



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

TITULO

“Seguridad y Eficacia de la analgesia obstétrica con bloqueo mixto versus bloqueo epidural en embarazo de término”

SERVICIO DONDE SE REALIZARA:

El proyecto de investigación se tiene previsto realizar en el servicio de Ginecología y Obstetrica, unidad 102 del Hospital General de México O.D

TIPO FINANCIAMIENTO: Recursos existentes en el hospital

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Clínica

INVESTIGADOR PRINCIPAL:
Dra. Paulina Gonzales Navarro

CIUDAD DE MÉXICO 2016



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.

Médico Anestesiólogo
Médico Adscrito al servicio de Anestesiología
en Ginecología y Obstetricia
RFC: GONP660622
Correo: pau4b5@hotmail.com
Teléfono: 5527460688

INVESTIGADOR RESPONSABLE:
Dra. Catalina Roa Patiño

Médico Residente de Anestesiología
RFC: ---- Médico Residente extranjero
Correo: Catalinaroapatino@gmail.com
Teléfono: 5567916294

IVESTIGADOR ASOCIADO:
Dra. María Rosario Raquel Fierro Pérez

Médico Anestesiología
RFC: FIPR841007812
Correo: Rosario.raquel@gmail.com
Teléfono 5535555763

INVESTIGADOR ASOCIADO:
Dr. Guillermo Meléndez Mier

Correo: melendez651@gmail.com
Teléfono: 50043843



AUTORIZACIÓN JEFE SERVICIO ANESTESIOLOGÍA
Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

AUTORIA DEL PROYECTO: Paulina González Navarro

CONTENIDO

I)	RESUMEN.....	Pág 5
II)	ANTECEDENTES	
	a) Marco Teórico.....	Pág 6
	b) Fisiopatología del dolor del trabajo de parto.....	Pág 7
	c) Bloqueo Neuroaxial	Pág 8
	d) Fármacos para bloqueo neuroaxial.....	Pág 9
	e) Principales efectos del bloqueo neuraxial.....	Pág 11
III)	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Pág 12
IV)	JUSTIFICACIÓN	Pág 13
V)	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Pág 13
VI)	HIPOTESIS.....	Pág 13
VII)	OBJETIVO GENERAL.....	Pág 14
VIII)	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	Pág 14
IX)	MÉTODOLOGIA	Pág 15
X)	CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	Pág 16
XI)	VARIABLES	Pág 17
XII)	PROCEDIMIENTO	Pág 20
XIII)	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Pág 25
XIV)	DISCUSIÓN	Pág 29
XV)	CONCLUSIONES	Pág 30
XVI)	BIBLIOGRAFIA	Pág 31

RESUMEN

Planteamiento del problema: el único método utilizado para la aplicación de analgesia obstétrica en el hospital general corresponde a bloqueo epidural, sin embargo se evidencian algunos efectos no deseables tales como alargamiento del trabajo de parto, disminución de la contractilidad, bloqueo motor. La literatura mundial considera el bloqueo mixto como una alternativa eficaz y segura para la administración de la analgesia, dentro del hospital general esta técnica nunca ha sido aplicada, se busca en este estudio evaluar la eficacia y seguridad de esta técnica en la población mexicana ya que no existen reportes de esto.

El objetivo de este estudio: es confirmar que el uso de analgesia obstétrica con bloqueo mixto será más eficaz que el bloqueo epidural para disminuir la intensidad del dolor durante el trabajo de parto, en mujeres con embarazo a término que se atienden en el hospital general de México

Hipótesis: El uso de analgesia obstétrica con bloqueo mixto será más eficaz para disminuir la intensidad del dolor durante el trabajo de parto con mínimos efectos indeseables en el binomio madre- feto en comparación con el uso de bloqueo epidural en pacientes con embarazo de término atendidas en el hospital general de México.

Metodología: es un estudio prospectivo aleatorizado, en donde previo consentimiento informado y aprobación de comités de ética e investigación se estudiarán 29 pacientes divididas en 2 grupos; al primer grupo se aplicará bloqueo mixto y segundo grupo bloqueo epidural; a ambos se les administrará a dosis equipotentes los siguientes medicamentos: bupivacaína, fentanil, morfina y clonidina. Las variables a estudiar serán: en la madre Escala visual análoga posterior al bloqueo al 1- 3- 5- 10 y 15 minutos y posteriormente cada hora hasta el alumbramiento, de la misma forma se evaluarán parámetros hemodinámicos tanto de la madre como del feto.

Análisis de resultados:

Se llevará a cabo un análisis de varianza de mediciones repetidas para cada paciente de cada grupo en el que se incluirán una medición basal y 5 posterior a la aplicación de la analgesia, distribuidas al 1- 3- 5 -10 - 15 minutos, el valor de F determinará la significancia de la prueba.

Resultados esperados: con el diseño de estudio y el tamaño de muestra calculado se espera demostrar que la eficacia de analgesia con bloqueo mixto sea superior al bloqueo epidural.

PALABRAS CLAVE: Analgesia obstétrica, Bloqueo mixto, bupivacaína, fentanil, morfina , clonidina

PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO PARA TRABAJO DE TESIS:

“Seguridad y Eficacia de la analgesia obstétrica con bloqueo mixto versus bloqueo epidural en embarazo de término”

- **ANTECEDENTES**

El dolor del trabajo de parto ha marcado la historia de la humanidad ya que se considera a este el peor dolor que puede experimentar una mujer durante su vida.

Se menciona dentro de la historia de la analgesia obstétrica al Dr. James Young quien es el responsable de administrar en 1847 la primera analgesia obstétrica. Posteriormente se menciona John Snow quien administra cloroformo a la Reina Victoria durante el nacimiento de su octavo hijo. La introducción de los bloqueos del neuroeje en la práctica obstétrica tuvo lugar a comienzos del siglo XX: Oskar Kreis, un joven obstetra suizo, comprobó que conseguía un alivio completo del dolor en pocos minutos tras la inyección de cocaína subaracnoidea. En 1909, Von Stöckel fue pionero en la utilización de la analgesia caudal. En 1921 el español Fidel Pagés publicó su artículo “Anestesia metamérica”, donde describía por primera vez la técnica anestésica epidural lumbar .

En 1933, Cleland describió la inervación sensitiva del conducto del parto y recomendó la combinación de un bloqueo paravertebral y uno caudal para el dolor obstétrico; cinco años más tarde, Graffagnino y Seyler publicaron sus resultados tras el uso de analgesia epidural lumbar en parturientas. ¹

MARCO TEORICO

El dolor durante el trabajo de parto es un poderoso estímulo respiratorio, resulta en un aumento marcado de la frecuencia respiratoria y aumento del consumo de oxígeno durante las contracciones esto llevando a hipo ventilación causando hipoxemia y potencialmente hipoxemia fetal. La hiperventilación materna causa alcalosis respiratoria y esto desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda causando menor entrega de oxígeno al feto. Así mismo se evidencia un aumento en la

frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, gasto cardiaco este aumento en el metabolismo llevara a la producción de lactato y ácidos grasos libres.

También se relaciona con activación del sistema nervioso simpático, aumento de las catecolaminas circulantes hasta en un 600% y este se asocia con disminución del flujo sanguíneo uterino .² El dolor severo, la ansiedad y los altos niveles de catecolaminas se relacionan con un trabajo de parto largo y no funcional. Asociado se encuentra en algunos estudios que el dolor severo puede quebrantar la salud mental de la materna generando alteraciones en la relación madre- hijo, relaciones sexuales futuras, depresión postparto y ocasionalmente estrés postraumático.³

FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR EN TRABAJO DE PARTO

La fisiopatología del dolor del trabajo de parto durante la primeras fases del dolor el origen predominante es el cérvix y los segmentos inferiores del útero esto como resultado de la distensión, estiramiento, y desgarro , y durante las fases posteriores el feto desciende por el canal del parto y progresivamente la presión generada por el feto en la vagina y periné generan el dolor . Los impulsos dolorosos provenientes de los segmentos uterinos bajos y cervicales son transmitidos por vías viscerales aferentes las cuales son acompañadas de fibras simpáticas que van a entrar a la médula espinal desde la decima hasta la doceava segmento torácico y la primera lumbar. Los impulsos somáticos sensoriales de la vagina y periné son transmitidos por los nervios pudendos que provienen del segundo, tercero y cuarto segmento sacro adicionalmente es en las fases posteriores donde se presenta dolor sensación quemante en los miembros pélvicos y la parte lumbar baja esto debido a la compresión de plexos lumbosacros

La lesión tisular desencadenada por la isquemia de la contractilidad uterina, lleva a la sensibilización de los nociceptores tisulares periféricos y sus fibras nerviosas aferentes, con liberación de neurotransmisores excita torios e inhibitorios como sustancia P (polipéptidos), neurotensina, encefalinas, GABA (ácido gamma-aminobutírico), prostaglandinas, serotonina y otras.⁴

Varios factores físicos y psicológicos pueden influenciar la severidad y la duración del dolor. Dentro de los físicos: la edad materna, la paridad, condición materna, condición del cérvix, relación de la talla y la posición del feto en relación al tamaño de la pelvis. La intensidad de las contracciones en nulíparas suelen ser de mayor intensidad, las distocias o fetos grandes se asocian a mayor dolor ⁵

Factores psicológicos: miedo, aprensión, ansiedad y la presencia de familiares durante el trabajo de parto aumentan el dolor, la educación previa, el deseo del embarazo .⁶

BLOQUEO NEUROAXIAL

Bloque epidural

Es el método más completo y efectivo para disminuir el dolor y el único método capaz de proveer analgesia a la madre sin sedación del feto. Se considero el Gold estándar hasta 1950. Sin embargo se ha evidenciado relación del uso de esta técnica con prolongación en el trabajo de parto y el incremento de la necesidad de instrumentación durante el parto así como necesidad de incremento de las dosis de oxitocina durante la conducción del trabajo de parto estos efectos se han atribuido a un deterioro del reflejo de Ferguson Harris el cual consiste en la liberación de oxitocina al producirse presión de la cabeza del feto sobre la parte baja del útero.^{7,8}

Dentro de los principales beneficios de la técnica se encuentra: analgesia completa, no sedación materna, capacidad de la madre de participar en el trabajo de parto y en el parto como tal. Además que incrementa el flujo sanguíneo uterino en 35% y el flujo al espacio intervelloso placentario, disminución de la hiperventilación, regularización del trabajo de parto.¹

BLOQUEO MIXTO

Es también conocido como técnica de “ Walking” se describió en 1990 como una técnica alternativa en el bloqueo neuroaxial y rápidamente se convirtió muy popular por sus beneficios con respecto a la técnica epidural el inicio temprano comparado con solo analgesia epidural (2 – 5 min vs 15 – 20 min), analgesia completa sin bloqueo motor y disminución de la incidencia de hipotensión. Esto conlleva a una mayor satisfacción de la paciente se ha encontrado en diferentes meta análisis que el rápido inicio asociado a la capacidad de movilidad conlleva a que la materna se sienta mejor y sus niveles de ansiedad disminuyan.³

Los opioides intratecales efectivamente disminuyen el dolor visceral de la primera fase del trabajo de parto, esto asociado a que en estudios recientes se ha evidenciado que el uso de opioides intratecales acelera la dilatación cervical y disminuye la necesidad de instrumentación en el parto comparado con la analgesia por vía epidural donde se ha visto que se alarga el trabajo de parto, se aumenta el requerimiento de oxitocina, y se incrementa el riesgo de necesidad de instrumentación del parto. La analgesia con bloqueo mixto vs bloqueo epidural ha evidenciado la disminución en la instrumentación del trabajo de parto RR 1.42 IC 0.67- 0.97.³

FARMACOS PARA ANALGESIA NEUROAXIAL

El fármaco ideal para el uso en la técnica neuroaxial corresponde a un fármaco capaz de proveer analgesia rápida con mínimo bloqueo motor, mínimo riesgo de toxicidad materna, mínimo efecto en la actividad uterina y mínima transferencia uteroplacentaria. Además debe proporcionar analgesia por un largo periodo. Desafortunadamente esta droga no existe sin embargo la combinación de un anestésico local tipo amida más un opioide liposoluble puede resultar en fármacos ideales para la aplicación de la analgesia.¹ Adicionar opioides a los anestésicos locales resulta en una sinergia, la cual reduce el bloqueo motor minimiza los cambios hemodinámicos y conlleva a un alargamiento de las vidas medias de los medicamentos en contraste de usar los medicamentos por separado.⁹

La bupivacaína ha sido usada por años para el bloqueo tanto del dolor somático como visceral, el descubrimiento de receptores opioides a nivel de la médula con mínimos efectos sistémicos, conlleva a una mejor analgesia.¹⁰ Los opioides intratecales proveen analgesia efectiva para el dolor visceral de las primera etapa del trabajo de parto, además que minimizan el requerimiento de anestésico local, lo cual lleva a menores efectos adversos; sin embargo se hace necesario la utilización de un anestésico local con el fin de disminuir el dolor somático de fases posteriores.⁶

- **FARMACOCINETICA DE LOS OPIOIDES EN EL ESPACIO SUBARACNOIDEO**

La administración de un opioide en el neuroeje tiene como objetivo llegar al asta posterior de la sustancia gris de la médula espinal lamina II que esta rodeado por sustancia blanca, al utilizar el opioide intratecal se está evitando el paso del medicamento por tejidos como el espacio epidural y las meninges y de la misma manera su biodisponibilidad será mejor, que la aplicada en plasma o en el espacio epidural

Al llegar los opioides al liquido cefalorraquídeo se van a comportar de la misma manera tanto si lo hacen de manera directa o en el espacio epidural, una de la propiedades clínicas de estos medicamentos es la migración rostral en el LCR, se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de forma más rápida que los lipofílicos. Sin embargo respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan casi con la misma velocidad, los mecanismos por los cuales se desplazan los opioides en el espacio subaracnoideo son la difusión simple y la dinámica de los fluidos.

El paso de los opioides posterior a ponerlos en el liquido cefalorraquídeo, deben atravesar la sustancia blanca que esta formada principalmente por membranas

axonales difusas que sucesivamente están envueltas por células de Schwann por lo que esta constituido en un 80% por lípidos lo que conlleva a una mayor afinidad por fármacos lipofílicos, como fentanil y sufentanil. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal.

En general los opioides lipofílicos intratecales producen una analgesia de corta duración de 1 -3 horas , los efectos adversos supra espinales ocurren con mayor rapidez que con los opioides intratecales ¹¹

Fentanil y sufentanil en combinación con bupivacaína proveen analgesia y duración similar sin embargo se ha evidenciado disminución de Apgar en pacientes que recibieron analgesia con sufentanil intratecal aunque no es significativamente estadístico se prefiere el uso de fentanil intratecal⁶. El uso de esta combinación puede proporcionar analgesia por esta combinación puede llevar a una analgesia por 164 minutos, la adición de medicamento como morfina puede prolongar la analgesia por 252 minutos sin incrementar los efectos secundarios ¹²

Al adicionar morfina en el espacio subaracnoideo la literatura hace referencia a que existe disminución de la dosis de rescate en la progresión del trabajo de parto y que finalmente en el postparto estas pacientes experimentar menor dolor, asociado a menor requerimiento de analgésicos.¹³ la combinación de opioides conlleva a disminución de efectos secundarios como depresión respiratoria, náusea, vómito y prurito esto como resultado de la disminución de las dosis, se ha visto dosis seguras al utilizar morfina 100 mcg y fentanil 12,5 mcg .^{14,15}

ALFA 2 AGONISTAS EN EL ESPACIO SUBARACNOIDEO

La experiencia con los alfa 2 agonistas se inicia con los veterinarios para analgesia regional pero la experiencia en humanos inicia hacia 1984 donde Tamsen y Gordh después de realizar test para neurotoxicidad en animales. Se inicia la administración epidural de alfa 2 agonistas en 2 pacientes con dolor crónico, posterior a esto se considera que el uso de la clonidina es segura para el uso intratecal.¹⁶

Los alfa 2 adrenoreceptores están localizados en las terminaciones primarias aferentes , en las neuronas en la lamina superficial de la médula espinal además de proveer analgesia a nivel periférico, central y en el tallo.

Clonidina produce bloqueo de la conducción nerviosa con preferencia por fibras C y fibras A delta e incrementa la conductancia de potasio.¹⁷

El uso de clonidina a nivel intratecal como adyuvante en bloqueo neuroaxial se inicia al evidenciar que el bloqueo subaracnoideo con anestésico local más opioide lipofílicos solo cubría la primera fase del trabajo de parto debido a la poca duración de estos medicamentos, es por lo que se decide adicionar los alfa 2 agonistas con el fin de alargar la duración de la analgesia. Se reporta una duración de 160 a 190 minutos.¹⁸ Su administración no induce alteraciones motoras, produce analgesia a través un mecanismo no opioide y por lo tanto carente de efectos adversos tales como náusea, prurito o depresión respiratoria¹⁹

- **PRINCIPALES EFECTOS DE BLOQUEO NEUROAXIAL**

Hipotensión materna: principalmente por bloqueo simpático produciendo vasodilatación, estancamiento venoso y posterior disminución del gasto cardiaco, si esta disminución persiste la paciente puede presentar náuseas, mareo, confusión, disminución del nivel de conciencia, a nivel uteroplacentario la disminución en el flujo sanguíneo uterino puede conllevar a disminución de la frecuencia cardiaca fetal. Para la prevención de este se recomienda la administración de líquidos previo a la realización del bloqueo, continua monitorización, y en caso de persistencia de hipotensión iniciar manejo con efedrina.³

Depresión respiratoria :

Se define como depresión respiratoria a disminución en la frecuencia respiratoria, que se acompañe de disminución de la saturación de oxígeno, aumento del CO₂ y disminución del nivel de conciencia²⁰

Corresponde a uno de los principales efectos al poner opioides en el líquido cefalorraquídeo, principalmente dependerá del tipo de opioide que se use ya sea liposoluble o hidrosoluble. Al aplicar fármacos liposolubles como fentanil se espera que si se llegará a presentar esta sería 20 minutos posterior a la administración del opioide.

Se considera que el lugar de aplicación en el neuroeje es un factor importante para el desarrollo de la depresión respiratoria ya que en estudios se sugiere que en espacios como L2 - L3 hay menor incidencia de depresión.²¹

La incidencia con morfina intratecal esta descrita de 0.26- 3% en dosis desde 150 mcg a 800 mcg se vio en estudios que la incidencia baja al utilizar dosis menores de 200 mcg de 0 - 1,2%.²⁰

Prurito: uno de los principales efectos secundarios a la administración de opioides neuroaxiales es el prurito, se ha visto mayor incidencia de este con bloqueo subaracnoideo que en el epidural 49.1 Vs 29.1⁸

Cefalea post punción de duramadre: el riesgo de punción dural no intencionada durante el bloqueo neuroaxial en maternas es de 0.19- 3.6%. si la punción ocurre con aguja Touhy el riesgo de cefalea se aproxima al 50% sin embargo con aguja Whitacre se aproxima al 0.5 – 1.5%³

Infección neuroaxial:

Es un evento poco común pero devastador posterior al bloqueo neuroaxial, el absceso epidural y la meningitis son las principales entidades encontradas, el riesgo estimado es 1 en 40,000 procedimientos.

Como factores de riesgo se encuentra la punción dural en presencia de inmunosupresión, diabetes, infección sistémica o local.

Bradycardia Fetal: Las principales anormalidades que se han asociado son desaceleraciones tardías con posterior bradicardia fetal. Esta se asocian principalmente al uso de opioides en el neuroeje, se realizo un metan análisis que incluyo 3513 embarazadas encontrando un RR 1.81 en técnicas que incluían opioides en el espacio subaracnoideo Vs Técnicas que no incluían ningún opioide intratecal.

El mecanismo que explica los cambios en la frecuencia cardiaca fetal incluye la hipotensión materna y la hipertoniá uterina. La causa del aumento de tono uterino no esta totalmente claro pero se puede explicar por los rápidos cambios de las catecolaminas circulantes, y en un incremento agudo de la liberación de oxitocina materna. Se evidencio que las dosis relacionadas con esto de sufentanil son 7.5 mcg o mayores a estas. Las dosis de fentanil menores a 25 mcg o con dosis menores no se evidencia bradicardia fetal lo que conlleva a ser el opioide ideal.^{3,6}

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante años se ha considerado el bloqueo epidural como Gold estándar para la analgesia obstétrica sin embargo esta técnica se asocia a alargamiento del trabajo de parto en la primera fase de hasta 30 minutos , asociado se encuentra un aumento en el riesgo de necesidad de instrumentación del parto RR 1,42 (95% CI 1.28 -1.57); además de incremento de bloqueo motor RR 31.67, ²²esto trae consecuencia la perdida del tono de los músculos del piso pélvico lo que conlleva a una disminución en la fuerzas de las contracciones, esto se ha visto relacionado con las dosis altas de anestésicos locales. ²³

De acuerdo con la literatura el bloqueo mixto es una mejor alternativa para la aplicación de analgesia obstétrica. se ha evidenciado que con el bloqueo mixto el promedio de dilatación es 2.3 cm por hora vs 1.3 cm por hora con bloqueo epidural lo cual hace pensar que esta técnica puede ser mas efectiva que la usada cotidianamente²⁴.

En la población de mujeres en trabajo de parto en el hospital General de México la única técnica utilizada es el bloqueo epidural , por lo que no se tiene experiencia con el bloqueo mixto ni se conocen las respuestas de eficacia y seguridad en nuestra población .

JUSTIFICACIÓN

Durante los últimos 10 años se ha visto un incremento en la aplicación de analgesia obstétrica en diferentes partes del mundo, casi con un 80% de las pacientes que están en trabajo de parto⁴. En el hospital general de México 100% de las analgesias obstétricas administradas por el servicio de anestesiología el bloqueo epidural es la vía de elección. Sin embargo la literatura reporta posibles consecuencias no deseadas con el uso de esta técnica, entra las cuales se encuentran el alargamiento de la primera y segunda etapa del trabajo de parto 42 minutos en el primer estadio, y en el segundo estadio 14 minutos esto asociado a altas dosis de anestésico local,²⁵ necesidad de instrumentación del mismo o necesidad de cesárea por falta de progresión²², esto como consecuencia de un intenso bloqueo motor dado por requerimiento de altas dosis de anestésicos locales, es la razón por la que el bloqueo mixto es una técnica alternativa en la que se pueden disminuir las dosis de los medicamentos, con inicio rápido y con mínimos efectos deletéreos para el producto.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ el uso de analgesia obstétrica con bloqueo mixto durante el trabajo de parto en pacientes con embarazo a termino es más eficaz para disminuir la intensidad del dolor mediante la EVA comparado con el uso de analgesia obstétrica con bloqueo epidural?

HIPOTESIS

El uso de analgesia obstétrica con bloqueo mixto será más eficaz para disminuir la intensidad del dolor durante el trabajo de parto con mínimos efectos indeseables en el binomio madre- feto en comparación con el uso de bloqueo epidural en pacientes con embarazo de término atendidas en el hospital general de México

OBJETIVO GENERAL

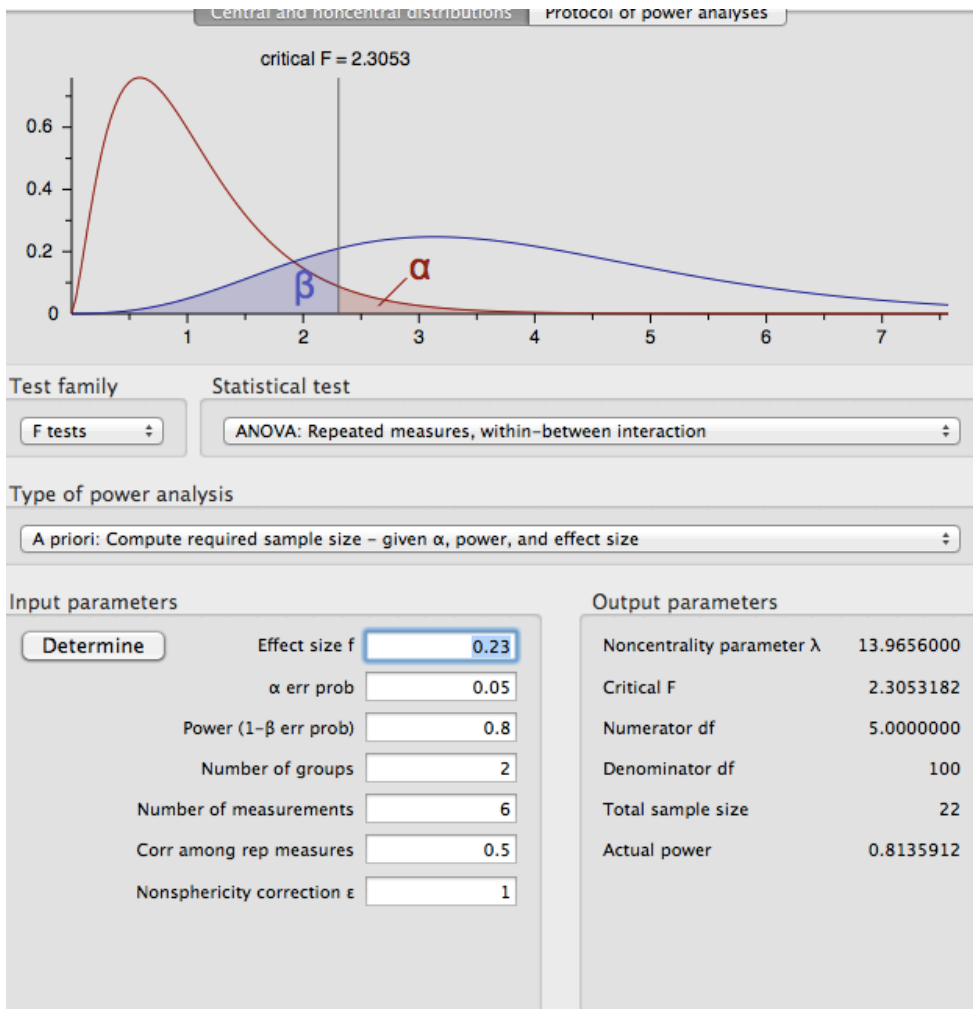
Comparar la diferencia en minutos para llegar a una analgesia completa utilizando la escala visual análoga del dolor (EVA) posterior a la aplicación de bloqueo mixto versus bloqueo epidural

OBJETIVO ESPECIFICO

1. Determinar el numero de partos vaginales con analgesia con bloqueo mixto cuando se compara con la analgesia con bloqueo epidural
2. Determinar la incidencia de partos instrumentados en pacientes que recibieron analgesia con bloqueo mixto comparado con analgesia epidural
3. Evaluar cambios sobre las variables cardiovasculares (frecuencia cardiaca y tensión arterial media maternas), respiratorias (saturación y frecuencia respiratoria maternas), APGAR y frecuencia cardiaca fetal
4. Determinar el tiempo que tarda en alcanzar la dilatación cervical total (10 cm) en el grupo que recibió analgesia con bloqueo mixto vs analgesia con bloqueo epidural

METODOLOGIA

- **TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**
Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, longitudinal
- **POBLACION Y TAMAÑO DE MUESTRA**



F tests - ANOVA: Repeated measures, within-between interaction

Analysis: A priori: Compute required sample size
Input: Effect size f = 0.23
 α err prob = 0.05
Power ($1-\beta$ err prob) = 0.8
Number of groups = 2
Number of measurements = 6
Corr among rep measures = 0.5
Nonsphericity correction ϵ = 1
Output: Noncentrality parameter λ = 13.9656000
Critical F = 2.3053182
Numerator df = 5.0000000
Denominator df = 100
Total sample size = 22
Actual power = 0.8135912

El valor de F se asignó de acuerdo al estudio ⁷, donde se evidenciaron los diferentes tiempos para analgesia completa con bloqueo epidural versus bloqueo mixto

- **ASIGNACION**
Aleatorizado tabla simple

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes con embarazo a término de 36 a 40 semanas de gestación
- ✓ Producto único
- ✓ Presentación cefálica
- ✓ Dilatación cervical ≥ 2 cm

Criterios de exclusión

- ✓ Con dependencia a alcohol u opioides
- ✓ Sufrimiento fetal
- ✓ Presentación anormal
- ✓ Alteraciones en tiempos de coagulación
- ✓ Infecciones en sitio de punción

Criterios de eliminación

- ✓ Punción de dura madre advertida
- ✓ Sufrimiento fetal que requiera parto por cesárea
- ✓ Índice de masa corporal mayor a 30 con bloqueo fallido

DEFINICION DE VARIABLES Y FORMA DE MEDIRLAS

Variables independientes

<u>Variables independientes</u>	<u>Definición teórica</u>	<u>Definición operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Medición</u>
Edad	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento	Se obtendrá por interrogatorio directo	Cuantitativa continua	Años
Edad Gestacional	Semanas de amenorrea a partir del 1 día del ultimo ciclo menstrual en el embarazo	Se obtendrá de acuerdo a la historia clínica realizada por el ginecólogo	Cuantitativa continua	semanas
Dilatación cervical en el momento en que se recibe solicitud de analgesia	Diámetro de la apertura del orificio del cérvix en centímetros	Se obtendrá de acuerdo a la historia clínica realizada por el ginecólogo	Cuantitativa continua	Centímetros

Variables dependientes:

Tipo de parto

Variables cardiovasculares en la madre posterior al bloqueo,: Frecuencia Cardiaca, Frecuencia respiratoria, Tensión Arterial, Frecuencia cardiaca Fetal

Puntuación de Apgar

Tiempo en minutos desde la aplicación de la analgesia hasta la dilatación cervical total

<u>VARIABLES Dependientes</u>	<u>Definición teórica</u>	<u>Definición Operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Medición</u>
<u>Escala visual análoga del dolor</u>	<u>Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa en los extremos aparece no dolor y en otro el peor dolor imaginable</u>	<u>0: no dolor 10: máximo dolor</u>	<u>Continua</u>	<u>Milímetros Analgesia satisfactoria menor de 30 milímetros</u>
<u>Tipo de parto</u>	<u>Cesárea, parto</u>	<u>1: parto 0: cesárea</u>	<u>Variable binomial</u>	<u>conteo</u>
<u>Parto instrumentado</u>	<u>Si- No</u>	<u>1: si 0: no</u>	<u>Variable binomial</u>	<u>conteo</u>
<u>Frecuencia cardiaca materna</u>	<u>Pulsaciones por minuto</u>	<u>Se obtendrá de forma directa por medición mediante pulsoximetría</u>	<u>Variable continua</u>	<u>Numero de latidos por minuto</u>
<u>Frecuencia respiratoria de la madre</u>	<u>Respiraciones por minuto</u>	<u>Se obtendrá de forma directa por observación</u>	<u>Variable continua</u>	<u>Numero de respiraciones por minuto</u>

Tensión Arterial Media de la madre	2 Presión sistólica y/ 1/3 diastólica	Se obtendrá medición baumanometro	Variable continua	Milímetros de mercurio
Saturación de oxigeno de madre	Porcentaje de oxigeno	Se obtendrá por medición con pletismógrafo	Variable continua	porcentaje
Frecuencia cardiaca fetal	Pulsaciones por minuto	Se obtendrá por medición con Doppler	Variable continua	Numero de pulsaciones por minuto
Test de Apgar	Calificación dada por el pediatra al neonato es evaluado de acuerdo a cinco parámetros <u>fisioanatómicos</u> simples, que son: <ul style="list-style-type: none"> • Tono muscular • Esfuerzo respiratorio. • Frecuencia cardíaca. • Reflejos. Color de la piel.	Se obtendrá posterior a la evaluación realizada por el pediatra	Variable continua	Calificación de Apgar Satisfactorio ≥ 7

Tiempo transcurrido desde la aplicación de la analgesia hasta la dilatación cervical completa	Tiempo transcurrido entre la aplicación de la analgesia obstétrica hasta la dilatación máxima 10 centímetros	Se obtendrá posterior a la realización del tacto por parte del servicio de ginecoobstetrica	Variable continua	Minutos
Requerimiento de dosis de rescate	Si no	Si: 1 No: 0	Variable binominal	conteo

PROCEDIMIENTO

Previa aprobación de los comités institucionales de investigación y ética; así como firma del consentimiento informado de la paciente y su cónyuge, se formaran dos grupos de 12 pacientes cada uno que cumplan con los criterios de inclusión, se les administrará bloqueo mixto o bloqueo epidural de acuerdo a la tabla simple de aleatorio. Todas las pacientes recibirán el bloqueo en el área de labor, donde previamente se iniciara su monitorización por medio de oximetría de pulso, PANI, posterior las pacientes recibirán una carga de cristaloides 500 ml y se administrara oxigeno por medio de cánula nasal a 3 Lts/min, durante todo el procedimiento y durante la continuación del trabajo de parto hasta el periodo expulsivo y de alumbramiento.

TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO

El paciente es posicionado en posición sentado o en decúbito lateral, posterior a la realización de técnicas de asepsia y antisepsia con yodopovidona la cual se dejara actuar por 3- 5 minutos en la región toracolumbar y la colocación de campos estériles, se ubica el espacio intervertebral L2- L3 , donde se realizará infiltración de piel y tejido celular subcutáneo con lidocaína al 1%

BLOQUEO EPIDURAL (Grupo E)

con aguja epidural tipo Touhy 17 – gauge se atraviesa la piel, posterior el tejido celular subcutáneo, el ligamento supra espinoso, y el interespinoso, posterior se atraviesa el ligamento amarillo y por medio de técnica de perdida de la resistencia “ Pitkin” se encuentra el espacio epidural, se administrará bupivacaína a una concentración de

0.125 % 3 ml por medio de la aguja se evaluarán signos vitales de la pacientes y movilidad, en caso de ser satisfactorio es decir no cambios hemodinámicos ni inmovilidad lo cual corrobora estar en espacio epidural, se pasa catéter epidural de 22- gauge de 3 a 5 cm después del espacio epidural y se terminará de administrar la dosis 7 ml de bupivacaína 0.125% , fentanil 25 mcg, clonidina 15mcg y morfina 1 mg. Se fijará catéter epidural.

BLOQUEO MIXTO (Grupo M)

Con aguja epidural tipo Touhy 17- gauge se atraviesa la piel, posterior tejido celular subcutáneo, ligamento supra espinoso, ligamento interespinoso y posteriormente ligamento amarillo y por medio de técnica de pérdida de la resistencia “ Pitkin” se encuentra espacio epidural, posterior con aguja Whitacre 27 se pasará a través de aguja epidural hasta espacio subaracnoideo donde se obtendrá salida de liquido ceforraquídeo y se administrará dosis, bupivacaína hiperbárica 1 mg, fentanil 15 mcg, clonidina 7.5 mcg y morfina 100 mcg, posterior se retira aguja Whitacre 27 y por medio de aguja epidural se pasará catéter epidural de 22 gauge el cual se permeabilizará con 2ml de lidocaína 1% y se fija.

Se estará evaluando el EVA periódicamente, en caso de que alguna de las pacientes presentes EVA superior a 4 durante el trabajo de parto, se aplicara una dosis de rescate la cual será: lidocaína 1% 10 ml por medio de catéter epidural.

Posterior a la administración de la analgesia obstétrica se realizará la toma de los siguientes datos de la siguiente manera:

Previo a la aplicación de bloqueo:

- Escala visual Análoga de dolor
- Tensión arterial materna
- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Saturación de oxígeno

1 minuto posterior al bloqueo:

- Escala visual análoga de dolor
- Frecuencia cardiaca materna
- Frecuencia cardiaca fetal
- Tensión arterial materna
- Saturación de oxígeno materna

3 minutos posterior al bloqueo:

- Escala visual análoga de dolor
- Frecuencia cardiaca materna
- Saturación de oxígeno

5 minutos posterior al bloqueo :

- Escala visual análoga de dolor
- Frecuencia cardiaca materna
- Saturación de oxígeno

10 minutos posterior al bloqueo:

- Escala visual análoga de dolor
- Frecuencia cardiaca materna
- Saturación de oxígeno materna

15 minutos posterior al bloqueo:

- Escala visual análoga de dolor
- Frecuencia cardiaca materna
- Saturación de oxígeno

Al completar dilatación máxima 10 cm:

- Tiempo en minutos desde la aplicación del bloqueo hasta la dilatación cervical completa
- APGAR
Escala visual análoga de dolor
- Requerimiento de rescates con lidocaína al 1% por medio de catéter epidural

Al evaluar los signos vitales se determinará lo siguiente:

Hipotensión si hay una disminución mayor al 20% de la basal, y se iniciara manejo con líquidos 250 ml de solución Hartman y efedrina bolos de 5 mg hasta obtener cifras tensionales adecuadas

En caso de presentar nauseas, vomito y /o prurito se administrará ondansetron 150mcg/ kg de peso

Se determinará como una EVA que indique adecuado nivel de analgesia < 4 , en caso de presentar un EVA mayor se iniciarán dosis de rescate por el catéter epidural con lidocaína 1% 10 ml

Cronograma de actividades:

El proyecto esta propuesto para realizarse de la siguiente manera:

Se iniciaría 15 de noviembre de 2015

Finalización al completar la muestra

Análisis final de resultados: al término de recolección de datos

ANALISIS ESTADISTICO

Se llevara a cabo un análisis de varianza de mediciones repetidas para cada paciente de cada grupo en el que se incluirán una medición basal y 5 posterior a la aplicación de la analgesia, distribuidas al 1- 3- 5 -10 – 15 minutos, el análisis se hará mediante una prueba de F

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Anexos

Anexo 1: hoja de recolección datos

Anexo 2: consentimiento informado

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de este estudio radica en emplear y conocer diferentes técnicas para administración de la analgesia obstétrica esto con el fin de emplear una técnica que tenga un rápido inicio de acción, con mínimo bloqueo motor y sin interferir en la progresión del trabajo de parto, todo esto lleva a que esta técnica en el futuro pueda considerarse como la técnica de elección.



Difundir el conocimiento obtenido en los médicos de la especialidad.

Obtener la titulación de la especialidad de anestesiología.

RECURSOS DISPONIBLES

Humanos:

- Médicos anestesiólogo investigador responsable y profesores asociados.
- Médicos residentes de la especialidad de anestesiología

Materiales:

- Kit de bloqueo mixto
- Bupivacaína hiperbárica
- Fentanil
- Morfina
- Clonidina

RECURSOS A SOLICITAR NINGUNO
EL HOSPITAL CUENTA CON ESTOS RECURSOS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 2.2; se incluyeron tanto las variables independientes como dependientes.

El estudio se realizó en la unidad de gineco-obstetricia del hospital general de México, desde el 04-03-2016 hasta 27-04-2016, se tomaron 24 pacientes, las mujeres en ambos grupos presentan similares características en cuanto a edad materna, edad gestacional, borramiento y dilatación, todas las variables antes mencionadas tuvieron $p > 0.05$ lo cual nos indica que los grupos fueron homogéneos. **(tabla 1)**

Tabla 1- VARIABLES DEMOGRAFICAS :

Características de los pacientes

	GRUPO 1 mixto		GRUPO 2 epidural		p
	Media	DE	Media	DE	
EDAD MATERNA (años)	25.6	4.9	24.7	6.9	0.37
EDAD GESTACIONAL (semanas)	39.3	1.3	39.6	0.6	0.84
BORRAMIENTO (%)	72.8	15.8	76	9.6	0.60
DILATACIÓN (cm)	6.6	1.27	7.2	1.68	0.87

El tiempo para alcanzar una analgesia completa se determinó por un EVA menor a 4, posterior a la aplicación del bloqueo neuroaxial, se observó que pacientes que recibieron bloqueo mixto alcanzaron un EVA menor de 4 al minuto 3 posterior al bloqueo y las pacientes que recibieron bloqueo epidural no alcanzaron un EVA menor de 4 durante 15 minutos posterior al bloqueo, se encontró una diferencia altamente significativa desde el minuto 3. **(tabla 2), (gráfica 1)**

Gráfica 1

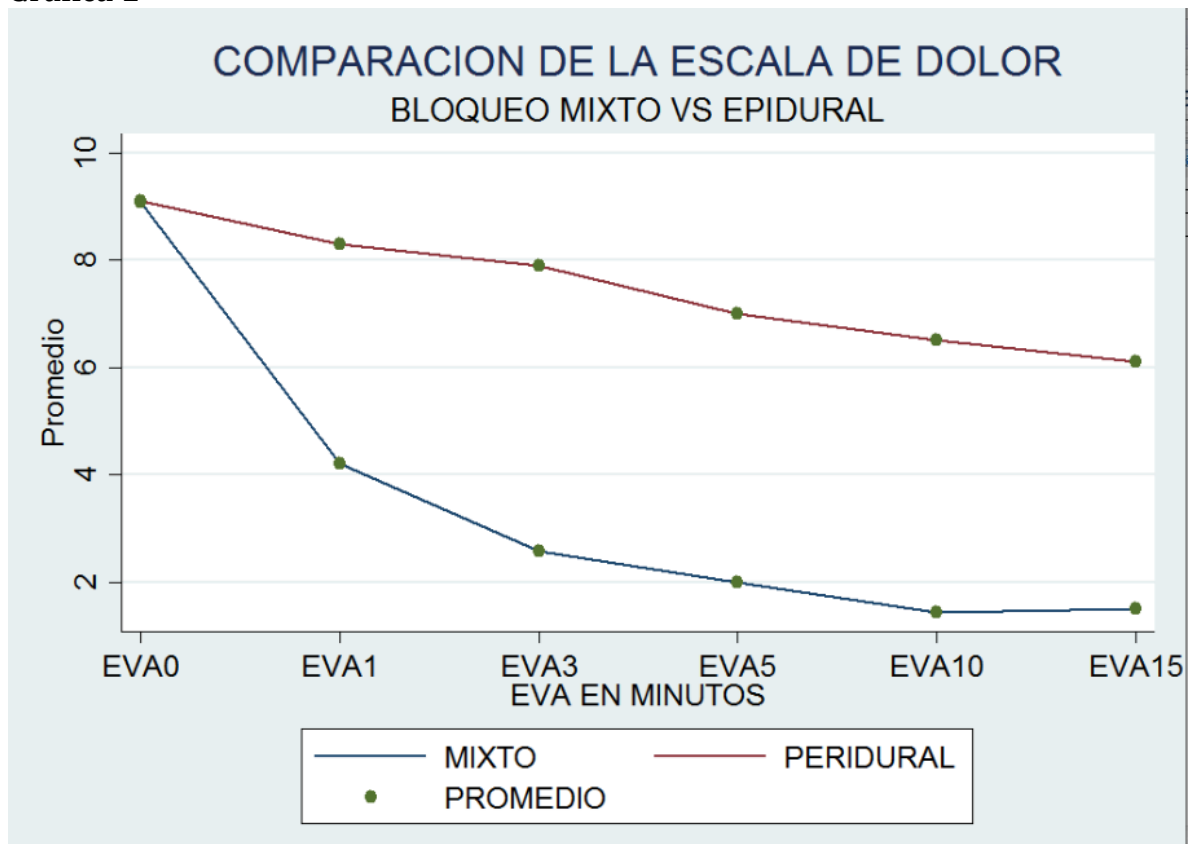


Tabla 2. Medición de EVA posterior a la aplicación de bloqueo neuroaxial en diferentes tiempos

	EVA basal	EVA 1'	EVA 3'	EVA 5'	EVA 10'	EVA15
Grupo 1	9.1	4.2	2.6	2	1.4	1.5
Grupo 2	9.1	8.3	7.9	7	6.5	6.1

También se valoro el resultado de Apgar posterior al nacimiento (tabla 3) esto con el fin de valorar la seguridad de la intervención realizada en el neonato, encontrando que todos los neonatos obtuvieron adecuada calificación de Apgar tanto en el primer minuto, como al minuto 5, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos

Tabla 3. Calificación de APGAR

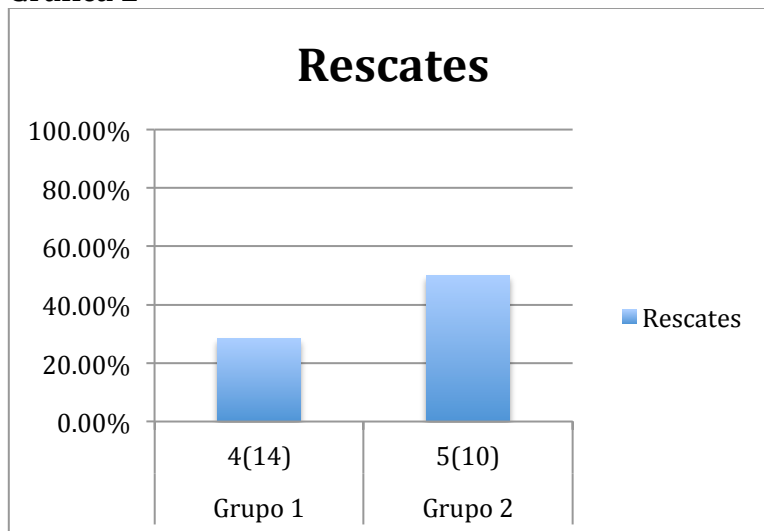
	1 minuto	5 minuto
Grupo 1 mixto	8.07 (n: 14)	8.92 (n: 14)
Grupo 2 epidural	7.2 (n:10)	7.5 (n:10)
Desviación estándar	1.57	0.84
p	1.16	1.05

Otra de las variables medidas fueron los cambios hemodinámicos posterior a la aplicación del bloqueo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a presión arterial media, frecuencia cardiaca materna, frecuencia cardiaca fetal, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria materna.

APLICACIÓN DE RESCATES

Decidimos aplicar rescate a pacientes quienes después de 15 minutos de aplicar el bloqueo referían un EVA mayor a 4, encontrando que las pacientes que las pacientes del grupo perteneciente a bloqueo epidural requirieron mayor aplicación de rescates, el 50 % de las pacientes comparado con 24% del bloqueo mixto, es de resaltar que los rescates aplicados en el grupo de pacientes con bloqueo mixto se administraron horas después del bloqueo, mientras que las que recibieron bloqueo epidural requirieron rescate más temprano. **(grafico 2)**

Grafica 2



TIPO DE PARTO:

De las 24 pacientes que ingresaron al protocolo, 22 pacientes tuvieron parto vaginal las 2 pacientes que obtuvieron parto por cesárea una pertenecía al grupo de bloqueo epidural y la otra al grupo de bloqueo mixto, la causa de la cesárea en la pacientes perteneciente al grupo del bloqueo epidural fue prolongación del trabajo de parto, mientras que la paciente perteneciente al grupo de bloqueo mixto fue por presentar desaceleraciones en la monitorización. No hubo diferencias significativas en cuanto al tipo de parto en ambos grupos

DISCUSION

Durante las últimas décadas la aplicación analgesia obstétrica se ha incrementado, llegando casi a un 80% de los partos atendidos a nivel mundial, de igual manera el bloqueo epidural es el método de elección para la aplicación de la misma, sin embargo encontramos en la literatura que el tiempo requerido para alcanzar una adecuada analgesia con bloqueo epidural puede llegar a ser 30 minutos,²⁶ esto asociado a requerimiento de grandes dosis de anestésico local, llevando a producir un

alargamiento en el trabajo de parto, con la posible consecuencia de requerimiento de instrumentación en el parto o necesidad de cesárea, es por lo que en los últimos años el bloqueo mixto se ha convertido en una adecuada alternativa sobre el bloqueo epidural²⁷.

Nuestro estudio esta enfocado a la seguridad y la eficacia de la analgesia obstétrica con bloqueo mixto comparado con el bloqueo epidural, nosotros encontramos que el bloqueo mixto es una técnica mejor, ya que alcanzamos una analgesia completa 3 minutos posterior a la aplicación del bloqueo comparado con 15 minutos o mas que se requería con el bloqueo peridural. Existe evidencia acerca de que la cantidad de catecolaminas circulantes en la madre producto del dolor intenso produce efectos adversos tanto en madre como en el feto²⁸, es por lo que apaciguar el dolor de manera temprana traerá beneficios para el binomio, asociado a mayor satisfacción materna.²⁹ La seguridad de la intervención se enfoco hacia cambios hemodinámicos secundarios al bloqueo neuroaxial y a la calificación de Apgar al minuto 1 y 5 al igual que J Pascual⁸ no se encontraron Apgar menores a 7 en ninguno de los grupos estudiados lo que nos conlleva a concluir que es una intervención segura para el feto.

También se ha mencionado durante varios años como una importante repercusión de la analgesia obstétrica el alargamiento del trabajo de parto y la necesidad de instrumentación del trabajo de parto o requerimiento de cesárea³⁰ sin embargo en nuestro trabajo ninguna de las pacientes requirió instrumentación el trabajo de parto y los 2 partos resueltos por cesárea fueron secundarios al no descenso del producto por mala posición.

Dentro de los efectos adversos que se encuentran secundario a la aplicación de la analgesia se encuentran: hipotensión, prurito, náusea y vómito, depresión respiratoria sin embargo dentro de nuestra población estudiada ninguno de los pacientes presento alguno de estos efectos por lo que se considera nuestra intervención segura.

En cuanto a la necesidad de rescates la literatura hace referencia a menor uso con analgesia espinal³¹ en nuestro estudio se encontró menor uso de rescates en el grupo que recibió bloqueo mixto, sin embargo es de importancia citar que los rescates aplicados en el grupo de analgesia epidural fueron de manera más temprana, esto nos hace pensar que el volumen utilizado de anestésico local no fue el necesario para cubrir las metameras deseadas para el final del trabajo de parto.

Al igual que Minty RG¹⁴ et al quien examina la seguridad y eficacia de la analgesia espinal durante el parto, sus conclusiones concuerdan con nuestro estudio .

CONCLUSIONES



Nuestro estudio demuestra que el bloqueo mixto para analgesia obstétrica es una mejor técnica ya que tiene un inicio de acción más rápido con una EVA menor de 4 al minuto 3.

No se encontraron cambios importantes en cuanto a la hemodinámica del paciente, es de especial interés la bradicardia fetal, la cual es reportado en la literatura hasta en 34% asociado principalmente a los opioides intratecales, sin embargo en nuestro estudio no se encontraron .

No hubo evidencia de efectos adversos como prurito, náusea – vómito y depresión respiratoria

BIBLIOGRAFIA

1. Wong CA. Advances in labor analgesia. *International journal of women's health*. 2010;1:139-154.
2. Lederman RP, McCann DS, Work B, Jr., Huber MJ. Endogenous plasma epinephrine and norepinephrine in last-trimester pregnancy and labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. Sep 1 1977;129(1):5-8.
3. Niesen AD, Jacob AK. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia for labor and delivery. *Clinics in perinatology*. Sep 2013;40(3):373-384.
4. Grant EN, Tao W, Craig M, McIntire D, Leveno K. Neuraxial analgesia effects on labour progression: facts, fallacies, uncertainties and the future. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Feb 2015;122(3):288-293.
5. Jones L, Othman M, Dowswell T, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;3:Cd009234.
6. Li B, Wang H, Gao C. Bupivacaine in combination with fentanyl or sufentanil in epidural/intrathecal analgesia for labor: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacology*. May 2015;55(5):584-591.
7. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:Cd003401.
8. Pascual-Ramirez J, Haya J, Perez-Lopez FR, Gil-Trujillo S, Garrido-Esteban RA, Bernal G. Effect of combined spinal-epidural analgesia versus epidural analgesia on labor and delivery duration. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. Sep 2011;114(3):246-250.
9. Akkamahadevi P, Srinivas H, Siddesh A, Kadli N. Comparison of efficacy of sufentanil and fentanyl with low-concentration bupivacaine for combined spinal epidural labour analgesia. *Indian journal of anaesthesia*. Jul 2012;56(4):365-369.
10. Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP, Columb MO. Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. *Regional anesthesia and pain medicine*. Jul-Aug 2007;32(4):323-329.
11. Mugabure B. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2005;12:33-45.
12. Hein A, Rosblad P, Norman M, et al. Addition of low-dose morphine to intrathecal bupivacaine/sufentanil labour analgesia: A randomised controlled study. *International journal of obstetric anaesthesia*. Oct 2010;19(4):384-389.
13. Vasudevan A, Snowman CE, Sundar S, Sarge TW, Hess PE. Intrathecal morphine reduces breakthrough pain during labour epidural analgesia. *British journal of anaesthesia*. Feb 2007;98(2):241-245.

14. Minty RG, Kelly L, Minty A, Hammett DC. Single-dose intrathecal analgesia to control labour pain: is it a useful alternative to epidural analgesia? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. Mar 2007;53(3):437-442.
15. Yeh HM, Chen LK, Shyu MK, et al. The addition of morphine prolongs fentanyl-bupivacaine spinal analgesia for the relief of labor pain. *Anesthesia and analgesia*. Mar 2001;92(3):665-668.
16. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*. Sep 1996;85(3):655-674.
17. Labbene I, Gharsallah H, Abderrahman A, et al. [Effects of 15 mcg intrathecal clonidine added to bupivacaine and sufentanil for labor analgesia]. *La Tunisie medicale*. Nov 2011;89(11):853-859.
18. Owen MD, Ozsarac O, Sahin S, Uckunkaya N, Kaplan N, Magunaci I. Low-dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology*. Feb 2000;92(2):361-366.
19. Zhang N, Xu MJ. Effects of epidural neostigmine and clonidine in labor analgesia: a systematic review and meta-analysis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. Feb 2015;41(2):214-221.
20. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs*. Oct 1 2011;71(14):1807-1819.
21. DeBalli P, Breen TW. Intrathecal opioids for combined spinal-epidural analgesia during labour. *CNS drugs*. 2003;17(12):889-904.
22. Wassen MM, Zuijlen J, Roumen FJ, Smits LJ, Marcus MA, Nijhuis JG. Early versus late epidural analgesia and risk of instrumental delivery in nulliparous women: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. May 2011;118(6):655-661.
23. Xing JJ, Liu XF, Xiong XM, et al. Effects of Combined Spinal-Epidural Analgesia during Labor on Postpartum Electrophysiological Function of Maternal Pelvic Floor Muscle: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2015;10(9):e0137267.
24. Cambic CR, Wong CA. Labour analgesia and obstetric outcomes. *British journal of anaesthesia*. Dec 2010;105 Suppl 1:i50-60.
25. Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, Barrett JF, Rice A. Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: a meta-analysis. *Jama*. Dec 23-30 1998;280(24):2105-2110.
26. Gambling D, Berkowitz J, Farrell TR, Pue A, Shay D. A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery. *Anesthesia and analgesia*. Mar 2013;116(3):636-643.
27. Singh SK, Yahya N, Misiran K, Masdar A, Nor NM, Yee LC. Combined spinal-epidural analgesia in labour: its effects on delivery outcome. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. May-Jun 2016;66(3):259-264.

28. Shnider SM, Abboud TK, Artal R, Henriksen EH, Stefani SJ, Levinson G. Maternal catecholamines decrease during labor after lumbar epidural anesthesia. *American journal of obstetrics and gynecology*. Sep 1 1983;147(1):13-15.
29. Kuczkowski KM, Chandra S. Maternal satisfaction with single-dose spinal analgesia for labor pain in Indonesia: a landmark study. *Journal of anesthesia*. 2008;22(1):55-58.
30. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):Cd000331.
31. Goodman SR, Smiley RM, Negron MA, Freedman PA, Landau R. A randomized trial of breakthrough pain during combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia in parous women. *Anesthesia and analgesia*. Jan 2009;108(1):246-251.