



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**USO DE ROPIVACAINA + FENTANIL
INFILTRADOS PREINSICIONAL EN EL MANEJO
DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES
SOMETIDAS A CESÁREA BAJO ANESTESIA
REGIONAL.**

TESIS

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA SAMAHARA ESPINOZA PEREZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. SALOMÉ ALEJANDRA ORIOL LÓPEZ

ASESORES DE TESIS

DR. ISRAEL IVAN HERNANDEZ ORTIZ

DRA MARIA CRISTINA UGALDE RODRIGUEZ



Ciudad de México, Julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

DR. JOSÉ ANTONIO CASTELAZO ARREDONDO
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. SALOMÉ ALEJANDRA ORIOL LÓPEZ
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México con el registro HJM 0279/17-R

Agradecimientos

- A mi familia, en especial a mis padres y hermanos por ser mis impulsores, por su apoyo incondicional, porque siempre han sido y serán para mí el pilar más fuerte, les agradezco por creer en mí y darme animo durante toda mi vida y trayectoria profesional.
- A Arrijoa gracias amor por tu cariño, constancia y comprensión durante esta etapa tan importante para mí.
- A mis amigos y compañeros Chivis, Dulce y Palma por ofrecerme su amistad sincera durante este caminar juntos.
- A Eloy y Elisa gracias por su apoyo, confianza y amistad incondicional.
- A mis maestros por sus consejos, enseñanzas y paciencia.

INDICE:

Resumen	1
Marco teórico	2
Definición de dolor	3
Dolor postoperatorio	3
Incisión e inflamación	3
Analgésia preventiva	4
Tratamiento del dolor postoperatorio	4
Fármacos, dosis y concentraciones	4
Justificación	7
Planteamiento del problema	7
Pregunta de investigación:	8
Objetivos	8
General:	8
Específicos	8
Metodología	8
Tipo de estudio	9
Definición de la población	9
Criterios de inclusión	9
Criterios de no inclusión	9
Criterios de exclusión	9
Criterios de Eliminación	9
Cálculo y tamaño de la muestra	10
Definición de variables	11
Procedimiento para la recolección de datos	11
Análisis estadístico	11
Resultados	12
Discusión	14
Conclusión	15
Anexos	16
Bibliografía	21

Resumen

La infiltración de la herida es un método de analgesia postoperatoria comúnmente utilizado solo o con otros regímenes analgésicos. Ha sido ampliamente utilizada para proporcionar alivio del dolor postoperatorio durante muchos años, empleada comúnmente después de la cirugía ginecológica y obstétrica.

Material y métodos. Incluimos a 82 pacientes solicitadas para cesarea kerr, aleatorizadas al grupo A o B. En A se infiltró la zona donde posteriormente se realizó la incisión con ropivacaina al 7.5% 14.5 ml (108mg) + fentanil 0.5 ml (25mcg). Las pacientes de grupo B no fueron infiltradas. A toda la población se les suministro paracetamol 1 g cada 8 y ketorolaco cada 8 horas. Seguimos a las pacientes durante 24 horas y registramos la evaluación del dolor en escala de EVA a los 30 minutos, 6, 12 y 24 horas .

Resultados. Es un estudio descriptivo, longitudinal, observacional, prospectivo, de diseño clínico. La edad fue entre 18 a 40 años, con peso de 46 a 120 y talla de 1.4 a 1.79 m. Contrastando los valores de EVA de ambos grupos en los diferentes tiempos con la prueba de hipótesis (χ^2), obtuvimos los siguientes valores: 30 minutos $p=0.006$; 6 horas $p=0.001$; 12 horas $p= 0.033$ y 24 horas $p= 0.026$.

Conclusiones. Comprobándose que la infiltración con ropivacaina mas fentanil preinsicional disminuye el dolor, con EVA menores de 4 durante las primeras 24 horas postquirúrgicas. Consideramos que es una técnica fácil, segura y efectiva para brindar analgesia postoperatoria a las pacientes puérperas.

Marco teórico

El dolor de causa quirúrgica es una condición clínica frecuente que, mal controlada, puede dar lugar a una serie de consecuencias negativas importantes. La mayoría de los pacientes que se somete a procedimientos quirúrgicos experimenta dolor moderado a severo.¹

La cesárea es un procedimiento quirúrgico muy frecuente en todo el mundo y el dolor es el efecto adverso angustiante más frecuente en el período postoperatorio inmediato, comparada con el parto vaginal, la cesárea está asociada a una mayor necesidad de la utilización de analgésicos debido al dolor posoperatorio, generalmente induce dolor moderado a severo que dura generalmente unas 48 horas.

El alivio del dolor rápido y adecuado es crítico porque el dolor puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos maternos y afectan de forma adversa el éxito de la lactancia materna. Las cesáreas difieren de otros procedimientos quirúrgicos mayores, ya que se espera que las mujeres se recuperen rápidamente y cuiden a sus recién nacidos pocas horas después de la cirugía. Por lo tanto, las mujeres después de una cesárea son reacias a sentirse somnolientas o atadas a líneas intravenosas que no les permiten atender libremente a sus bebés.

Un régimen analgésico postcesariano ideal debe ser eficaz en función de los costos, sencillo de implementar, con un impacto mínimo en la carga de trabajo del personal y con efectos no desfavorables en el recién nacido.^{2,3,4}

La infiltración de anestésico local en el sitio de incisión quirúrgica ofrece un enfoque racional de la analgesia perioperatoria. Desafortunadamente, debido a la farmacocinética desfavorable de los anestésicos locales, esta técnica está limitada por una corta duración de acción.⁵

La acción analgésica de los anestésicos locales puede mejorarse mediante la infiltración de opioides además de anestésicos locales.

Los opioides inhiben el disparo neuronal al aumentar la corriente de potasio y disminuir la corriente de calcio en las neuronas sensoriales. También bloquean la liberación del transmisor y la liberación dependiente del calcio de los compuestos inflamatorios pro excitadores, por ejemplo, la sustancia P contribuyendo a sus acciones analgésicas y antiinflamatorias.

El efecto anti-nociceptivo de los opioides se incrementa por la inflamación de varias maneras. El perineuro (normalmente una membrana impermeable) es interrumpido por la presencia de inflamación y mejora la entrada de diversos mediadores como las hormonas liberadoras de corticotropina, la interleuquina 1B y otras citoquinas relacionadas. La inflamación aumenta la liberación de los péptidos de las células inmunitarias que conduce a la activación de los receptores opioides.⁶

La infiltración de la herida es un método de analgesia postoperatoria comúnmente utilizado solo o con otros regímenes analgésicos. Ha sido ampliamente utilizada para proporcionar alivio del dolor postoperatorio durante muchos años y se ha descrito después de la cirugía ginecológica y obstétrica. Se desarrolló para mejorar la analgesia postoperatoria, reducir el consumo de opioides y acelerar la recuperación del paciente. El uso de anestésicos locales en lugar de opioides minimiza las reacciones adversas a los opiáceos, reduce el

trabajo de enfermería, disminuye el dolor en reposo, el dolor al moverse y, por lo tanto, permite una mejor movilidad del paciente. ^{7,3}

La analgesia lograda con infiltración de anestésicos locales en el área de la incisión quirúrgica es excelente, prolongado y disminuye los requerimientos analgésicos sistémicos en forma significativa constituyéndose en uno de los métodos más efectivos, para lograr analgesia post-operatoria. Por otro lado se ha encontrado una amplia evidencia de una potente acción analgésica de los opioides actuando directamente sobre receptores en la periferia, en las terminaciones nerviosas libres y no por acción de los opioides a través de sus receptores, a nivel del SNC. ⁸

Definición de dolor

El dolor es definido por la IASP (International Association for the Study of Pain) como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño. ⁹

Dolor postoperatorio

El dolor posquirúrgico es un tipo de dolor agudo causado por un traumatismo quirúrgico que desencadena una reacción inflamatoria y una descarga neuronal aferente. En algunos pacientes puede cronificarse. Este dolor abarca una constelación de experiencias mentales, emocionales y sensitivas desagradables, desencadenadas por un traumatismo quirúrgico, y que van acompañadas de respuestas autónomas, endocrinometabólicas, fisiológicas y de conducta.

Las terminaciones periféricas de los nociceptores detectan la información de una lesión tisular potencial o real. En el tejido indemne, la activación del sistema de dolor suele dar lugar a una respuesta que guarda una relación coherente y proporcionada con el estímulo. El dolor que se experimenta en estas circunstancias se denomina dolor fisiológico, y sirve para proteger al organismo frente a un posible daño. Las terminaciones periféricas de los nociceptores actúan como transductores que convierten la energía química, mecánica o térmica producida en el lugar del estímulo (la cirugía) en actividad eléctrica, la cual a continuación es conducida hasta el asta posterior del sistema nervioso central.

La lesión tisular provoca alteraciones reversibles (modulación o sensibilización) en la excitabilidad tanto de los nociceptores periféricos como de las vías centrales del dolor. Dichos cambios contribuyen sin duda alguna al dolor y a la sensibilidad anormal que presentan muchos pacientes durante el período postoperatorio. Estos mecanismos constituyen un objetivo atractivo para el desarrollo de los analgésicos, ya que ofrecen la esperanza de bloquear el dolor anormal sin alterar el dolor fisiológico. Por último, las alteraciones en la producción de moléculas de señalización, la elevada expresión de los receptores y la estimulación de nuevos productos genéticos producen trastornos de larga duración tanto en las neuronas sensitivas primarias como en las vías centrales. ¹⁰

Incisión e inflamación

Las intervenciones quirúrgicas se caracterizan por una lesión por incisión de la piel y de otros diversos tejidos (incluido el nervioso), por la aplicación de estímulos térmicos y químicos sobre la herida y, a menudo, por una tracción y una manipulación prolongadas de las estructuras somáticas y viscerales. El dolor nociceptivo se considera a menudo como la clave del dolor postoperatorio agudo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, además, pueden intervenir los mecanismos del dolor inflamatorio, visceral y neuropático. También se ha hablado mucho acerca de la importancia relativa de la sensibilización neuronal en los pacientes recién operados.

Se ha demostrado la hiperalgesia primaria y secundaria en un modelo de dolor incisional en seres humanos los resultados de los modelos de dolor inflamatorio agudo (con quemaduras o sensibilización de la piel

mediante una combinación de calor y capsaicina) señalan que los mecanismos mediados por los receptores NMDA intervienen en la hiperalgesia secundaria provocada por dichos modelos.

En un modelo de dolor visceral agudo en seres humanos, la hipersensibilidad secundaria al dolor viscerovisceral y viscerosomático indica que la sensibilización central puede contribuir a los trastornos del dolor visceral.

La hiperalgesia primaria y secundaria en relación con las incisiones quirúrgicas en los seres humanos no está tan bien descrita. La hiperalgesia de las heridas después de la cirugía se ha descrito como angustiosa, además de interferir en el bienestar general y de dificultar el uso de una indumentaria normal, pero estos informes son anecdóticos. En los seres humanos se ha descrito la existencia de alodinia e hiperalgesia cerca de las incisiones quirúrgicas.

Resulta útil considerar la hiperalgesia secundaria que aparece alrededor de una herida quirúrgica como un síntoma de sensibilización central, más que como un problema aislado. La sensibilización central da lugar al fenómeno de la hiperalgesia secundaria (que puede valorarse directamente), pero también intensifica el dolor en reposo y durante el movimiento (lo que es difícil de demostrar). Dicho de otra manera, es posible que la cuestión fundamental en los pacientes posquirúrgicos no sea el parámetro auxiliar de la hiperalgesia secundaria sino el mecanismo básico de la sensibilización central.¹⁰

Analgesia preventiva

El concepto de analgesia preventiva se basa en las observaciones experimentales que demuestran que si se impide que las señales aferentes del dolor alcancen las neuronas nociceptivas centrales mediante la administración de analgésicos antes de que tenga lugar la lesión, la sensibilización de las neuronas centrales disminuirá o no se producirá. Por el contrario, un tratamiento semejante después de la lesión no logrará revertir la sensibilización central, una vez establecidas dichas alteraciones.

Estas observaciones condujeron a la hipótesis de que un tratamiento analgésico instaurado antes del acto quirúrgico podría resultar más eficaz que un tratamiento parecido instaurado después de la lesión quirúrgica. En consecuencia, para demostrar la hipótesis de que la sensibilización central es un importante intensificador del dolor postoperatorio se han comparado diversas intervenciones analgésicas iniciadas antes o después de la cirugía.¹⁰

Tratamiento del dolor postoperatorio

El dolor postoperatorio requiere un tratamiento inmediato, y en la actualidad no se dispone de instrumentos diagnósticos específicos para identificar un mecanismo determinado en un paciente quirúrgico concreto. En el dolor postoperatorio se combinan los mecanismos del dolor nociceptivo, inflamatorio, visceral y neuropático, y la contribución de cada uno de ellos varía según el tipo de cirugía y en cada intervención. Como ya se ha dicho, todavía no se ha establecido por completo la importancia relativa que tienen los diferentes mecanismos nociceptivos y psicológicos sobre la intensidad, la duración y la calidad del dolor posquirúrgico. Por el contrario, se ha propuesto que los analgésicos tradicionales no se comportan de manera diferente en los diferentes modelos de dolor postoperatorio.¹⁰

Fármacos, dosis y concentraciones

Casi todos los anestésicos locales pueden utilizarse eficazmente para la infiltración de la herida, pero se prefieren los anestésicos locales de acción prolongada y menos tóxica. La levobupivacaína y la ropivacaína tienen un perfil clínico similar al de la bupivacaína, y las diferencias mínimas reportadas entre los tres anestésicos se relacionan principalmente con la potencia anestésica ligeramente diferente, con bupivacaína

racémica> levobupivacaína> ropivacaína. Sin embargo, la bupivacaína es capaz de producir el daño muscular más grave después de la administración intramuscular en serie o continua. Además, el potencial tóxico reducido de los dos isómeros izquierdos sugiere su uso en situaciones en las que el riesgo de toxicidad sistémica relacionado con la sobredosificación o la inyección intravascular no intencionada es alto. Las situaciones que posiblemente aumentan el riesgo de toxicidad sistémica son la infiltración continua de la herida o los bloqueos nerviosos periféricos, que son elementos comúnmente constitutivos de los regímenes analgésicos multimodales postoperatorios. Suponiendo potencias relativas, la dosis de ropivacaína debe aumentarse en un 25-40% para alcanzar la equipotencia, y se debe investigar si la ropivacaína es realmente menos cardiopélica. La ropivacaína en las concentraciones de 0,1% y 0,2% respectivamente, tuvo una eficacia analgésica casi igual cuando se utilizó para la instilación de heridas en pacientes sometidos a histerectomía abdominal total.⁷

Contreras Benítez y cols infiltraron bupivacaína en herida quirúrgica de 30 mujeres sometidas a cesárea tipo Pfannenstiel, concluyeron que al compararse con un placebo resultó ser efectiva para la analgesia posoperatoria en cesárea vs segmentaria, siendo un procedimiento simple y seguro que proporciona una reducción eficaz del dolor dentro de las primeras horas del puerperio inmediato, con un menor consumo de analgésicos, un tiempo mayor libre de dolor, con pocos y leves efectos colaterales.⁴

Akinloye Bamigboye y cols realizaron un metanálisis en cual incluyeron 20 estudios con un total de 1150 mujeres y concluyeron lo siguiente

Infiltración de la herida con anestésicos locales sólo comparado con control

Las mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia regional y con infiltración de heridas tuvieron una disminución del consumo de morfina a las 24 horas (3 estudios, 126 participantes, diferencia de medias estandarizada -1.70 mg; IC del 95%: -2.75 a -0.94) en comparación con el placebo. No hubo diferencias en el dolor analógico visual.

Anestésico local versus anestésico local y mezcla de fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Las mujeres operadas bajo anestesia regional y que tenían un anestésico local y la infiltración de la aguja del coctel de AINE consumieron menos morfina en las primeras 18 horas (1 estudio, 60 participantes, MD -7,40 mg; IC del 95%: -9,58 a -5,22) Recibió sólo un anestésico local. No hubo diferencias en la aparición de vómitos o reducción en el uso antiemético (RR 1,40 mg, IC del 95%: 0,90 a 2,16).

Anestésicos locales v. Anestésicos locales + narcóticos

En términos de la escala analógica visual en 24 horas, no se demostró ninguna ventaja en el estudio único de 50 participantes que habían infiltrado la herida con una mezcla de anestésico local y narcóticos versus anestesia local.¹¹

M. Bensghir infiltraron a 42 mujeres que fueron sometidas a cesárea y concluyeron que la infiltración de la ropivacaína es una técnica simple, que permite una reducción en las puntuaciones de dolor postoperatorio así como un ahorro en los opiáceos. Por simplicidad y eficacia, la infiltración de ropivacaína podría ser propuesta como un suplemento en analgesia multimodal después de una cesárea.¹²

Nadhima H. H. et al realizaron un estudio con 30 pacientes que fueron asignados al azar para recibir 20 ml de bupivacaína al 0,5% o 20 ml de solución salina normal que se inyectó en el tejido subcuticular y la fascia antes del cierre de la piel. El consumo de petidina se midió durante el período postoperatorio hasta 24 horas. El dolor postoperatorio se evaluó a los 30 minutos y 2, 4, 6, 12 y 24 horas después de la operación con una escala analógica visual (VAS). Hubo una disminución en el consumo de opioides y el dolor en la escala analógica visual en el grupo que recibió anestesia local, en comparación con el grupo placebo.¹³

Xiangnan Li y cols realizaron un metanálisis que evaluó la eficacia de anestésico local en cesárea en 512 pacientes, encontraron que la infiltración de la herida con anestésico local en la cesárea se asoció con un menor consumo de morfina, menor tasa de náuseas pero no con menores puntuaciones de dolor comparable a la placebo basado en un grupo de estudios heterogéneos.¹⁴

Fouladi y cols realizaron un estudio en 221 mujeres sometidas a cesárea, se comparó la eficacia de tres formas de infiltración local de la herida con lidocaína, incluidas la preincisional, la post-incisional o una combinación de ambas técnicas en el tratamiento del dolor en la zona post-cesárea.

Aunque los dos primeros grupos fueron comparables en términos de la mayoría de las variables de resultado, una combinación de infiltraciones de lidocaína antes y después de la incisión tuvo resultados superiores en el manejo postoperatorio del dolor, la duración de la analgesia, el número de demanda analgésica postoperatoria y la iniciación la lactancia materna después de la operación.¹⁵

Se ha afirmado anteriormente que la infiltración preventiva de la herida con lidocaína era superior al placebo en la reducción del dolor después de la cesárea. La prevención de la sensibilización central del dolor y la reducción de la hiperalgesia; así como la inhibición del fenómeno de "enrollamiento" se ha propuesto en este método, por otro lado, la analgesia preventiva no puede bloquear completamente todas las señales de dolor procedentes de la herida por incisión debido a sus complejos mecanismos.

La infiltración post-incisional de anestésicos locales puede cubrir algunos otros mecanismos nociceptivos postoperatorios que no están, o al menos en parte, bloqueados por la analgesia preventiva.¹⁶

Justificación

El dolor de la mujer puérpera post quirúrgica es un dolor que puede ir de moderado a severo durante las primeras horas postquirúrgicas y con esto se limita la movilidad de la paciente lo cual puede tener implicaciones negativas en el binomio.

El uso de los anestésicos locales más opiode infiltrados en herida quirúrgica antes del momento de la incisión pueden prevenir o hacer que el dolor postoperatorio sea menor o por lo menos se presente tiempo después y con esto se busca la deambulación temprana y una recuperación precoz.

Las mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia regional y con infiltración de heridas tuvieron una disminución del consumo de morfina a las 24 horas (3 estudios, 126 participantes, diferencia de medias estandarizada -1.70 mg; IC del 95%: -2.75 a -0.94) en comparación con el placebo. No hubo diferencias en el dolor analógico visual.¹³

M. Bensghir infiltraron a 42 mujeres que fueron sometidas a cesárea y concluyeron que la infiltración de la ropivacaina es una técnica simple, que permite una reducción en las puntuaciones de dolor postoperatorio así como un ahorro en los opiáceos.

Planteamiento del problema

La cesárea es una de las cirugías que se realiza con mayor frecuencia dentro de nuestra unidad hospitalaria con un promedio de entre 65 y 80 por mes y está asociada a dolor post operatorio que puede ir de una intensidad moderada a severa.

El dolor post quirúrgico es un dolor de tipo agudo y en este caso en particular es causado por una incisión la cual desencadena una reacción de tipo inflamatorio por lesión de los tejidos.

El dolor en una paciente puérpera va acompañado de experiencias emocionales y sensitivas desagradables que además incluyen respuestas metabólicas, autónomas y fisiológicas que pudieran influenciar de forma negativa en el binomio madre- hijo, por lo cual es de vital importancia disminuir el dolor en este tipo de pacientes

La infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales más opioides se ha usado de manera frecuente en los últimos años como parte de la analgesia multimodal para el manejo de analgesia postoperatoria en algunos procedimientos quirúrgicos

Pregunta de investigación:

¿Puede la infiltración preinsicional de ropivacaina + fentanil en la herida quirúrgica disminuir el dolor en las pacientes sometidas a cesárea?

Objetivos

General:

- Evaluar los efectos analgésicos de la ropivacaina + fentanil infiltrada en la incisión quirúrgica para disminuir el dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea con bloqueo neuroaxial

Específicos

- Determinar el tiempo analgésico obtenido mediante administración de ropivacaina mas fentanil cuando se infiltra en la herida quirúrgica
- Cuantificar el dolor que presentan las pacientes que se infiltran con ropivacaina preinsicional mediante escala de EVA
- Medir el consumo de analgésicos IV

Metodología

Previa aceptación por el comité de investigación y ética del Hospital Juárez de México, de acuerdo a los criterios de inclusión, aceptación y firma de consentimiento informado incluimos a 82 pacientes, las cuales se distribuyeron de forma aleatoria en los grupos A y B (Grupo A: infiltración preinsicional con ropivacaina+ fentanil; Grupo B grupo control, sólo se manejaron de manera convencional con analgésicos IV). Se llenaron los formatos de recolección de datos y se capturaron los resultados.

De forma aleatoria se asignó a las pacientes a los grupo A o B, a las pacientes pertenecientes al grupo A, previa antisepsia de región abdominal el cirujano les infiltro la zona donde posteriormente realizo la incisión con ropivacaina al 7.5% 14.5 ml (108mg) + fentanil 0.5 ml (25mcg).

A todas las participantes del estudio se les administro analgesia IV con ketorolaco 30 mg IV cada 8 hrs, y paracetamol 1 gr IV cada 8 hrs, la primera dosis se administró 30 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico.

Medimos el EVA basal al término de evento quirúrgico, después a las 6, 12 y 24 horas, los resultados fueron anotados en la hoja de registro. Con EVA mayor a 4 se emplearon analgésicos IV como rescate (Paracetamol 1 g IV, máximo 4g/día), en caso de persistir EVA igual o mayor a 4, se suministró tramadol 50 mg IV dosis única. En la hoja de registro se anotó el número de rescates requeridos durante las 24 hrs posteriores a evento quirúrgico.

Tipo de estudio

- FINALIDAD: Descriptivo
- SECUENCIA TEMPORAL: Longitudinal
- CONTROL DE ASIGNACIÓN DE LOS FACTORES DE ESTUDIO: Observacional
- INICIO DEL ESTUDIO EN RELACIÓN A LA CRONOLOGÍA DE LOS HECHOS: Prospectivo
- DISEÑO: Clínico

Definición de la población

Criterios de inclusión

Pacientes:

- Edad 18 a 42 años
- Que firmen consentimiento informado para realizar procedimiento
- Solicitadas para cesárea bajo anestesia regional (BSA, Bloqueo mixto)
- ASA II y III

Criterios de no inclusión

- Alérgicas conocida a ropivacaina o fentanil
- IMC > 40
- Con Coagulopatía
-

Criterios de exclusión

- Que hayan recibido analgésicos intravenosos previo a la cirugía
- Coagulopatía

Criterios de Eliminación

- Que hayan presentado alergia a ropivacaina o fentanil en ese momento
- Complicación de cirugía durante el transoperatorio(Hemorragias)
- Pacientes a quienes se les haya administrado dosis subsecuente de anestésico local por vía peridural durante el periodo operatorio
- Que hayan presentado fiebre
- Que hayan decidido retirar su consentimiento para permanecer en el estudio

Cálculo y tamaño de la muestra

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- Z_{α} = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en su investigación use un 5%).

Se tomó como referencia la media del número de cesáreas durante los últimos 4 meses (480)

N= 480

Z_{α} = 1.96

p= 0.05

q= 0.95

d=0.05

n=41 por grupo

Grupo I (n= 41) – infiltración preincisional con ropivacaina mas fentanil

Grupo II (n= 41) – grupo control

Definición de variables

Variable	Tipo de variable	Medición de variables	Definición	Definición operacional
Infiltración de herida quirúrgica con ropivacaina 7.5%	Independiente	Categórica ordinal		Se infiltrara con ropivacaina al 7.5% el sitio donde se realizara la incisión quirúrgica
Intensidad del dolor (EVA)	Dependiente	Categórica ordinal	Grado de percepción del dolor: Severo Moderado Leve	Se preguntara a paciente la intensidad del dolor en una escala del 0 al 10. 7-10 puntos: dolor severo 4-6 puntos: dolor moderado 0-3 puntos: dolor leve
Duración de la analgesia	Dependiente	Cuantitativa (horas)	Momento en que se manifiesta el dolor	Se cuantificara la duración analgésica del anestésico local más opioide en horas de acuerdo a la escala de EVA
Uso de analgésicos	Dependiente	Cuantitativa	Uso de rescate analgésico vía IV	Se cuantificara el número de rescates analgésicos con EVA mayor a 4

Procedimiento para la recolección de datos

Al término de la cirugía medimos el EVA referido por la paciente y se anotó en hoja de registro, se midió el dolor de acuerdo a la escala de EVA a las 6, 12 y 24 horas, los resultados fueron anotados en las hojas de registro.

Análisis estadístico

Para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y desviación estándar con prueba de T, las variables cualitativas se analizaron mediante distribución de frecuencias y prueba de χ^2 .

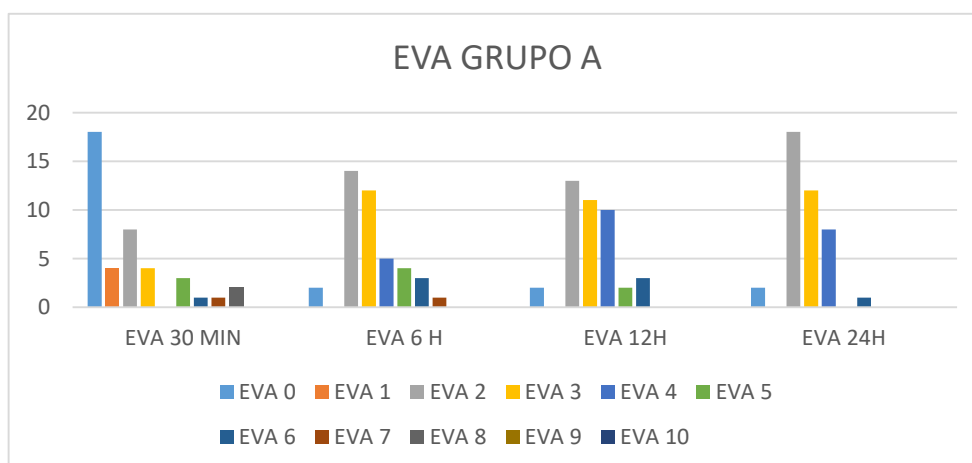
Resultados

Previa autorización por el comité de ética e investigación del HJM y firma de consentimiento informado por las participantes, de acuerdo con los criterios de selección, incluimos a 87 pacientes en total; 5 de ellas fueron eliminadas por uso de dosis subsecuente de anestésico local durante el periodo transanestésico: 82 pacientes, 41 para el grupo A y 41 para el grupo B.

En el grupo A la edad vario de 18 a 40 años, y en el grupo B de 18 a 38 años. El peso de los sujetos estudiados fue para el grupo A de 46 a 120 kg y para el B de 48 a 115 kg. La talla para el grupo A fue de 1.4 a 1.79 m y para el B de 1.45 a 1.75 m. Los IMC para ambos grupos fluctuaron entre 20 a 37 kg/m². (Ver tabla 1)

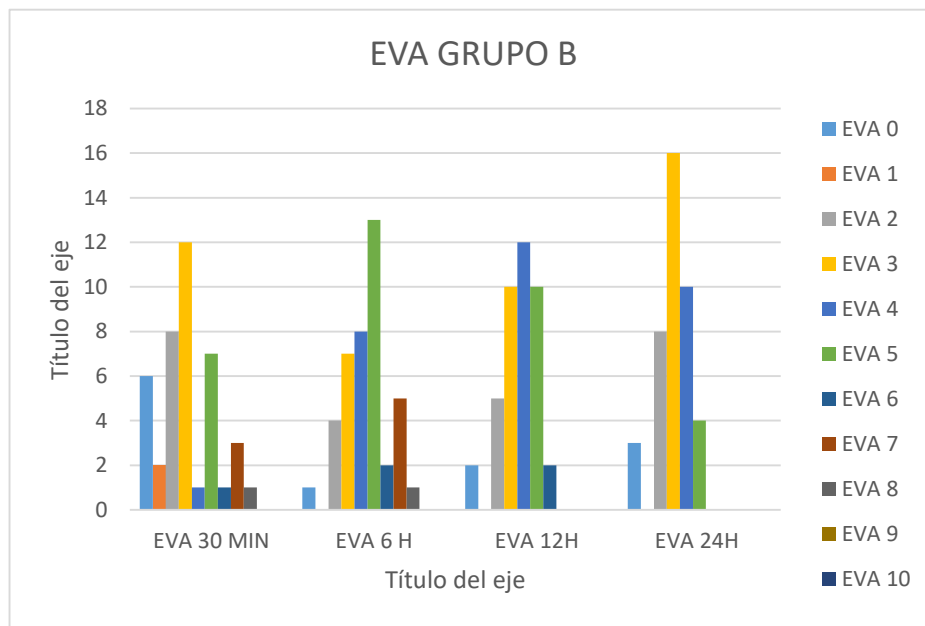
Tabla 1. Datos demográficos			
	A $\bar{x}\pm SD$	B $\bar{x}\pm SD$	Valor de p
Edad(años)	27.66±6.8	24.42±5.463	0.02
Pes(kg)	74.85±13.53	72.71±13.43	0.473
Talla (m)	1.582±0.0714	1.579± 0.0597	0.789
IMC (kg/m ²)	29.59±4.457	28.97±4.566	0.532

Para ambos grupos el dolor fue evaluado en la escala EVA por las pacientes; en el grupo A: 34 refirieron EVA menor a cuatro a los 30 minutos posteriores a evento quirúrgico, las otras 7 mencionaron calificaciones de 4 a 7; a las 6 horas 33 sujetos permanecieron valoraciones menores a 4 y las 8 restantes de 4 a 6; a las 24 horas 40 mencionaron evaluaciones menores a 4 y solo una presento de 6. (Ver grafica 1)



Grafica 1. EVA en grupo A. Información tomada de hojas de recolección de datos.

Respecto al grupo B, 29 tuvieron calificaciones menores a 4 en los primeros 30 minutos y 11 mayores a 4 alcanzando hasta 8. A las 6 horas 20 asignaron calificaciones menores a 4 y 21 de 4 a 8. A las 12 horas 17 evaluaron su dolor en menor de 4 y 24 en 4 a 6. A las 24 horas 37 mantuvieron EVA menor a 4 y 4 refirieron evaluaciones de 5. (Ver grafica 2)

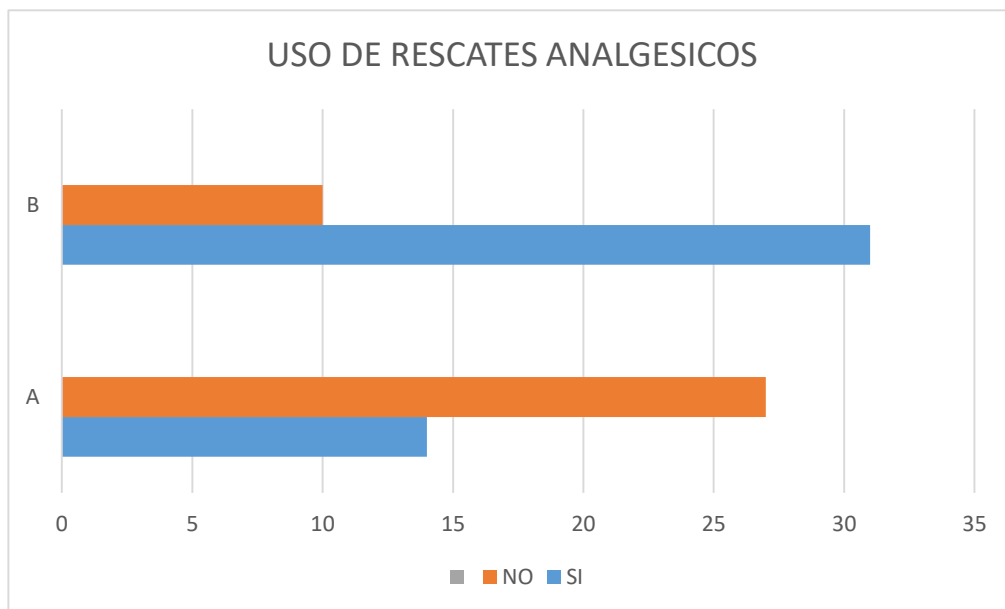


Grafica 2. EVA en grupo B. Información tomada de hojas de recolección de datos.

Se contrastaron los valores de EVA de ambos grupos en los diferentes tiempo con la prueba de hipótesis (χ^2), obteniendo los siguientes valores: 30 minutos $p=0.006$; 6 horas $p=0.001$; 12 horas $p=0.033$ y 24 horas $p=0.026$.

En relación con los rescates en el grupo A 27 sujetos no requirieron rescates adicionales al esquema analgésico instalado por el servicio médico tratante, de las 14 restantes: 6 de ellas recibieron dosis de paracetamol y 4 tramadol a los 30 minutos. A las 6 horas a 9 sujetos se les administro paracetamol y una requirió tramadol. A las 12 horas 6 de ellas recibieron solo paracetamol como medicación de rescate y las 24 horas solo 1 recibió nuevamente paracetamol como rescate.

Del grupo B, 10 no recibieron rescates adicionales al esquema analgésico instalado. De las 31 restantes a 12 de ellas se les suministro paracetamol y a 4 tramadol a los 30 minutos. A las 6 horas 18 recibieron rescate con paracetamol y 10 con tramadol. A las 12 horas 13 recibieron paracetamol y 2 tramadol. A las 24 horas 5 recibieron solo paracetamol como rescate. (Ver grafica 3)



Grafica 3. Uso de rescates analgésicos. Información tomada de hojas de recolección de datos.

Es de importancia destacar que en algunas pacientes la dosis de paracetamol solo se adelantó al esquema ya establecido de tal forma que todas las pacientes recibieron un máximo de 4 g/día de paracetamol.

Discusión

Como ya mencionamos antes, el dolor en la paciente puérpera afectara la relación afectiva del binomio, de tal forma que es importante mantener dicha población sin dolor durante el periodo postoperatorio, una de las formas es el empleo de la analgesia multimodal, varios estudios nos muestran que la infiltración de la herida quirúrgica con anestésico local como parte de esta es efectiva para el control del dolor de esta población.

Los resultados de estudios realizados con anterioridad en pacientes sometidas a cesárea, son muy heterogéneos, Ahmad A. y colaboradores informan que la infiltración con anestésico local (bupivacaína) disminuye el EVA a menos de 4 durante las primeras 24 horas, en nuestro estudio fue evaluado el comportamiento de la ropivacaína + fentanil preincisionalmente, observamos que aunque son diferentes fármacos, también disminuye significativamente el dolor durante las primeras horas mejorando el postoperatorio inmediato de esta población, al igual que en el trabajo mencionado.¹⁸

Por otro lado M. Reinikaine y colaboradores reportan que en la infiltración de ropivacaína vs placebo no hay diferencia estadística en el dolor postoperatorio de las pacientes estudiadas, sin embargo, en esta investigación: demostramos que la infiltración preincisional con ropivacaína más fentanil si disminuye el dolor de las pacientes con EVA menores a 4 durante las primeras 24 horas comparado con la no infiltración, como lo corrobora el valor de p del EVA 0.000 que es estadísticamente significativo.¹⁶

N Navali y colaboradores infiltraron heridas de cesárea, pero ellos lo hicieron con lidocaína + epinefrina de forma subcutánea, intramuscular, y subcutánea + intramuscular, encontraron que los resultados entre uno y otro tipo de infiltración fueron similares y favorables para disminuir el dolor en la paciente postoperada de cesárea durante las primeras horas postquirúrgicas, en cuanto a nosotros, si bien no especificamos el tejido donde se realizó la infiltración, estadísticamente comprobamos que también disminuye el dolor postoperatorio durante las primeras 24 horas.¹⁵

Udita Naithani y colaboradores infiltraron heridas de histerectomía con bupivacaina mas fentanil, ropivacaina mas fentanil y con placebo (solución salina), encontraron al igual que nosotros que la infiltración con anestésico local + opioide es superior para el manejo del dolor postoperatorio comparado con placebo, sin embargo hallaron que las pacientes infiltradas con bupivacaina tenían aún menor dolor que las infiltradas con ropivacaina con una $p < 0,05$.⁶

Nuestro estudio concuerda también con los resultados de Contreras Benítez y colaboradores quienes infiltraron heridas de cesarea tipo Pfannenstiel con bupivacaina y encontraron efectividad de este fármaco respecto a la analgesia postoperatoria que provee con valores de $p < 0,000$ para las primeras 6 horas, el seguimiento en nuestro estudio se realizó hasta las 24 horas y se siguió observando la eficacia de la infiltración con anestésico local más opioide con un valor de $p < 0.000$.⁴

En cuanto al uso de opioides Udita Naithani y colaboradores administraron butorfanol y reportan haberlo hecho en el 83.3% de la población infiltrada con ropivacaina mas fentanil, mientras que se suministró dicho fármaco al 100% de las mujeres que fueron infiltradas con placebo. En nuestro estudio hicimos uso de tramadol como fármaco de rescate el cual aplicamos al 34% de la población infiltrada y al 75.6% de la población no infiltrada. Estamos de acuerdo con los resultados de Ahmad A. quienes demuestran estadísticamente disminución el consumo de opioides (morfina) con una $p < 0.0001$, en nuestro análisis estadístico obtuvimos una $p < 0.000$ para el uso de opioides como rescate (tramadol).^{6,18}

Conclusión

De acuerdo a los resultados obtenidos se demostró que la infiltración con ropivacaina mas fentanil preinsincional disminuye el dolor, con EVA menores de 4 durante las primeras 24 horas postquirúrgicas. Consideramos que es una técnica fácil, segura y efectiva para brindar analgesia postoperatoria a las pacientes puérperas. Respecto al uso de rescates con analgésicos intravenoso de acuerdo a las pruebas estadísticas también se demostró la superioridad de la infiltración de ropivacaina más fentanil preinsincional con una $P < 0.000$

Anexos

Recursos

Fueron proporcionados por el servicio de anestesiología, se ocuparon un total de 43 ámpulas de ropivacaina al 7.5% con 20ml cada una, fentanil 43 ámpulas con 10 ml cada una, 43 jeringas de 20ml. El servicio quirúrgico previa antisepsia de región infiltró el medicamento el sitio donde se iba a realizar la incisión.

Cronograma de actividades

	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun
Revisión bibliografía	■	■												
Presentación de proyecto		■												
Evaluación de protocolo			■											
Recolección de datos			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Análisis de datos												■	■	
Presentación de resultados												■	■	
Elaboración de documento final														■
Entrega de documento final														■

Hoja de recolección de datos

Nombre de la paciente: _____ Expediente: _____ Cama _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Alergias _____

Hora de infiltración de herida: _____ No aplica()

EVA	EVA basal	6 hrs	12 hrs	24 hrs	Número total de rescates en 24 hrs
Fecha y hora	() _____	() _____	() _____	() _____	
¿Amerito rescate?	SI () No ()	SI () No ()	SI () No ()	SI () No ()	Paracetamol () Tramadol ()
Medicamento de rescate	Paracetamol () Tramadol ()	Paracetamol () Tramadol ()	Paracetamol () Tramadol ()	Paracetamol () Tramadol ()	

Con EVA mayor a 4 emplearemos analgésico IV como rescate (Paracetamol 1 g IV, máximo 4g/día), en caso de persistir EVA igual o mayor a 4 suministraremos tramadol 50 mg IV dosis única

Consentimiento informado

Título del protocolo:

“Uso de ropivacaina + fentanil infiltrados preinscional en el manejo dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional”

Investigadores: Dra Salome Alejandra Oriol López

Teléfono: 5521532416

**Dirección Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Gustavo A. Madero, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México, D.F

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Anestesiología, ginecología y obstetricia

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La cesárea es una de las cirugías que está asociada a dolor post operatorio, puede ser de intensidad moderada a severa. El dolor post quirúrgico es un dolor de tipo agudo y en este caso en particular es causado por la herida, la cual desencadena una reacción por lesión de los tejidos, hinchándolos. El dolor de la mujer púérpera post quirúrgica es un dolor que es más intenso durante las primeras horas posquirgicas y con esto se limita la movilidad de esta paciente lo cual puede tener implicaciones negativas en la madre y él bebe. El uso de los anestésicos locales más opioide inyectados en el sitio a operar antes de hacer la herida, pueden prevenir o hacer que el dolor postoperatorio sea menor o que se presente tiempo después y con esto caminará más pronto y una recuperación rápida de la paciente púérpera.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

- Evaluar los efectos analgésicos de la ropivacaina + fentanil inyectada en la incisión quirúrgica para disminuir el dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea con bloqueo neuroaxial
- Cuantificar el tiempo de analgesia obtenido mediante administración de ropivacaina mas fentanil cuando se infiltra en la herida quirúrgica
- Cuantificar el dolor que presentan las pacientes que se infiltran con ropivacaína preinscional mediante escala de calificación de dolor de 0 a 10
- Medir el consumo de analgésicos intravenosos

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que hay mejor control del dolor postquirúrgico con la inyección previa a la incisión con ropivacaina al 0.75%

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le proporcionarán sus medicamentos anestésicos de manera habitual y necesaria para que se mantenga en condiciones estables durante su cirugía, previo o al término de la operación, se le solicitara al cirujano inyectar la herida quirúrgica ropivacaina al 0.75% 15 ml, al final de la cirugía en una hoja de recolección de datos se registrarán las calificaciones del dolor que usted manifieste posterior a la cirugía a las 6 12 y 24 horas posteriores, dichos datos se mantienen conservando la privacidad de su identidad y son de uso único y exclusivo para este estudio.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases: La primera implica entrevista e invitación a participar en el estudio mediante la firma de este consentimiento informado. La segunda parte del estudio consiste en que posterior a someterse a anestesia regional se realizará la inyección preinsional de ropivacaina al 0.75% 14.5 ml + fentanil 0.5 ml, el uso de este medicamento puede producir presión baja o alta, náuseas, dolor de cabeza, hormigueo, mareo, disminución o aumento de los latidos del corazón, desmayo, vómitos, retención de orina, sensación de falta de aire, disminución o elevación de temperatura, rigidez, dolor de espalda, además cabe la posibilidad de que usted presente un dolor mayor al esperado, todos estos eventos son raros que se presenten pero se los mencionamos. En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario (incluso aquellos que no conozcamos) o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

“Uso de ropivacaina + fentanil infiltrados preinscional en el manejo dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional”

Investigadores: Salome Alejandra Oriol López

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

Bibliografía

1. Garduño-López D. A., Nuche-Cabrera E., Monroy-Alvarez, C. Dolor postoperatorio optimización del manejo en el contexto perioperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2016, 39 , 16–19.
2. Abd El-Hamid A., Alrabiey M. A., Abd El-Fattah, M. A comparison of the postoperative analgesic effects of intravenous dexmedetomidine with a combination of dexmedetomidine and bupivacaine wound infiltration for lower segment cesarean section: A prospective, randomized study. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology* 2016, 9(2), 235.
3. Haliloglu M., Bilgen S., Menda, F., Ozcan P., Ozbay, L., Tatar S.,Koner O. Analgesic efficacy of wound infiltration with tramadol after cesarean delivery under general anesthesia: Randomized trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2016, 42(7), 816–821.
4. Contreras Benítez A., Urdaneta Machado J. R., Baabel Zambrano N. Infiltración con bupivacaína de la incisión de Pfannenstiel para la analgesia pos cesárea. *Revista Chilena de Obstetricia Y Ginecología* 2015, 80(2), 126–135.
5. Whiteman A., Sanjay B., Maan H., ‘Novel Techniques of Local Anaesthetic Infiltration’, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2011, 11, 167–71.
6. Naithani U. , Kumari I., Roat R., Agarwal V. , Gokula Ch. , Harsha , Doshi V. , ‘Efficacy of wound infiltration using bupivacaine versus ropivacaine along with fentanyl for postoperative analgesia’, *Journal of Evolution of Medical and Dental Science* 2013, 2 (6), 478–89
7. Kvolik, S., Kristek, J., Aki, K., Taka, I., & Gulam, D. A wound infiltration as a method of postoperative analgesia, *Period biol* 2009, 111(2), 241–246.
8. Mondragón C. E., Ocampo R., Pinzón O., ‘Analgesia postoperatoria con infiltración de la herida antes de la colecistectomía con bupivacaína al 0.25 % vs fentanil local’
9. Rosa-Díaz, J., Navarrete-Zuazo, V., & Díaz-Mendiondo, M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Revista Mexicana de Anestesiología* (2014), 37(1), 18–26.
10. Mc Mahon S. B., Koltzenburg M. Wall y Melzac tratado del dolor. 5ta edición. España: Elsevier; 2007. P. 655-671
11. Bamigboye A. A., Hofmeyr G. J. Caesarean section wound infiltration with local anaesthesia for postoperative pain relief - any benefit? *S Afr Med J* 2010, 100(5), 313–319.
12. Bensghir M., Elwali A., Miller C., Azendour H., Drissi M., Bakkali H., Drissi Kamili, N. Effet d’une infiltration sous-cutane de ropivacane 0,75% sur l’analgsie postopratoire aprs csarienne. *Gynecologie Obstetrique Fertilité* (2008), 36(5), 516–520.
13. Al-Hakim N. H. The effect of local anaesthetic wound infiltration on post-operative pain after caesarean section. *Journal of Surgery Pakistan* 2010, 15, 2–5.
14. Li X. , Miao Zh. , Xuan Sh. , Haiqin Y., Yonghua L., Jian L. ‘Local Anaesthetic Wound Infiltration Used for Caesarean Section Pain Relief: A Meta-Analysis’, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8 (10) 213–24.
15. Navali, N., R.F. Fouladi, and M.A. Nikpour, ‘A Comparison of Post-Incisional Subcutaneous, Intramuscular, and Subcutaneous plus Intramuscular Infiltrations of Lidocaine in Post-Caesarean Section Pain Control’, *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013, 19 8–12.
16. Fouladi R F, Navali N, Abbassi A, ‘Pre-incisional, post-incisional and combined pre- and post-incisional local wound infiltrations with lidocaine in elective caesarean section delivery: A randomised clinical trial’, *J Obstet Gynaecol* 2013, 33 54–59.
17. Eldaba, A. A., Amr, Y. M., & Sobhy, R. A. Anesthesia : Essays and Researches Effect of wound in filtration with bupivacaine or lower dose bupivacaine / magnesium versus placebo for postoperative analgesia after cesarean section.
18. M. Reinikainen, S. Syväoja, K. Hara. The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation. (2014). Continuous wound infiltration with ropivacaine for analgesia after caesarean section : a randomised placebo-controlled trial, 973–979. <https://doi.org/10.1111/aas.12362>