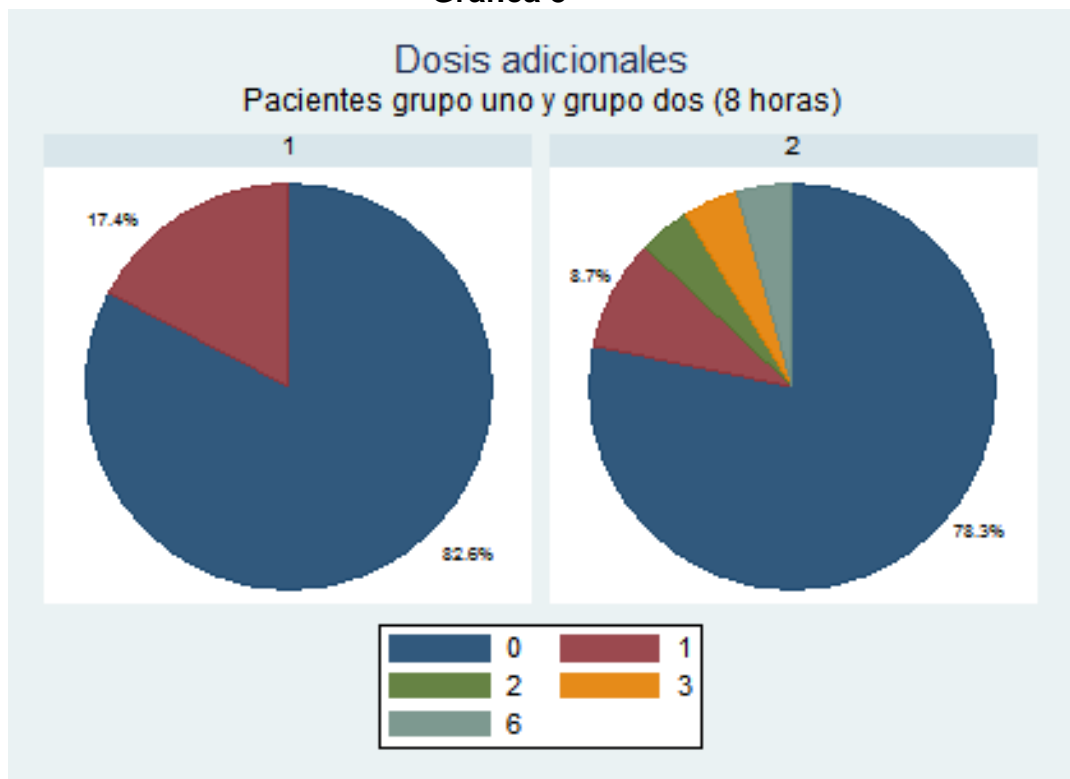




**Tabla 3**

Proporción de pacientes de acuerdo a la clasificación del dolor reportada				
Grupo 1	8 hr	16 hr	24 hr	36 hr
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sin dolor	18 (78.26)	9 (39.13)	14 (60.87)	22 (95.65)
Dolor leve	5 (21.74)	13 (56.52)	9 (39.13)	1 (4.35)
Dolor moderado	0 (0.0)	1 (4.35)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dolor intenso	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Efectos adversos	0 (0.0)	1 (4.35)	0 (0.0)	0 (0.0)

**Gráfica 5**



**Tabla 4**

<b>Proporción de pacientes de acuerdo a la clasificación del dolor reportada</b>				
<b>Grupo 2</b>	<b>8 hr</b>	<b>16 hr</b>	<b>24 hr</b>	<b>36 hr</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Sin dolor	18 (78.26)	16 (69.57)	15 (65.22)	21 (91.30)
Dolor leve	4 (17.39)	7 (30.43)	8 (34.78)	2 (8.70)
Dolor moderado	1 (4.35)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dolor intenso	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Efectos adversos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

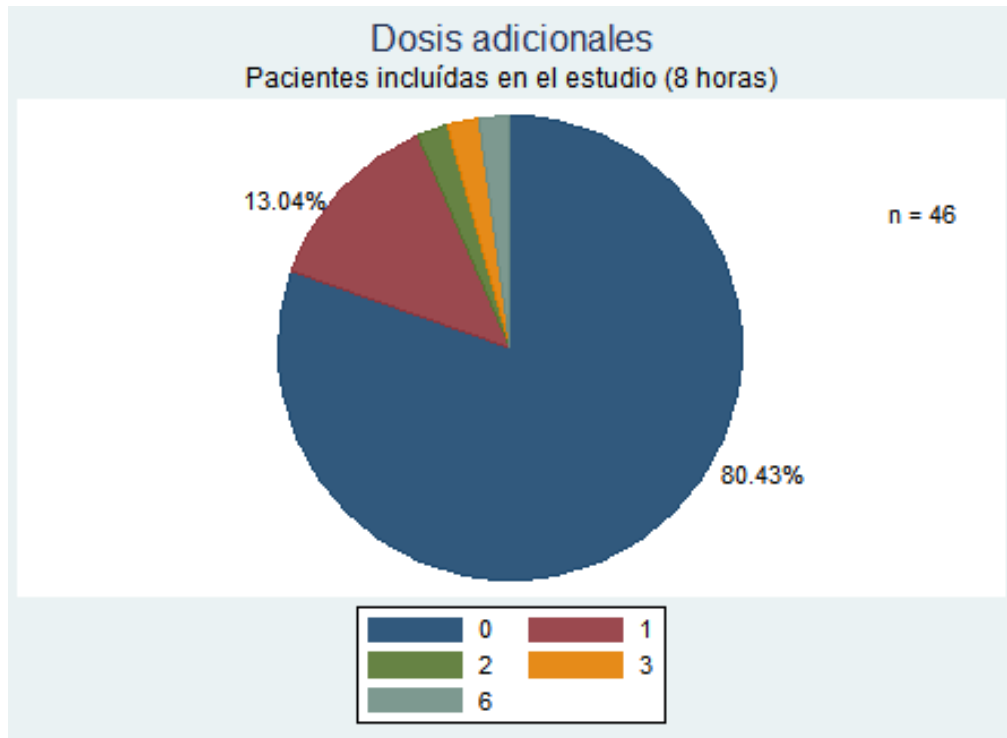
**Tabla 5**

<b>Dosis promedio adicionales por grupo</b>			
<b>Dosis adicionales</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>p</b>
Dosis adicionales 8hr	0	1	0.21
Dosis adicionales 16hr	1	1	0.66
Dosis adicionales 24hr	0	1	0.32
Dosis adicionales 36hr	0	0	0.46

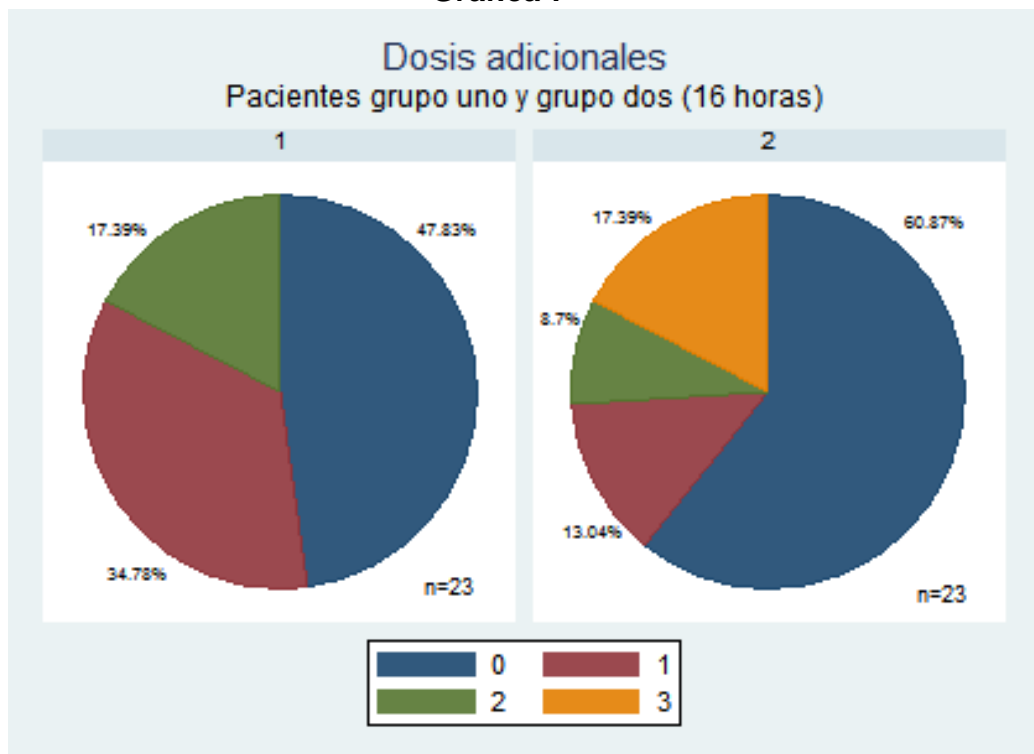
**Tabla 6**

<b>Dosis promedio adicionales por grupo</b>			
<b>Evaluación del dolor</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>p</b>
ENA 8hr	0	1	0.3
ENA 16 hr	1	1	0.28
ENA 24 hr	0	1	0.6
ENA 36 hr	0	0	0.73

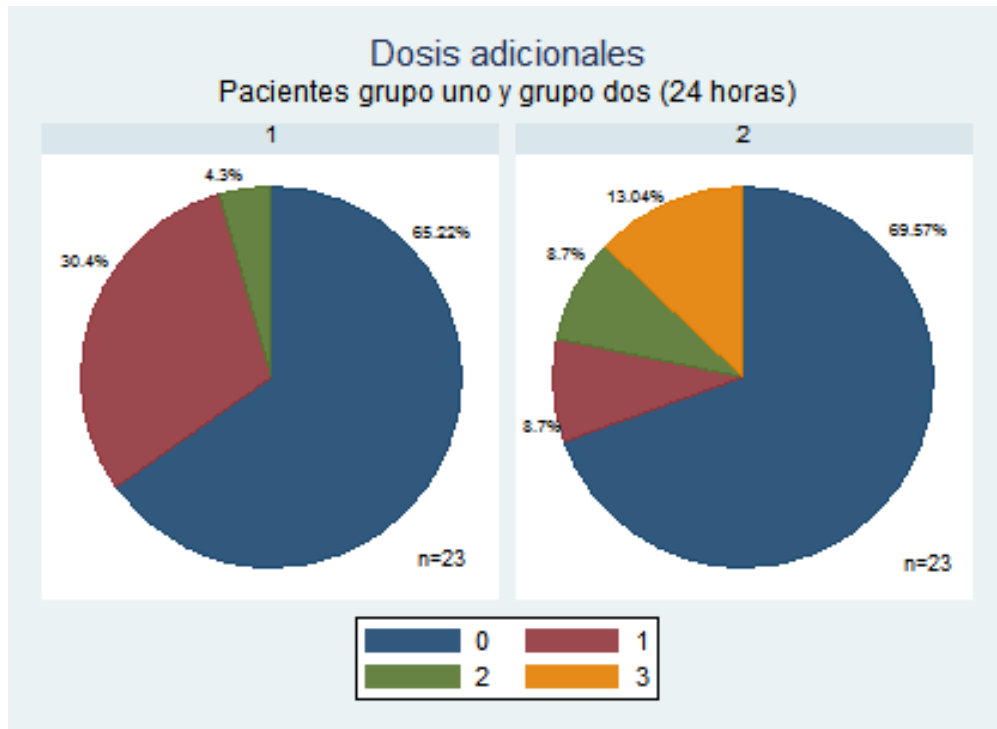
**Gráfica 6**



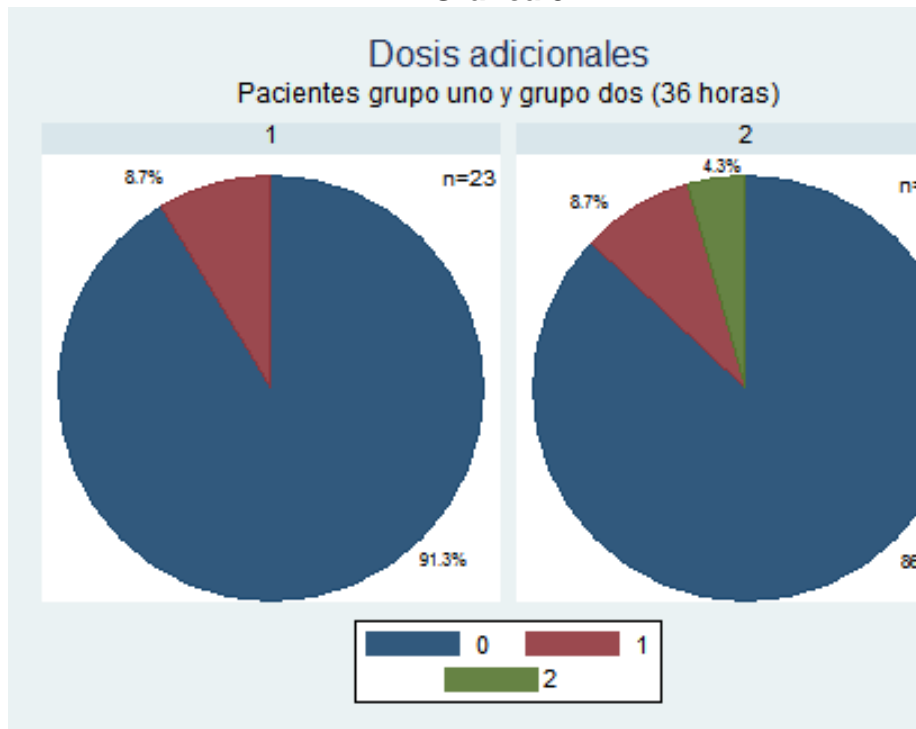
**Gráfica 7**



**Gráfica 8**



**Gráfica 9**



**Tabla 7**

<b>Clasificación del dolor entre grupos</b>			
<b>Clasificación del dolor a las 8 hr</b>	<b>Grupo 1 n (%)</b>	<b>Grupo 2 n (%)</b>	<b>F</b>
Sin dolor	18 (50.00)	18 (50.00)	1.000
Dolor leve	5 (55.56)	4 (44.44)	
Dolor moderado	0 (0.0)	1 (100.00)	
Dolor intenso	0 (0.0)	0 (0.0)	

**Tabla 8**

<b>Clasificación del dolor entre grupos</b>			
<b>Clasificación del dolor a las 16 hr</b>	<b>Grupo 1 n (%)</b>	<b>Grupo 2 n (%)</b>	<b>F</b>
Sin dolor	9 (36.00)	16 (64.00)	0.07
Dolor leve	13 (65.00)	7 (35.00)	
Dolor moderado	1 (100.00)	0 (0.00)	
Dolor intenso	0 (0.0)	0 (0.0)	

**Tabla 9**

<b>Clasificación del dolor entre grupos</b>			
<b>Clasificación del dolor a las 24 hr</b>	<b>Grupo 1 n (%)</b>	<b>Grupo 2 n (%)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
Sin dolor	14 (48.28)	15 (51.72)	0.09
Dolor leve	9 (52.94)	8 (47.06)	
Dolor moderado	0 (0.0)	0 (0.0)	
Dolor intenso	0 (0.0)	0 (0.0)	

**Tabla 10**

<b>Clasificación del dolor entre grupos</b>			
<b>Clasificación del dolor a las 36 hr</b>	<b>Grupo 1 n (%)</b>	<b>Grupo 2 n (%)</b>	<b>F</b>
Sin dolor	22 (51.16)	21 (48.84)	1.00
Dolor leve	1 (33.33)	2 (66.67)	
Dolor moderado	0 (0.0)	0 (0.0)	
Dolor intenso	0 (0.0)	0 (0.0)	

## ***DISCUSIÓN***

En diversos estudios previos, no únicamente obstétricos, se establece que la calidad de la analgesia post operatoria suele ser más eficaz con el uso de un anestésico local más opioide por el método de infusión continua peridural más PCA.

El presente estudio demostró que el uso de bombas PCA es factible y seguro para administrar analgesia peridural después de la cesárea electiva o de urgencia.

Por su baja manipulación de la solución, menor riesgo de infecciones en neuroeje, mayor precisión de dosis administrada al el espacio peridural, y con ello, disminuir potenciales complicaciones en los pacientes.

La combinación de ropivacaína más fentanilo a bajas concentraciones o ropivacaína es igualmente efectivo en infusión continua con rescates manipulados por la paciente en lapsos determinados de 20 minutos para el control de dolor postoperatorio en cesárea tipo Pfannenstiel y disminuye el riesgo de sobredosificación. E igualmente provee una recuperación adecuada y movilización temprana de las pacientes.

## **CONCLUSIONES**

1.- Existen pocos estudios sobre el uso de analgesia peridural en infusión continua más PCA usando una combinación de ropivacaína más fentanilo o únicamente ropivacaína para control de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea electiva o de urgencia.

2.- De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede observar que los dos grupos son similares entre sí en lo que respecta a sus características corporales, edad y semanas de gestación.

3.- En cuanto a las dosis promedio adicionales a las 8, 16, 24 y 36 hr, y la evaluación promedio del dolor en los mismos lapsos de tiempo reportadas por ambos grupos, no resultaron tener diferencias significativas entre ellos. Por lo que el uso de Ropivacaína .75% 20 ml = 150 mg/ 20 ml – dilución total (1.2 mg/ml) con 105 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 120 ml., pasando por infusión continua peridural y PCA 3 ml/h y con rescates de 1.5 ml cada 20 minutos (3 rescates por hora) es efectivo para el tratamiento del dolor agudo post operatorio de cesárea tanto electiva como de urgencia

4.- Los efectos adversos solo se presentaron en el grupo uno a las 16 horas, lo cual no puede verse como significativo en comparación con el grupo dos. El uso de opiodes por vía peridural aumenta los riesgos de efectos adversos post operatorios, y el presente estudio demostró la no necesidad imprescindible del uso de éstos en la analgesia post operatoria de cesárea tanto electiva como de urgencia

5.- Se realizó una clasificación ordinal de la escala de dolor reportada por las pacientes, por lo que se encontraron cuatro categorías: sin dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor intenso; sin embargo, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a esta clasificación entre los grupos.

Por lo tanto la técnica y fármacos utilizadas en ambos grupos fueron igualmente efectivas con base en el número de dosis adicionales requeridas, presencia de efectos adversos y calificación del dolor postoperatorio, quizá el tomar en cuenta otros aspectos relevantes como la farmacocinética y farmacodinamia, los costos, recursos y contraindicaciones, sean determinantes para optar por una opción u otra, no así las variables seleccionadas y analizadas en este estudio.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS. **Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a metaanalysis.** *Anesthesiology* 2005;103: 1079–88
2. Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J. **Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of five opioid techniques.** *Reg Anesth* 1991;16: 141–9
3. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S. **Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials.** *Anesthesiology* 1999;91: 1919–27
4. Matsota P, Nakou M, Kalimeris K et al. **A single dose of celecoxib 200 mg improves postoperative analgesia provided via patient- controlled epidural technique after caesarean section.** *Arch Med Sci.* 2013;9: 877-882
5. Buggy, D.J., et al., **Motor block during patient-controlled epidural analgesia with ropivacaine or ropivacaine/fentanyl after intrathecal bupivacaine for Caesarean section.** *British Journal of Anaesthesia*, 2000. **85**(3): 468-470
6. Matsota P, **Patient-controlled epidural analgesia after Caesarean section: levobupivacaine 0.15% versus ropivacaine 0.15% alone or combined with fentanyl 2 µg/ml: a comparative study.** *Arch Med Sci* 2011; 7: 685-693
7. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al. **Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period.** *Anesthesiology* 2003; 98: 151–5
8. Mc Donnell NJ, Keating ML, et al. **Analgesia after caesarean delivery.** *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 539-551
9. Mc Donnell JG, O'Donnell BD, Farrell T, et al. **Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation.** *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 399-404
10. Moore KJ. **Clinically Orientated Anatomy**, 7th ed. Williams and Wilkins 2004
11. De Pinto M. Et al. **Tratamiento del dolor, Clínicas anestesiológicas de Norteamérica.** 2006. Vol. (24): Pp 20 y 21



12. Miller Ronald, Pardo Manuel. **Basics of Anesthesia**, 6th ed. El sevier-Saunders. 2011
13. Ruetsch, Y.A.; Boni, T.; Borgeat, A. From Cocaine to Ropivacaine: **The History of Local Anesthetic Drugs**. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2001; 11(3): 175-182
14. Grass Jeffery. **Patient-Controlled Analgesia**. *Anesth Analg* 2005; 101: 544-561.
15. **Core Curriculum for Professional Education in Pain**, edited by J. Edmond Charlton, IASP Press, Seattle, 2005. Internatinal Association for The study of Pain
16. Norris E. Lenahan MD **Anesthesia and Analgesia in Obstetrics (Review of the Literature Publish during the Past Tree Years)** *Anesth Analg*: 1945;24, 4: 113-145
17. Caterral W. Mackie K. **Anestésicos locales. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman y Gilman**. España. McGraw-Hill Interamericana. 2001. 353-371
18. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. **Clinical applications of visual analogue scales: a critical review**. *Psychol Med* 1988;18: 1007–19
19. Huskisson EC. **Measurement of pain**. *Lancet* 1974;2: 1127–31
20. Jensen MP, Karoly P, Braver S. **The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods**. *Pain* 1986;27: 117–26
21. Burckhardt CS, Jones KD. **Adult measures of pain: The McGill Pain Questionnaire (MPQ), Rheumatoid Arthritis Pain Scale (RAPS), Short- Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Verbal Descriptive Scale (VDS), Visual Analog Scale (VAS), and West Haven-Yale Multidisciplinary Pain Inventory (WHYMPI)**. *Arthritis Rheum* 2003;49: S96 –104
22. Schnabel A, Poepping D., et al. **Sex-related differences of patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain**. *Pain* 2012; 153: 238–244
24. Sam WJ, MacKey SC., et al. **Morphine and its metabolites after patient-controlled analgesia: considerations for respiratory depression**. *Journal of Clinical Anesthesia* 2011; 23, 102–106
25. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. **The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery**. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42: 502–9

26. **Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia.** *Anesthesiology* 2016; 124: 270-300
27. Fletcher D. **Pharmacologie des opioïdes.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-371-A-10, 2011
28. Stoeckel H, Hengstmann JH, Schuttler J. **Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression.** *Br J Anaesth* 1979;51: 741-5
29. Pattinson KT. **Opioids and the control of respiration.** *Br J Anaesth* 2008;100: 747-58
30. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, et al. **Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery.** *J Pain Symptom Manage* 2004;28: 35-46
31. Cousins MJ, Mather LE. **Clinical pharmacology of local anaesthetics.** *Anaesth Intensive Care* 1980; 8(3): 257-77
32. DiFazio CA. **Local anesthetics: action, metabolism, and toxicity.** *Otolaryngol Clin North Am* 1981; 14(3): 515-9
33. Eledjam JJ, Viel E, Bruelle P et de la Coussaye JE. **Pharmacologie de la ropivacaine.** *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Réanimation, Fa 36-320-A-10, 1999, 8 p.*
34. Lee A, Fagadn D, Lamont M. **Disposition kinetics of ropivacaine in humans.** *Anesth Analg.* 1989: 69: 736-738
35. Katz JA, Bridenbaugh PO, et al. **Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans.** *Anest Analg* 1990;70: 16-21
36. Emanuelsson BM, Zaric D, et al. **Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers.** *Anesth Analg* 1995;81: 1163-1168
37. Erichsen CJ, Sjøvall J, et al. **Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine during continuous epidural infusion for postoperative pain relief.** *Anesthesiology* 1996;84: 834-842

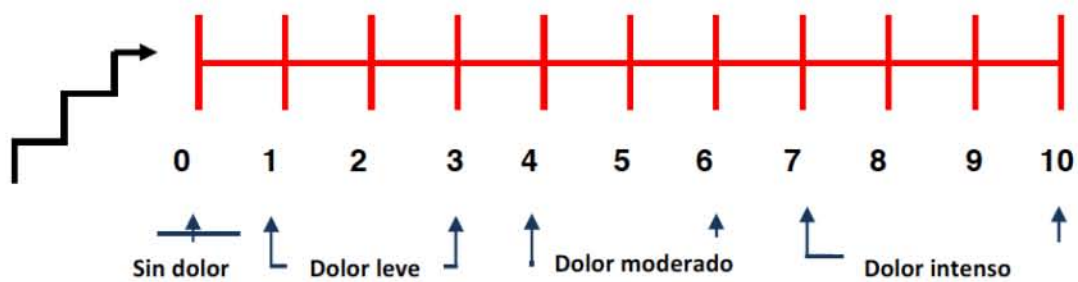
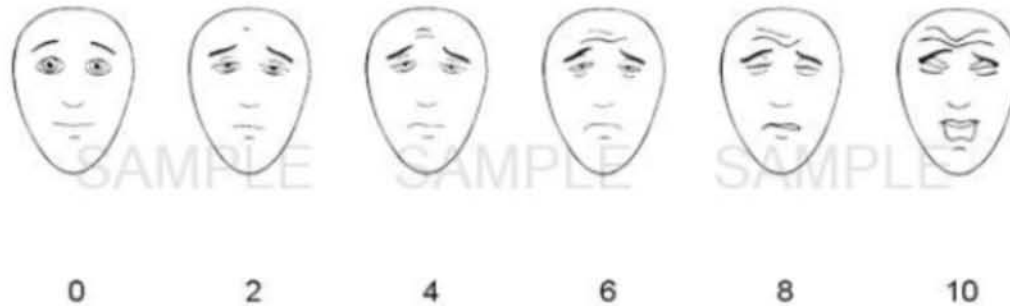
38. Markham A, Faulds D. **Ropivacaine: a review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia.** *Drugs* 1996;53: 429-449
39. Paul Et. Al. **Clinical Anesthesia** 6th ed 2009. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 19, 21. P.p. 465- 497, 531-548
40. Oda Y, Furuichi K, et al. **Metabolism of a new local anesthetic by human hepatic cytochrome P450.** *Anesthesiology* 1995; 82: 214-220
41. McClure JH, **Ropivacaine.** *Br J Anaesth* 1996;76: 300-307
42. Morrison LM, Emanuelson BM, et al. **Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparisson with bupivacaine.** *Br J Anaesth.* 1994;72: 164-169
43. Sandler A, Arlander E, et al. **Pharmacokinetics of three doses of epidural ropivacaine during hysterectomy and comparison with bupivacaine.** *Can J Anaesth* 1996;45: 843-849
44. Zaric D, Axelsson K, et al. **Blockade of the abdominal muscles measured by EMG during lumbar epidural analgesia with ropivacaine: a double blind study.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993; 37: 274-280
45. Conception M, Arthur GR, et al. **A new local anesthetic, ropivacaine. its epidural effects in humans.** *Anesth Analg*;1990: 80-85
46. Zaric D, Axelsson K, et al. **Sensory and motor blockade during epidural analgesia with 1%, 0.75%, and 0.5% ropivacaine: a double blind study.** *Anesth Analg* 1991;72: 509-515
47. Brown DL, Carpenter RL, Thompson GE. **Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in patient undergoing lower extremity surgery.** *Anesthesiology* 1990;72: 633-636
48. Tuttle AA, Katz JA, Bridenbaugh PO. **A double blind comparison of the abdominal wall relaxation produced by epidural 0.75% ropivacaine and 0.75% bupivacaine in gynecologyc surgery.** *Reg Anesth* 1995; 20: 515-520
49. VanKleef JW, Veering BT, Burm AG. **Spinal Anesthesia with ropivacaine. A double blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patiens undergoing minor lower limb surgery.** *Anesth Analg* 1994; 78: 1125-1130
50. Cedherholm I, Akerman B, Evers H. **Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentration with or without addition of adrenaline in man.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38: 322-327

51. Gherardini G, Samuelson U, et al. **Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries.** Acta Anaesthesiol Scand 1995;39: 765-768
52. Cederholm I, Evers H, Lofstrom JB. **Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentration with and without epinephrine evaluated by laser doppler flowmetry.** Reg Anesth 1992; 17: 322-328
53. Cederholm I, Anskar S, Bengtsson M. **Sensory, motor and sympathetic block during epidural analgesia with 0.5% and 0.75% ropivacaine with and without epinephrine.** Reg Anesth 1994;19: 18-33
54. Kerckamp HE, Gielen MJ. **Cardiovascular effects of local anaesthetics. Comparison of 0.75% ropivacaine and 0.75% bupivacaine both with adrenaline.** Anesthesia 1991; 46: 361-365
55. Kerckamp HE, Gielen MJ. **Comparison of 0.75% ropivacaine with epinephrine and 0.75% bupivacaine with epinephrine in lumbar epidural anesthesia.** Reg Anesth 1990; 15: 204-207
56. Santos AC, Arthur GR, Roberts DJ. **Effects of ropivacaine and bupivacaine on uterine blood flow in pregnant ewes.** Anesth analg 1992; 74: 62-67
57. Santos AC, Arthur GR, et al. **Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnancy.** Anesthesiology 1991; 75:137-141
58. Moller RA, Covino BG. **Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine.** Anesthesiology. 1992; 77: 735-741
59. Datta S, Camman W, et al. **Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section.** Anesthesiology. 1995;82: 1346-1352
60. Alahutta S, Rasanen J, et al. **The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation.** Anesthesiology. 1995;83: 23-32
61. Griffin RP, Reynolds F. **Extradural anaesthesia for cesarean section: a double blind comparison of 0.5% ropivacaine with 0.5% bupivacaine.** Br J Anaesth. 1995;74: 512-516
62. Marrón P, Rivera FJ. **Ropivacaína neuroaxial para operación cesárea.** Rev Mex de Anest. 2008; 31(2): 133-138

63. Feldman Hs, Arthur GS, et al. **Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog.** Anesth Analg 1991;73: 373-384
64. Feldman HS, Covino BG. **Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic in the rat and the dog.** Anesth Analg 1988;67: 1047-1052
65. Scott DB, Lee A, et al. **Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine.** Anesth Analg 1989;69: 563-569
66. Albright GA. **Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine.** Anesthesiology; 51: 285-287
67. Kerkkamp HE, Gielen MJ, et al. **An open study comparison of 0.5%, 0.75% and 1% ropivacaine with epinephrine in epidural anesthesia in patients undergoing urologic surgery.** Reg Anesth 1990;15, 53-58
68. Whitehead E, Arrigoni B, Bannister J. **An open study of ropivacaine in extradural anaesthesia.** Br J Anaesth 1990; 64: 67-71
69. Wood MB, Rubin AP. **A comparison of epidural 1% ropivacaine and 0.75% bupivacaine for lower abdominal gynecologic surgery.** Anesth Analg 1993;76: 1274-1278
70. Eddleston JM, Holland JJ, et al. **A double blind comparison of 0.25% ropivacaine and bupivacaine for extradural analgesia during labour.** Br J Anaesth 1996;76: 66-71
71. Iretedt L, Ekblom A, et al. **Pharmacokinetics and clinical effect during continuous epidural infusion with ropivacaine 2.5 mg/ml or bupivacaine 2.5mg/ml for labour pain relief.** Acta Anaesthesiol Scand 1998;42: 890-896
72. McCrae AF, Jozwiak H. **Comparison of ropivacaine and 0.25% bupivacaine in extradural analgesia in labour pain.** Br J Anaesth 1995;74: 261-265
73. Stienstra R, Jonker TA, et al. **Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labour: A double blind comparison.** Anesth Analg 1995;80: 285-289
74. Muir HA, Writer D, et al. **Double blind comparison of epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% for the relief of childbirth pain.** Can J Anaesth 1997; 44:599-604

75. Benhamou D, Hamza J, et al. **Continuous extradural infusion of ropivacaine 2 mg/ml for pain relief during labour.** Br J Anaesth 1997;78: 748-750
76. Gatt S, Crooke D, Lockley S. **A double blind randomized parallel investigation in neurobehavioural status and outcome in infants born to mothers receiving epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% for analgesia in labour.** Anaesth Intensive Care 1996;24: 108
77. Schug SA, Scott DA, et al. **Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery.** Br J Anaesth 1996; 76: 487-491
78. Scott DA, Chamley DM, et al. **Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery - a dose finding study.** Anaesth Analg 1995;81: 982-986
79. Turner G, Blake D, et al. **Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery.** Br J Anaesth 1996;76: 606-610
80. Porter Jackie. **Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration.** Anesthesiology 1998; 89: 79-85
81. Peters S. Hodgson, MD, Spencer S. Liu MD. **A Comparison of Ropivacaine with Fentanyl to Bupivacaine with Fentanyl for Postoperative Patient – Controlled Epidural Analgesia.** Anesth Analg 2001; 92: 1024-8
82. Lwanga SK, Lemeshow S. **Sample size determination in health studies. A practical manual.** Geneva: World Health Organisation, 1991
83. Apéndice A. **Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.** World Medical Association. [www.wma.net](http://www.wma.net)
84. Apéndice B. Diario Oficial de la Federación. **Ley General de Salud.** [www.dof.gob.mx](http://www.dof.gob.mx)

## Anexo 1 Escala Visual Analógica y Numérica Analógica



Fuente: Analgesia Postoperatoria I Revisión y conceptos actuales

Rivera Secchi y Castorena Arellano

## Anexo 2 ESCALA DE BROMAGE

GRADO 0	Hay movimiento libre de la pierna y el pie
GRADO I	Los pacientes son capaces de flexionar la rodilla
GRADO II	Los pacientes no son capaces de flexionar las rodillas, pero presentan movimientos de los pies.
GRADO III	No es posible ningún movimiento.

### Anexo 3

Nombre (iniciales)	Edad	Estatura (cm) / Peso (kg)	SDG	Grupo	Dosis Adicionales PCA		EVA	Efectos Adversos
					8 hrs			
					16 hrs			
					24 hrs			
					36 hrs			

*Grupo uno (I):* Ropivacaína .75% 20 ml (150 mg/20 ml) - dilución total (1.2 mg/ml) + Fentanilo 50 mcg/ml, se usan 250 mcg /5 mL, dilución total (2 mcg/ml), se agregan 100 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 125 ml. Para pasar por infusión continua PCA 3 ml/h. Se programan rescates de 1.5 ml cada 20 minutos (3 rescates por hora)

*Grupo 2:* Ropivacaína .75% 20 ml (150 mg/ 20 ml) – dilución total (1.2 mg/ml) Se agregan 105 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 125 ml. Para pasar por infusión continua PCA 3 ml/h Se programan rescates de 1.5 ml cada 20 minutos (3 recates por hora).



## APENDICE A

### **Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos**

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

#### **Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

#### **Principios generales**

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de

la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

### **Riesgos, Costos y Beneficios**

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

### **Grupos y personas vulnerables**

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

### **Requisitos científicos y protocolos de investigación**

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

### **Comités de ética de investigación**

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

### **Privacidad y confidencialidad**

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

### **Consentimiento informado**

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser

incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.

Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables,

como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

### **Uso del placebo**

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

### **Estipulaciones post ensayo**

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

### **Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa

información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

***\*Los párrafos 26, 27, 28 y 29 han sido revisados editorialmente por el Secretariado de la AMM el 5 de mayo de 2015.***

## **APENDICE B**

**NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.**

**Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.**

GERMAN ENRIQUE FAJARDO DOLCI, Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones III y XI, 41, 43, 47 fracciones III y IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o. fracción VII, 3o. fracciones I, II y IX, 13 apartado A fracciones I, II y IX, 45, 48, 78, 79, 81, 96, 98, 99, 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 3o., 4o., 5o., 22, 62, 78, 108, 115, 116 y 119 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 2o. apartado A fracción I, 8o. fracción V y 9o. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

### **CONSIDERANDO**

Que con fecha 5 de noviembre de 2009, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta norma, en cumplimiento a la aprobación del mismo por parte del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud; de conformidad con lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, a efecto de que en los siguientes 60 días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud.

Que durante el periodo de Consulta Pública de 60 días, que concluyó el 5 de enero de 2010 fueron recibidos en la sede del mencionado Comité, comentarios respecto del Proyecto de Norma Oficial Mexicana, razón por la que con fecha previa fueron publicadas en el Diario Oficial de la Federación las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, se expide la siguiente:

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS**

**PARA LA  
EJECUCION DE PROYECTOS DE INVESTIGACION PARA LA SALUD EN SERES  
HUMANOS  
PREFACIO**

En la elaboración de esta norma participaron:

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

SECRETARIA DE SALUD

Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud

Dirección General de Calidad y Educación en Salud

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Instituto Nacional de Pediatría

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Instituto Nacional de Rehabilitación

Instituto Nacional de Medicina Genómica

Instituto Nacional de Salud Pública

Hospital General de México

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Hospital Juárez de México

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Comisión Nacional de Arbitraje Médico

Consejo Nacional de Salud

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Dirección Médica

SECRETARIA DE LA DEFENSA NACIONAL

Dirección General de Sanidad Militar

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA, GEOGRAFIA E INFORMATICA

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA

Subsecretaría de Educación Superior

Dirección General de Educación Superior Universitaria

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

Escuela Superior de Medicina

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía

UNIVERSIDAD ANAHUAC

Escuela de Medicina

UNIVERSIDAD LA SALLE

Facultad de Medicina

ASOCIACION NACIONAL DE HOSPITALES PRIVADOS, A.C.  
CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, A.C.  
FUNDACION MEXICANA PARA LA SALUD, A.C.  
HOSPITAL ANGELES DE LAS LOMAS, S.A. DE C.V.  
HOSPITAL AMERICAN BRITISH COWDRAY, I.A.P.  
HOSPITAL MEDICA SUR, S.A. DE C.V.

SOCIEDAD DE LA BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

## **INDICE**

0. Introducción
1. Objetivo
2. Campo de aplicación
3. Referencias
4. Definiciones
5. Generalidades
6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación
7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos
8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación
9. De la constitución, inscripción y funcionamiento de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad
10. Del Investigador principal
11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación
12. De la información implicada en investigaciones
13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
14. Bibliografía
15. Vigilancia
16. Vigencia

### **0. Introducción**

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que la garantía del cuidado de los aspectos éticos, del bienestar e integridad física de la persona que participa en un proyecto o protocolo de investigación y del respeto a su dignidad, se constituyan en la regla de conducta para todo investigador del área de la salud.

Esta norma, define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud.

En este sentido, una vez que se ha cumplido con las disposiciones de carácter obligatorio que establece el marco jurídico-sanitario mexicano, quienes realizan investigación para la salud en seres humanos; deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

### **1. Objetivo**



Esta norma establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

## **2. Campo de aplicación**

Esta norma es de observancia obligatoria, para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado, que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos, con las características señaladas en el objetivo de la presente norma.

## **3. Referencias**

Para la correcta interpretación y aplicación de esta norma, es necesario consultar las Normas Oficiales Mexicanas siguientes o las que las sustituyan:

**3.1** Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

**3.2** Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

## **4. Definiciones**

Para los efectos de esta norma, se entenderá por:

**4.1 Atención médica**, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

**4.2 Autorización de una investigación para la salud en seres humanos**, al acto administrativo mediante el cual, la Secretaría de Salud permite al profesional de la salud la realización de actividades de investigación para la salud, en las que el ser humano es el sujeto de investigación, para el empleo de medicamentos o materiales de acuerdo con el objetivo de esta norma.

**4.3 Carta de consentimiento informado en materia de investigación**, al documento escrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto de investigación acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados. Deberá indicarse los nombres de los testigos, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación.

**4.4 Comités en materia de investigación para la salud**, al conjunto de profesionales pertenecientes a una institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud o de otros sectores, encargados de revisar, aprobar y vigilar que los proyectos o protocolos de investigación se realicen conforme a los principios científicos de investigación, ética en la investigación y de bioseguridad que dicta la lex artis médica y de conformidad con el marco jurídico-sanitario mexicano.

**4.5 Efecto adverso**, al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, como consecuencia de la aplicación de maniobras experimentales previstas en un protocolo o proyecto de investigación para la salud en seres humanos y que potencialmente representen un riesgo para su salud.

**4.6 Enmienda**, cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador

principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma.

**4.7 Evidencia científica suficiente**, conocimiento del que se puede afirmar la validez de su contenido como verdadero, con certeza y sin duda.

**4.8 Informe anual**, al documento que deben presentar los Comités de Investigación, de Ética en la Investigación y de Bioseguridad a la Secretaría de Salud durante los primeros 10 días hábiles del mes de junio de cada año, sobre la integración y actividades de dichos Comités.

**4.9 Informe técnico final**, al documento que presenta el investigador principal a la Secretaría de Salud, para comunicar los resultados finales de un protocolo o proyecto de investigación conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, así como, los principales hallazgos obtenidos al inicio, durante y al final de la ejecución.

**4.10 Informe técnico parcial**, al documento que debe presentar el investigador principal a la Secretaría de Salud en cualquier tiempo o al menos una vez al año, para comunicar los avances y resultados parciales de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.

**4.11 Institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud**, a todo aquel donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente a los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que pueda efectuar actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación, por sí misma o subrogadas, dirigidas a mantener o reintegrar el estado de salud de las personas y efectuar actividades de formación y desarrollo de personal para la salud, así como de investigación.

**4.12 Investigación para la salud en seres humanos**, en la que el ser humano es el sujeto de investigación y que se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas y tecnológicas, para obtener nuevos conocimientos en materia de salud.

**4.13 Investigador principal**, al profesional de la salud, a quien la Secretaría de Salud autoriza un proyecto o protocolo para la ejecución de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma y es responsable de conducir, coordinar y vigilar el desarrollo de dicha investigación.

**4.14 Lex artis médica**, conjunto de reglas y conocimientos generados para el ejercicio de la medicina, contenidos en distintos medios de almacenamiento, conservación y consulta, acerca de técnicas y procedimientos que han sido universalmente aceptados, que se basan en los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

**4.15 Maniobra experimental**, al empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, en un sujeto de investigación, con la finalidad de obtener información científica respecto de la eficacia de su uso con fines preventivos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitatorios.

**4.16 Medicamentos o materiales**, a los principios farmacológicos, químicos, biológicos, materiales y dispositivos médicos, utilizados o aplicados en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria.

**4.17 Modificación**, cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el proyecto o protocolo de investigación, como son: cambio de domicilio, razón social, cambio en la integración del equipo o grupo de trabajo del investigador, entre otros.

**4.18 Patrocinador**, persona física o moral que acepta responsabilidades que se expresan por escrito, para participar y financiar total o parcialmente un proyecto o protocolo de investigación.

**4.19 Procedimiento invasivo**, es aquel que se vale de una o varias técnicas médicas que invaden el cuerpo, con un fin diagnóstico o terapéutico.

**4.20 Proyecto o protocolo de investigación para la salud en seres humanos**, al documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuestación; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo, que se realizarán bajo la responsabilidad, conducción y supervisión de un investigador principal.

**4.21 Sujeto de investigación**, al individuo que otorga su consentimiento informado, por sí mismo o por conducto de su representante legal, para que en su persona sean practicados determinados procedimientos con fines de investigación para la salud en seres humanos.

## **5. Generalidades**

**5.1** Para los efectos de esta norma, cuando se haga mención a "Reglamento", "Secretaría", "investigación" e "institución", se entenderá que se trata del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la Secretaría de Salud, investigación para la salud en seres humanos y la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud, respectivamente.

**5.2** Todo proyecto o protocolo de investigación para el empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo

**5.3** La Secretaría, para el otorgamiento de la autorización de una investigación para la salud en seres humanos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, deberá corroborar que en el proyecto o protocolo de investigación, prevalezcan los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.

**5.4** Es facultad de la Secretaría, en el ámbito de su competencia, y de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, el seguimiento y control de los proyectos o protocolos de investigación autorizados conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, los cuales deberán ajustarse a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

**5.5** Toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental.

En el caso de investigaciones en menores de edad o incapaces, se deberá considerar lo señalado en los artículos 38 y 39 del Reglamento. En mujeres embarazadas, se deberá tomar en cuenta lo especificado en el artículo 44 del mismo ordenamiento.

**5.6** Para la autorización de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, el proyecto o protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Practicas de investigación clínica.

**5.7** Toda investigación debe garantizar de manera clara, objetiva y explícita, la gratuidad de la maniobra experimental para el sujeto de investigación, lo cual deberá ser considerado en el presupuesto de la investigación, de conformidad con el numeral 10.6, de esta norma.

**5.8** En todo proyecto o protocolo de investigación, se deberá estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado

para su desarrollo.

**5.9** Las condiciones descritas en el proyecto o protocolo de investigación, incluyendo las fechas estimadas de inicio y término, así como el número necesario de sujetos de investigación, serán considerados requisitos indispensables para la autorización de una investigación para la salud en seres humanos.

**5.10** La justificación de los proyectos o protocolos de investigación que se presente con la solicitud de autorización de una investigación para la salud en seres humanos, debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.

**5.11** El investigador principal, así como los demás profesionales y técnicos de la salud que intervengan en una investigación, deberán cumplir en forma ética y profesional las obligaciones que les impongan la Ley General de Salud y el Reglamento, así como esta norma.

**5.12** En toda investigación, los expedientes de los sujetos de investigación serán considerados expedientes clínicos, por lo que se deberá cumplir con lo señalado en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.1 de esta norma.

**5.13** Quien realice una investigación sin ajustarse a las disposiciones de esta norma, se hará acreedor a las sanciones que establece la Ley General de Salud y su Reglamento.

**5.14** En el presupuesto de la investigación deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en su caso, este fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio.

**5.15** En los establecimientos de los sectores público, social y privado, en los que se desarrollen proyectos o protocolos de investigación para la salud en seres humanos, el responsable sanitario, representante legal o persona facultada para tal efecto, podrán solicitar la evaluación de la conformidad respecto de esta norma, ante los organismos acreditados y aprobados para dicho propósito.

## **6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación**

**6.1** A efecto de solicitar la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con el objetivo y campo de aplicación de esta norma, los interesados deberán realizar el trámite ante la Secretaría, utilizando el formato correspondiente.

**6.2** Anexo al formato de solicitud de autorización, el proyecto o protocolo de investigación deberá contener como mínimo los siguientes elementos:

**6.2.1** Título del proyecto o protocolo de investigación;

**6.2.2** Marco teórico;

**6.2.3** Definición del problema;

**6.2.4** Antecedentes;

**6.2.5** Justificación;

**6.2.6** Hipótesis (en su caso);

**6.2.7** Objetivo general (en su caso, objetivos específicos);

**6.2.8** Material y métodos;

**6.2.9** Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;

**6.2.10** Referencias bibliográficas;

**6.2.11** Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación); y

**6.2.12** Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.

**6.3** Al formato de solicitud para la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, se deberá anexar un escrito libre, que contenga la siguiente información:

**6.3.1** Datos de identificación, que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación, así como en su caso, la unidad, departamento o servicios a la que estará adscrita.

**6.3.2** Listado de documentos, entre los que se entregarán como mínimo los siguientes:

**6.3.2.1** Descripción del nivel de riesgo del estudio, de conformidad con el artículo 17 del Reglamento.

**6.3.2.2** Duración prevista: señalando mes y año, de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación.

**6.3.2.3** Tipo de investigación de que se trate;

**6.3.2.4** Apoyo externo: nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros);

**6.3.2.5** Copia simple del formato de inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso, de Bioseguridad, con acuse de recibo de la Secretaría.

**6.3.2.6** Carta de autorización del titular de la institución o establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones;

**6.3.2.7** En su caso, carta de aceptación expresa del cargo del patrocinador de la investigación, en la que se requiere estén señaladas y aceptadas las obligaciones y derechos que el proyecto o protocolo de investigación impone al patrocinador. En el caso de personas morales, el cargo deberá ser aceptado por la persona facultada para ello o por su representante legal, de acuerdo con su estructura orgánica o régimen constitutivo;

**6.3.2.8** Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución o establecimiento en que se llevará a cabo la investigación. En caso de que se incluya el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, será necesario además, el dictamen favorable del Comité de Bioseguridad;

**6.3.2.9** Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas, de acuerdo con el tipo de estudio de investigación que se desarrolle. La atención médica deberá brindarse con recursos propios o a través de terceros, este hecho se deberá consignar en el contenido de la descripción genérica a que se refiere el presente numeral; y

**6.3.2.10** Modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación.

**6.3.2.11** En su caso, los interesados podrán presentar con su solicitud de autorización del proyecto o protocolo de investigación, dictamen emitido por tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría de Salud, en los términos del artículo 102 de la Ley General de Salud.

**6.4** La autorización de una investigación para la salud en seres humanos, no autoriza por sí misma la comercialización de los medicamentos, procedimientos o aparatos resultantes, aun cuando se haya oficializado la conclusión de la investigación, mediante la entrega y acuse de recibo del informe final.

## **7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos**

**7.1** Se consideran labores de seguimiento: la elaboración y entrega a la Secretaría de un informe técnico-descriptivo de carácter parcial, respecto del avance de la investigación de que se trate y al término de ésta, uno de carácter final, que describa los resultados obtenidos.

**7.1.1** Cuando se obtengan resultados con aplicaciones tecnológicas, deberá señalarse el área en la que se aportarán los conocimientos obtenidos, entre las que pueden destacar: el área metodológica, técnica, de procedimientos clínicos, epidemiológica, nuevos medicamentos o

mejora de los existentes, productos biológicos para uso en humanos, equipo médico, prótesis, órtesis y ayudas funcionales, material de curación, quirúrgico y productos higiénicos, agentes de diagnóstico u otros.

**7.2** El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:

**a)** Seguimiento de la investigación;

**b)** Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación;

**c)** Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida;

**d)** Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría.

**7.3** La Secretaría realizará el seguimiento de las investigaciones para la salud en seres humanos, mediante el ejercicio de sus facultades administrativas y jurídico-sanitarias, entre las que se encuentra la vigilancia sanitaria.

**7.4** De los informes técnico-descriptivos

**7.4.1** Los informes técnico-descriptivos parciales o finales, deberán contener como mínimo los elementos siguientes:

**7.4.1.1** Datos de identificación, entre los que se incluirá el carácter parcial o final del informe, la fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados o avances reportados de que se trate;

**7.4.1.2** Material y métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de control de calidad y seguridad con que fueron utilizados;

**7.4.1.3** Resultados, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva, apoyados con cuadros, gráficas, dibujos o fotografías, según sea el caso, a los que deberá anexarse el análisis e interpretación correspondientes;

**7.4.1.4** Conclusiones, las cuales deberán describir si tuvieron o no relación con la o las hipótesis, así como con los objetivos planteados en el proyecto o protocolo de investigación;

**7.4.1.5** Referencias bibliográficas, se deben incluir sólo aquellas que sirvieron de base para la planeación y ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados; y

**7.4.1.6** Los anexos que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación.

**7.4.2** El investigador principal deberá entregar a la Secretaría un informe técnico-descriptivo parcial o final según corresponda, de los avances de la investigación y tendrá la responsabilidad de entregar una copia de cada informe a los titulares de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso de Bioseguridad, de la institución o establecimiento donde se realiza la investigación.

**7.4.3** La Secretaría tiene la facultad de solicitar información adicional o el replanteamiento de la investigación, cuando considere que la información proporcionada es insuficiente, no es clara o no cumple con los requisitos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento, ésta y otras Normas Oficiales Mexicanas, así como los demás ordenamientos jurídicos aplicables.

**7.4.4** Cuando de la información contenida en los reportes técnico-descriptivos o de la confirmación de algún hecho, se pueda comprobar que la investigación no se ha realizado con apego al proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la

autorización original, la autoridad sanitaria deberá instaurar un procedimiento administrativo en contra del investigador principal y, en su caso, podrá revocar dicha autorización y suspender la investigación, sin perjuicio de las sanciones que correspondan por los hechos posiblemente constitutivos de delito.

**7.4.5** En caso de que la investigación sea patrocinada por algún organismo público o privado, deberá garantizarse que ello no generará conflictos de intereses que puedan provocar la interrupción del tratamiento para el sujeto de investigación, para lo cual deberá anexarse al proyecto o protocolo de investigación una explicación detallada de los recursos con que se cuenta y la forma en que serán proporcionados y distribuidos.

## **8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación**

**8.1** Toda investigación en seres humanos, deberá realizarse en una institución o establecimiento, el cual deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.

**8.2** El titular de la institución o establecimiento y los Comités en materia de investigación para la salud correspondientes, deben actuar de manera imparcial y objetiva, con apego estricto a los principios éticos y científicos, en todos los asuntos que se desprendan de la investigación que se esté llevando a cabo en sus instalaciones, especialmente cuando se trate de atender las quejas que formulen los sujetos de investigación, por sí o a través de sus representantes legales.

**8.3** Las autorizaciones o consentimiento referente a los proyectos o protocolos de investigación que emita el titular de la institución o establecimiento o sus respectivos Comités, deberán elaborarse y firmarse por separado.

**8.4** Toda institución o establecimiento en cuyas instalaciones se realice una investigación, deberá supervisar y garantizar que su desarrollo esté a cargo de profesionales de la salud, con apego a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y que los sujetos de investigación no sean expuestos a daños ni a riesgos innecesarios o mayores que los beneficios esperados.

**8.5** No podrá ser condicionada la atención médica a una persona a cambio de otorgar su consentimiento para participar o continuar participando en una investigación.

**8.6** Toda institución o establecimiento, en el que se lleve a cabo o se pretenda realizar una investigación, debe contar con un servicio para la atención de urgencias médicas. En su caso, se deberá contar con un convenio suscrito con un establecimiento para la atención médica de mayor capacidad resolutive, que a manera de tercero, brinde dicha atención de urgencias.

**8.7** El titular de la institución o establecimiento, debe notificar a la Secretaría, cualquier efecto adverso derivado de la maniobra experimental, en un plazo máximo de 15 días hábiles contados a partir de su presentación, que incluya las medidas de atención adoptadas, las secuelas identificadas, así como un informe detallado sobre el estado físico del paciente, en el que se mencione si se encuentra libre de todo riesgo hasta el momento de la notificación.

**8.8** El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Etica en la Investigación, Bioseguridad o el investigador principal, deberán ordenar la suspensión o cancelación inmediata de la investigación, ante la presencia de cualquier efecto adverso severo, que se constituya en impedimento ético o técnico para continuar con el estudio, acerca de lo cual, deberá notificar a la Secretaría, en forma detallada, con la oportunidad que se indica en el numeral 8.7. En tal caso, la reanudación de la investigación requerirá de una nueva autorización.

**8.9** El investigador principal, deberá informar al Comité de Etica en la Investigación, de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación. Asimismo, deberá informar a dicho Comité con la periodicidad que la misma establezca, sobre la ausencia de efectos adversos en los proyectos o protocolos de investigación que estén bajo su responsabilidad.

**8.10** Las reacciones o efectos adversos graves o letales deben ser reportados inmediatamente a la Secretaría. En los casos de sospecha de efectos adversos por medicamentos se debe observar lo que señala la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.2 de esta norma.

## **9. De la constitución, inscripción y funcionamiento de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad.**

**9.1** De la constitución e inscripción de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad.

**9.1.1** La constitución de los Comités de Investigación y Bioseguridad, que se requieran en la institución o establecimiento, deberá ser multidisciplinaria, con profesionales de la salud de distintas especialidades relevantes para los temas sobre los que se investiga en la institución, pudiendo o no tener experiencia en metodología científica aplicada a la investigación. Deberán incluir profesionales de otras disciplinas, usuarios y personas de la sociedad civil, que representen los valores morales, culturales y sociales de los sujetos de investigación, pueden provenir de la propia institución o de otras instituciones médicas.

En el caso de los Comités de Etica en la Investigación, se deberá observar lo dispuesto en la legislación vigente y en los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

**9.1.2** Los Comités de Investigación y Bioseguridad se integrarán con un mínimo de tres científicos, más los representantes de la sociedad civil que se consideren necesarios, contando en total con al menos 6 integrantes y con máximo 20.

**9.1.3** Cuando no sea posible constituir un Comité de Investigación o de Bioseguridad, con personal propio el titular podrá solicitar el apoyo de otros Comités constituidos en el nivel inmediato superior de su propia institución o en instituciones o establecimientos de salud externos.

**9.1.4** El titular de la institución o establecimiento deberá registrar los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad, según corresponda, ante la Secretaría, informar acerca de la modificación, designación o sustitución de alguno de sus miembros y entregar un informe anual de sus actividades, referente a la evaluación de proyectos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.

**9.2** Del funcionamiento de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad

**9.2.1** La constitución y funcionamiento de los Comités se sujetarán a lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, a los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

**9.2.2** Los miembros de los Comités permanecerán en funciones el tiempo que se establezca en el acta de instalación, pudiendo ser ratificados al final de cada periodo, en su caso sustituidos de manera escalonada, de lo cual deberá quedar constancia documental. La operación y las actividades de los Comités, deberán ser descritas en las Reglas de Funcionamiento del Comité, que se emitan de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, de conformidad con los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

**9.2.3** Los miembros de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad



deberán abstenerse de participar en la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones.

**9.2.4** Cada Comité designará a la persona que ocupará el puesto de presidente, mismo que será responsable ante el titular de la institución o establecimiento, de las actividades que desarrolle dicho Comité.

**9.2.5** El secretario de cada Comité deberá realizar las gestiones necesarias para el desarrollo de las actividades del Comité de que se trate, por lo que se le deberá dotar de las facultades de gestión administrativa para el ejercicio de sus funciones.

**9.2.6** Los Comités de Investigación y Bioseguridad contarán, por lo menos, con cuatro vocales que representen a cada una de las áreas afines a la materia del proyecto o protocolo de investigación en fase de dictamen, puede incluir personal médico, de enfermería, administrativo de la propia institución o establecimiento, así como de otros sectores que integren dicho Comité.

**9.2.7** En las sesiones de cada Comité, podrán participar integrantes de Comités externos o contar con el apoyo de asesores externos, los cuales tendrán voz pero no voto. En estos casos, podrán participar además, los investigadores de la propia institución o establecimiento, siempre y cuando trabajen en áreas afines a la materia del proyecto o protocolo de investigación en fase de dictamen.

**9.2.8** El Comité de Ética en la Investigación debe evaluar al inicio y periódicamente, que los proyectos o protocolos de investigación, se apegan a los principios éticos y a la normatividad vigente aplicable, de conformidad con el reglamento interno que cada Comité haya elaborado. Asimismo, dentro de su ámbito de responsabilidad, tendrá la facultad de aprobar o no, dichos proyectos o protocolos de investigación, que serán sometidos para autorización de la Secretaría.

**9.2.9** El Comité de Ética en la Investigación será el encargado de revisar y en su caso, aprobar la carta de consentimiento informado en materia de investigación, formulada por el investigador principal.

**9.2.10** El Comité de Ética en la Investigación deberá proponer al titular de la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud, que se suspenda o cancele la investigación ante la presencia de cualquier efecto adverso que sea impedimento desde el punto de vista ético o técnico, para continuar con el estudio.

**9.2.11** El Comité de Bioseguridad vigilará que para cada estudio, según sea el caso, con riesgos tóxico, infectocontagiosos o radiológicos deberá cumplir con los requerimientos para su realización, incluyendo que exista una persona encargada de la seguridad radiológica, la cual deberá estar registrada ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

**9.2.12** Es atribución de los Comités, emitir la opinión técnica en materia de investigación, ética y bioseguridad en su ámbito de competencia, de acuerdo con la naturaleza de las investigaciones propuestas.

## **10. Del Investigador principal**

**10.1** La conducción de toda investigación de conformidad con esta norma, estará a cargo del investigador principal, el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

**10.2** El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

**10.3** Cuando el investigador principal desee efectuar enmiendas en el diseño metodológico del proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la

autorización original de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con esta norma, deberá solicitar a la Secretaría una nueva autorización, previo dictamen favorable del Comité que validó el proyecto o protocolo inicial, en los términos del numeral 4.6, de definiciones. En los casos en que se encuentre en peligro la vida de los sujetos de investigación, las enmiendas podrán ser aplicadas de inmediato, previa aprobación del Comité de Ética en la Investigación y posteriormente con la autorización de la Secretaría, de todo lo cual, deberá quedar constancia documental.

**10.4** Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso, solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.

**10.4.1** Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).

**10.5** El investigador es responsable de suspender la investigación, de conformidad con lo establecido en la fracción VI del artículo 100 de la Ley General de Salud.

**10.6** Al formular la carta de consentimiento informado en materia de investigación, el investigador debe cerciorarse de que ésta cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el Reglamento, cuidando que se hagan explícitas la gratuidad para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.

**10.7** El investigador deberá abstenerse de obtener personalmente el consentimiento informado, de aquellos sujetos de investigación que se encuentren ligados a él por algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación.

**10.8** Es responsabilidad del investigador principal informar al sujeto de investigación, al familiar, tutor o representante legal, durante el desarrollo de la investigación, acerca de las implicaciones de cada maniobra experimental y de las características de su padecimiento. Asimismo, deberá informar en su caso, acerca de la conveniencia de tomar una opción terapéutica adecuada a sus características particulares.

**10.9** El investigador debe informar al Comité de Ética en la Investigación de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación.

**10.10** El investigador principal debe elaborar y entregar a la Secretaría los informes técnico-descriptivos, parciales o finales correspondientes, a que se refiere el numeral 7.4.1, de esta norma.

## **11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación**

**11.1** La seguridad del sujeto de investigación respecto del desarrollo de la maniobra experimental, es responsabilidad de la institución o establecimiento, del investigador principal y del patrocinador, en los términos del numeral 7.2, de esta norma.

**11.2** El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite. Cuando esto suceda, el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo el cuidado y tratamiento sin

costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo daños directamente relacionados con la investigación.

**11.2.1** En su caso, el investigador principal también podrá retirar al sujeto de investigación para que deje de participar en ella, si considera que durante el desarrollo de dicha investigación, el riesgo es mayor que el beneficio y que por tal motivo obligue a su retiro.

**11.2.2** Para garantizar la seguridad del sujeto de investigación, al término de ésta, el investigador principal deberá proveer lo necesario para que se continúe con el tratamiento y cuidados, a fin de evitar que se presenten efectos secundarios derivados de la suspensión de la maniobra experimental que le haya sido practicada.

**11.3** La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento.

En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

**11.4** Cuando la investigación implique la aplicación combinada de un procedimiento en fase experimental con otro método ya probado, la responsabilidad de la seguridad del individuo, a causa de su carácter de paciente-sujeto de investigación, será mancomunada entre el investigador y el médico responsable del método probado.

**11.5** En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella.

**11.6** Si durante el desarrollo de un proyecto o protocolo de investigación, el sujeto que participe en ella, presenta signos y síntomas de una patología no contemplada (comorbilidad), que no sea consecuencia de la maniobra experimental y que pudiera llegar a generar daños a su salud o complicarse como resultado de dicha maniobra experimental, el investigador principal deberá evaluar la conveniencia de que el sujeto continúe o sea excluido de la investigación, en concordancia con el numeral 11.2.1, de esta norma. La decisión y su justificación deberán quedar registradas en el expediente clínico del sujeto de investigación.

**11.7** Todo sujeto de investigación tiene derecho a la protección de sus datos personales al acceso, rectificación y cancelación de los mismos, así como a manifestar su oposición, en los términos que fijen la ley, la cual establecerá los supuestos de excepción a los principios que fijen el tratamiento de datos, por razones de seguridad nacional, disposiciones de orden público, seguridad y salud pública para proteger los derechos de terceros.

## **12. De la información implicada en investigaciones**

**12.1** La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

**12.2** Los integrantes de los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, especialmente cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

**12.3** El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento, deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos

de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

### **13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta norma concuerda parcialmente con las siguientes normas internacionales:

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y

Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes.

No concuerda con ninguna norma mexicana.

### **14. Bibliografía**

**14.1** Decreto por el que se crea el órgano desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética.

**14.2** Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Disponible en: Centro de Documentación de Bioética.

**14.3** Guías de Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y de Comités Hospitalarios de Bioética de la Comisión Nacional de Bioética.

**14.5** Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

**14.6** Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

**14.7** Ley de la Propiedad Industrial.

**14.8** Méndez Ramírez: "El Protocolo de investigación" Ed. Trillas, México 1990. Cap. I, Pág. 11-27.

**14.9** Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos. Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes. Naciones Unidas, Nueva York y Ginebra, 2001.

**14.10** Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**14.11** Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud.

### **15. Vigilancia**

La vigilancia de la aplicación de esta norma, corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

### **16. Vigencia**

Esta norma, entrará en vigor a los 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 26 de noviembre de 2012.- El Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, **Germán Enrique Fajardo Dolci**.- Rúbrica.