

# Raquianestesia en Operación por Cesárea. Uso de la Asociación de Bupivacaina Hiperbárica (10 mg) a Diferentes Adyuvantes

Angélica Assunção Braga, TSA<sup>1</sup>, José Aristeu F Frias, TSA<sup>2</sup>, Franklin S Braga<sup>3</sup>, Glória B Potério, TSA<sup>1</sup>, Eunice S Hirata, TSA<sup>3</sup>, Nathalia A Torres<sup>4</sup>

**Resumen:** Braga AA, Frias JAF, Braga FS, Potério GB, Hirata ES, Torres NA – Raquianestesia en Operación por Cesárea. Uso de la Asociación de Bupivacaina Hiperbárica (10 mg) a Diferentes Adyuvantes.

**Justificativa y objetivos:** La asociación de anestésicos locales (AL) a adyuvantes por vía subaracnoidea mejora la calidad del bloqueo y prolonga la duración de la analgesia. Se evaluaron los efectos maternos y las repercusiones neonatales de la asociación de sufentanil, morfina y clonidina a la bupivacaina hiperbárica en la cesárea electiva.

**Método:** Estudio prospectivo, randomizado, encubierto, con 96 pacientes distribuidas en cuatro grupos: GI (sin adyuvante); GII (sufentanil; 5,0 µg); GIII (morfina; 100 µg); y GIV (clonidina; 75 µg). Se evaluaron: el inicio y el nivel de bloqueo sensitivo; analgesia peroperatoria; el grado y el tiempo para la regresión del bloqueo motor; la duración de la analgesia; la sedación; y las repercusiones materno-fetales.

**Resultados:** El inicio del bloqueo fue significativamente menor en los grupos con adyuvantes en comparación con el Grupo I. En el perioperatorio, los pacientes de los Grupos I y III dijeron sentir dolor. La duración de la analgesia fue significativamente mayor en el Grupo II y el tiempo para el desbloqueo motor fue significativamente mayor en el Grupo IV. El prurito apareció en los grupos II y III. La sedación fue significativa en el Grupo IV. La hipotensión arterial se prolongó en el Grupo IV.

**Conclusiones:** La adición de sufentanil y clonidina a la bupivacaina hiperbárica proporcionó una adecuada anestesia para la cesárea como también una buena analgesia postoperatoria. La clonidina causó más sedación perioperatoria y un mayor tiempo para el desbloqueo motor. El prurito fue evidente cuando se usaron los opioides.

**Descriptores:** ANALGÉSICOS, Clonidina, Opioides, morfina, sufentanil; ANESTESIA, Regional, raquianestesia; ANESTÉSICOS, Local, bupivacaina; CIRUGÍA, Cesárea.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

La raquianestesia con agujas espinales desechables de fino calibre y el empleo de la bupivacaina hiperbárica al 0,5% asociada con fármacos adyuvantes, se han convertido en el método de elección en las cesáreas electivas y en las situaciones de urgencia y emergencia. Esa asociación ha sido propuesta con la finalidad de mejorar la calidad del bloqueo y prolongar

la duración de la analgesia. Además de eso, la adición de los adyuvantes permite la reducción en la dosis de la bupivacaina y minimiza las repercusiones hemodinámicas<sup>1</sup>.

Entre los adyuvantes asociados con la bupivacaina tienen prioridad los opioides y la clonidina. La morfina ha sido usada en el control del postoperatorio, porque es ionizada y altamente hidrofílica. Por lo tanto, en función de sus efectos farmacocinéticos por vía subaracnoidea, posee un inicio lento de acción, pero una larga duración de analgesia. Por otro lado, la adición del opioide lipofílico sufentanil reduce el tiempo para la instalación del bloqueo, mejora la analgesia peroperatoria y prolonga hasta siete horas la analgesia en el postoperatorio<sup>2-4</sup>.

La clonidina, que es un compuesto imidazolinico, agonista parcial  $\alpha_2$ -adrenérgico, con propiedades ansiolíticas e hipnóticas, usada como adyuvante en raquianestesia, aumenta de manera dosis dependiente la duración del bloqueo sensitivo y motor, además de tener propiedades antinociceptivas<sup>4,5</sup>.

En la operación de cesárea, la dosis de morfina preconizada para promover la analgesia intra y postoperatoria satisfactoria es de 100 a 200 µg, mientras que para el sufentanil y clonidina se ha venido recomendando dosis que varían de 5 a 7,5 µg y 15 a 150 µg, respectivamente<sup>2,3,6-8</sup>.

Recibido del Departamento de Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), SP, Brasil.

1. PhD; Profesora Asociada, Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
2. Médico Anestesiólogo, Centro de Atención Integral a la Salud de la Mujer (CAISM)
3. PhD; Profesor Doctor, Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Unicamp
4. Médica Anestesióloga, Hospital das Clínicas, Unicamp

Artículo sometido el 27 de noviembre de 2011.  
Aprobado para su publicación el 29 de diciembre de 2011.

Correspondencia para:  
Dra. Angélica Assunção Braga, PhD  
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
Cidade Universitária Zeferino Vaz  
13084-971 – Campinas, SP, Brasil  
E-mail: franklinbraga@terra.com.br

El objetivo de este estudio fue evaluar comparativamente en las embarazadas sometidas a la cesárea bajo raquianestesia, la efectividad de la asociación de bupivacaina hiperbárica a diferentes adyuvantes, en la calidad del bloqueo y en las repercusiones maternas y neonatales.

## MÉTODO

El estudio se hizo después de la aprobación por parte del Comité de Ética Médica y de Investigación de la institución y firma de consentimiento informado. Se trata de un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, en el cual se incluyeron consecutivamente embarazadas a término, estado físico ASA I y II, sometidas a cesárea electiva bajo raquianestesia. Fueron considerados criterios de exclusión: la pre-eclampsia, el estado físico ASA III y IV, la prematuridad, el embarazo múltiple y las contraindicaciones al bloqueo espinal.

El tamaño de la muestra de este estudio fue calculado en suposiciones de relevancia clínica de las diferencias entre los grupos en cuanto a las variables: 1) necesidad de complementación en el intraoperatorio, con un anestésico local en el espacio epidural y/o fármacos por vía endovenosa; 2) tiempo para el desbloqueo motor. Notamos una diferencia de un 25% en la necesidad de complementación en el intraoperatorio y consideramos lógico establecer como clínicamente relevante una diferencia de un 30% para el tiempo de desbloqueo. Con base en esos valores, para construir un intervalo de confianza de 95% (error tipo alfa = 5%) y un poder de 80% (error tipo beta = 20%), se hace necesario un tamaño de muestreo de 20 y 24 casos en cada grupo con relación a las variables 1 y 2 respectivamente.

Se aleatorizaron 96 sujetos, siendo 24 en cada grupo, por medio de la randomización hecha por el software SAS 9.1. La solución empleada no era conocida por el anestesiólogo que realizó el bloqueo y por el que evaluó los parámetros estudiados.

En los cuatro grupos el AL empleado fue la bupivacaina hiperbárica al 0,5% en una dosis fija de 10 mg (2 mL), asociada a los adyuvantes (sufentanil o clonidina o morfina). Se formaron cuatro grupos: I – bupivacaina + solución fisiológica al 0,9% (2 mL); II – bupivacaina + sufentanil (1 mL; 5 µg) + solución fisiológica al 0,9% (1 mL); III – bupivacaina + morfina (1 mL; 100 µg) + solución fisiológica al 0,9% (1 mL); IV – bupivacaina + clonidina (0,5 mL; 75 µg) + solución fisiológica al 0,9% (1,5 mL). En todos los grupos se añadió una solución fisiológica al 0,9% para la obtención del volumen total de 4 mL. Los fármacos usados fueron productos comerciales oriundos de un único fabricante sin la determinación de los lotes. Las densidades de las soluciones se analizaron por el laboratorio fabricante de los fármacos, con el uso de un densímetro digital Marca Anton Paar Modelo DMA 4500, previamente calibrado con agua milli-Q a 37°C. Las características de las soluciones resultantes aparecen en la Tabla I.

El bloqueo subaracnoideo es una técnica de rutina usada en esta institución en las cesáreas. En los cuatro grupos, además del bloqueo subaracnoideo, se hizo una punción en el espacio epidural y el paso del catéter para una eventual necesidad de complementación con AL en los casos de quejido de dolor en el intraoperatorio, y el mantenimiento de la analgesia adecuada para la ejecución de la operación. El dolor se midió con la ayuda de la escala numérica verbal (ENV) y se consideró como criterio para la complementación con AL por el catéter el quejido de dolor referido por la paciente (ENV ≥ 3). En esos casos se preconizó el uso de lidocaína al 2,0% con vasoconstrictor (5,0 mL; 100 mg).

Las parturientes estaban en ayuno y no recibieron medicación preanestésica. En el quirófano, todas fueron monitorizadas continuamente con el cardioscopio en derivación DII, monitor no invasivo de la presión arterial y oxímetro de pulso. Después del acceso venoso con cánula n° 18 y antes de la realización del bloqueo, se instalaron entre 500 a 750 mL de solución de Ringer con Lactato. Con las pacientes en la posición sentada, se hizo inicialmente la punción epidural con una aguja Tuohy 16G en el interespacio L2-L3, y se introdujo

Tabla I – Características de las Soluciones Anestésicas

	Volumen (mL)	Densidad a 37°C (g.mL <sup>-1</sup> )	Bupivacaina (dosis total; mg)	Glucosa (mg.mL <sup>-1</sup> )	Adyuvante
Grupo I	4	1,0117	10	40	s/ adyuvante
Grupo II	4	1,0117	10	40	sufentanil (5 µg)
Grupo III	4	1,0116	10	40	clonidina (75 µg)
Grupo IV	4	1,0118	10	40	morfina (100 µg)

n = 24 para todos los grupos.

el catéter epidural en dirección cefálica. El bloqueo subaracnoideo se hizo con la aguja Withacre 27G o Quincke 25G en el interespacio L3-L4, y la solución anestésica inyectada a la velocidad de  $1 \text{ mL} \cdot 15 \text{ s}^{-1}$ , sin *barbotage*. Después de realizado el bloqueo, las embarazadas fueron colocadas en decúbito dorsal horizontal y se usó la cuña de Cardiff para el desplazamiento del útero hacia la izquierda hasta el nacimiento. Se hizo la suplementación de oxígeno ( $2 \text{ a } 5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ) con un catéter nasal. La hidratación se mantuvo con solución de Ringer con lactato ( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hora}^{-1}$ ). Se estudiaron los siguientes parámetros: 1) latencia del bloqueo sensitivo que es el tiempo transcurrido entre el término de la inyección de la solución anestésica en el espacio subaracnoideo (evaluado a cada minuto) y la pérdida de la sensibilidad dolorosa a la picada de aguja en T10; 2) el nivel máximo de bloqueo sensitivo evaluado 20 minutos después del término de la inyección de la solución anestésica; 3) grado máximo del bloqueo motor que se evaluó 20 minutos después del término de la inyección de la solución anestésica, de acuerdo con la escala de Bromage modificada (0 = movimiento libre de los miembros inferiores [nulo]; 1 = capacidad de flexionar las rodillas y mover los pies; 2 = capacidad de flexionar solamente los pies; 3 = inmovilidad completa de los miembros inferiores); 4) tiempo para la regresión total del bloqueo motor, intervalo de tiempo transcurrido entre el término de la inyección de la solución en el espacio subaracnoideo y el movimiento libre de los miembros inferiores (0; nulo); 5) duración total de la analgesia, intervalo de tiempo transcurrido entre el término de la inyección de la solución en el espacio subaracnoideo y el quejido espontáneo de dolor ( $\text{ENV} \geq 3$ ) referido por el paciente en la recuperación postanestésica. Se estandarizó el uso de tenoxicam 40 mg y dipirona  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , solamente después de la primera referencia de dolor ( $\text{ENV} \geq 3$ ), durante la permanencia en la SRPA; 6) incomodidad en el intraoperatorio con quejido de dolor ( $\text{ENV} \geq 3$ ) y con la necesidad de complementación por catéter epidural; 7) los parámetros cardiocirculatorios y respiratorios maternos como la presión arterial sistólica (PAS – mmHg), frecuencia cardíaca (FC; lpm), frecuencia respiratoria (rpm) y saturación de oxígeno ( $\text{SpO}_2$ ; %) se evaluaron en los siguientes momentos: antes del bloqueo (M0); inmediatamente después del bloqueo (M1); a cada cinco minutos durante la operación (M2); al final de la operación (M3); 8) nivel de conciencia en el peroperatorio de acuerdo con la escala propuesta por Filos y col.<sup>9</sup> y modificada por Braz y col.<sup>10</sup> (1 = despierta [ansiosa, agitada]; 2 = despierta [calma]; 3 = somnolienta; 4 = durmiendo [despierta con estímulo verbal]); 9) efectos colaterales maternos intraoperatorios: náuseas, vómitos, prurito, depresión respiratoria ( $\text{SpO}_2 \leq 90\%$  y frecuencia respiratoria menor que 10 rpm); 10) repercusiones neonatales: por medio del Índice de Apgar en el primer y quinto minutos.

La hipotensión arterial fue definida como la disminución de la presión arterial sistólica mayor que un 20% del valor inicial o por debajo de 100 mm Hg y si está presente, tratarla con infusión rápida de cristaloides. Si persiste, con efedrina (5 mg; bolo venoso). La bradicardia se definió como una disminución de la frecuencia cardíaca para valores por debajo de 50

latidos por minuto y tratada con atropina ( $10\text{-}20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). En las pacientes ansiosas y agitadas se preconizó el uso por vía venosa de midazolam (1,0 a 5,0 mg).

La duración de la cirugía (minutos) fue definida como el tiempo transcurrido entre la incisión en la piel y el término de la cirugía, y el tiempo para la extracción fetal (minutos) como el tiempo entre el inicio de la cirugía y el alumbramiento.

Para el análisis estadístico de las características de las pacientes se usó el test ANOVA. Para estudiar la latencia del bloqueo sensitivo, la duración de la analgesia y el tiempo para la regresión del bloqueo motor, se usó el test ANOVA con Tukey. Para el grado de bloqueo motor, el nivel de bloqueo sensitivo, la necesidad de uso de efedrina, los efectos colaterales maternos y el nivel de consciencia, el test exacto de Fisher. Para la necesidad de complementación con AL en el intraoperatorio e incidencia de hipotensión, el test del Xi-Cuadrado ( $\chi^2$ ). En el análisis estadístico de los parámetros cardiocirculatorios y respiratorios el momento M2 fue considerado como el promedio de los valores promedios obtenidos en intervalos de cinco minutos durante la operación y se usó el test ANOVA. El nivel de significancia fue de un 5%.

## RESULTADOS

No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a las características físicas de los pacientes (Tabla II). Los tiempos promedios y las desviaciones estándar de los tiempos de cirugía (minutos) y para la extracción fetal (minutos), fueron respectivamente:  $79,5 \pm 17,24$  y  $16,5 \pm 6,76$  en el grupo I (bupivacaina);  $77,2 \pm 19,31$  y  $16,21 \pm 6,09$  en el grupo II (bupivacaina + sufentanil);  $80,9 \pm 17,10$  y  $16,7 \pm 6,39$  en el grupo III (bupivacaina + morfina);  $71,75 \pm 10,02$  y  $15,6 \pm 5,28$  en el grupo IV (bupivacaina + clonidina).

El tiempo de latencia del bloqueo sensitivo en el grupo I fue significativamente mayor con relación a los otros grupos. El tiempo para la regresión del bloqueo motor fue diferente entre los grupos, siendo significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en el grupo IV (bupivacaina + clonidina) con relación a los demás grupos; en el grupo III, el tiempo para el desbloqueo motor fue similar a los grupos II ( $p = 0,33$ ) y I ( $p = 0,21$ ); y en el grupo II fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que en el grupo I. En todos los grupos, todas las pacientes tenían un grado 3 de bloqueo motor. El nivel máximo del bloqueo sensitivo varió de T2 a T8, con predominancia en T4, sin diferencia significativa entre los grupos; la duración total de la analgesia fue significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en el Grupo II con relación a los otros grupos (Tabla III). En 18 pacientes del Grupo I (bupivacaina) y en siete del grupo III (bupivacaina + morfina), se necesitó complementación con AL por el catéter epidural en el intraoperatorio, en los tiempos promedios de 60,39 y 65,29 minutos respectivamente. En el Grupo I, el número de pacientes que necesitó complementación fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que en el Grupo III.

Todas las pacientes mantuvieron una frecuencia respiratoria por encima de 10 movimientos respiratorios por minuto y la saturación periférica de  $\text{O}_2$  entre 95 y 100%. La hipotensión

**Tabla II** – Características de las Pacientes

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	p
Edad (años)*	27,66 ± 5,17	28,37 ± 5,85	29,87 ± 6,52	28,70 ± 5,99	0,62
Peso (kg)*	73,44 ± 10,97	75,80 ± 13,99	81,27 ± 11,49	79,46 ± 12,34	0,12
Altura (m)*	1,56 ± 0,05	1,57 ± 0,08	1,58 ± 0,05	1,61 ± 0,05	0,08
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )*	29,87 ± 4,13	30,41 ± 4,68	32,25 ± 3,81	30,70 ± 4,89	0,28

Valores expresados en promedio ± DE (desviación estándar); ANOVA. n = 24 para todos los grupos.

**Tabla III** – Características del Bloqueo

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	p
Latencia (min)*	6,00 ± 1,66 #	4,54 ± 1,95	4,16 ± 1,37	4,29 ± 1,23	< 0,01
Grado Máximo de Bloqueo Motor**					0,45
3	24	24	24	24	
Nivel Máximo de Bloqueo Sensitivo**					0,3
T2	02 (8,3%)	05 (20,8%)	02 (8,3%)	05 (20,83%)	
T4	18 (75,0%)	18 (75,0%)	17 (70,83%)	14 (58,34%)	
T6	03 (12,5%)	01 (4,16%)	04 (16,7%)	05 (20,83%)	
T8	01 (4,16%)	00 (0%)	01 (4,16%)	00 (0%)	
Tiempo para la Regresión del Bloqueo Motor (min)*	149,45 ± 26,86	201,87 ± 42,60 ¶¶	177,66 ± 45,95	255,12 ± 73,32 ¶	< 0,001
Duración Total de la Analgesia (min)*	148,37 ± 23,55	269,12 ± 58,67 <sup>†</sup>	138,69 ± 39,33	167,82 ± 40,52	< 0,01

Valores expresados en promedio ± DE (desviación estándar); número de pacientes; % - porcentaje de pacientes; \* ANOVA con Test de Tukey; \*\* test exacto de Fisher; <sup>†</sup> diferencia significativa con relación a los Grupos I, III, IV; ¶ - p < 0,001 para GIV X GI, GII, GIII; ¶¶ - p < 0,001 para GII X GI. n = 24 para todos los grupos.

arterial en el intraoperatorio fue observada en 13 (54,2%), 9 (37,5%), 12 (50%) y 15 (62,5%) pacientes en los grupos I, II, III y IV respectivamente, sin diferencia significativa entre los grupos (p = 0,372). Hubo necesidad de efedrina para el tratamiento de la hipotensión arterial en siete, tres, siete y 15 pacientes, en los grupos I, II, III y IV respectivamente. El análisis de los datos arrojó que un número de pacientes que necesitó efedrina fue significativamente mayor (p < 0,01) en el grupo IV con relación a los grupos I, II y III. La dosis promedio de efedrina usada varió de 13 a 16 mg.

En todos los grupos, el índice de Apgar varió de 8 a 10 y de 9 a 10 en el primero y en el quinto minuto, respectivamente. La incidencia de prurito fue significativamente mayor (p < 0,01) en los dos grupos que recibieron opioides. La náuseas y los vómitos se dieron de manera parecida en los cuatro grupos (p = 0,34).

En el grupo IV, se observaron nueve pacientes durmiendo (puntaje 4) con una diferencia significativa con relación a los demás grupos (p < 0,001) y 15 tenían somnolencia (puntaje 3). En el grupo II, se verifican 11 pacientes somnolientas (puntaje 3), 12 despiertas /calmas (puntaje 2) y en un caso (puntaje 1) con la necesidad de midazolam. En los grupos I y III, 12 y ocho pacientes respectivamente, con ansiedad (puntaje 1) y necesitaron midazolam en el peroperatorio. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa (p = 0,01) con relación a los grupos II y IV.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los partos cesáreos se hace bajo bloqueo espinal que involucra a varias combinaciones de anestésicos y analgésicos por vía subaracnoidea. Aunque esa técnica esté

ampliamente usada, este estudio, por haberse hecho en un hospital de enseñanza, donde los procedimientos quirúrgicos son a menudo realizados por médicos que están graduándose y la duración de la cirugía es mayor, se optó también por el paso de catéter en el espacio epidural. Esa conducta tenía el objetivo de posibilitar la complementación con el anestésico local cuando en el peroperatorio se registrasen quejidos espontáneos de dolor (ENV > 3) por parte de la paciente.

Proporcionar la anestesia adecuada con seguridad materno-fetal es de gran importancia en la selección de la técnica anestésica. En el uso aislado de la bupivacaina hiperbárica por vía subaracnoidea, es necesario el uso de dosis mayores (12 a 15 mg) para evitar el dolor visceral, la náusea y el vómito, provenientes de la tracción peritoneal que ocurre en ese tipo de procedimiento<sup>2,11-13</sup>. Sin embargo, en la operación de la cesárea, la incidencia de la hipotensión arterial asociada con la raquianestesia (50% a 85%) tiene como el principal factor desencadenante la dosis del anestésico local, además de otros factores, como la infusión de ocitocina y los que están involucrados en la dispersión cefálica de los anestésicos locales en el líquido cefalorraquídeo<sup>14-17</sup>.

Como anteriormente se dijo, el uso de bajas dosis (7,5 a 10 mg) de bupivacaina ha sido insuficiente para promover una adecuada analgesia preoperatoria, con incidencia de dolor en cerca de un 71%, problema que puede ser minimizado por la adición de adyuvantes a los anestésicos locales<sup>1</sup>.

La asociación de clonidina y opioides, como la morfina, el sufentanil y el fentanil, a los anestésicos locales ha venido siendo una práctica muy usada, porque además de posibilitar el empleo de dosis menores de anestésicos locales, con una reducción del riesgo de hipotensión arterial materna y del daño al feto, mejora la calidad de la analgesia intraoperatoria y prolonga la analgesia en el postoperatorio<sup>1-5,7,8,18</sup>. La morfina, a causa de sus características farmacodinámicas, como el inicio lento de acción y duración prolongada, aporta poco a la calidad de la analgesia quirúrgica, pero es efectiva en el control del dolor postoperatorio, aunque su uso puede desencadenar efectos adversos tardíos<sup>2,19,20</sup>. En este estudio, se usaron 100 µg de morfina, dosis a menudo recomendada por vía subaracnoidea en operación de cesárea, asociada con la bupivacaina hiperbárica con o sin otros adyuvantes. En esa dosis la incidencia de efectos adversos tardíos es menor y no perjudica la calidad de la analgesia postoperatoria<sup>6,19-25</sup>.

Principalmente a causa de los efectos colaterales y del inicio lento de acción de la morfina, los opioides liposolubles, fentanil y sufentanil, se usan en adición a los anestésicos locales por vía intratecal para cesáreas. La alta liposolubilidad, asociada con la gran afinidad por los receptores  $\mu$ , constituye las características farmacocinéticas capaces de explicar la disminución del tiempo de latencia de los anestésicos locales y la rápida instalación del bloqueo sensitivo. Estudios hechos anteriormente han demostrado que la asociación del sufentanil (5 µg) con la bupivacaina hiperbárica por vía intratecal, en la operación de cesárea, proporcionó una anestesia efectiva, y una segura y prolongada analgesia postoperatoria, con una baja incidencia de efectos colaterales maternos<sup>2,3,18</sup>. El uso de dosis mayores trae como resultado una mayor incidencia

de efectos adversos, como náusea y vómito, depresión respiratoria y prurito, sin que aumente la duración de la analgesia postoperatoria<sup>3,21</sup>.

La clonidina, que es un compuesto imidazolinico y agonista parcial de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, interactúa con los anestésicos locales, bloquea la conducción del estímulo en las fibras A $\sigma$  y C y aumenta la conductancia al potasio en las neuronas aisladas. Esa acción intensifica los efectos de los anestésicos locales, y reduce indirectamente, su absorción por medio del efecto vasoconstrictor mediado por los receptores  $\alpha_2$  postsinápticos y mejora la calidad del bloqueo anestésico, tanto con relación a la duración de la anestesia quirúrgica como en la del bloqueo motor<sup>4,5</sup>. Cuando se usa en el neuro eje, se ve muy bien el efecto analgésico de la clonidina, proveniente de la acción sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos espinales y supra-espinales (SNC), lo que incluye la activación de los receptores  $\alpha_2$  postsinápticos de las vías descendentes noradrenérgicas de las neuronas colinérgicas y de la liberación de óxido nítrico y de sustancias tipo encefalina<sup>5,7</sup>. Además de las propiedades analgésicas, también posee propiedades anti-hiperálgicas, lo que refuerza el efecto inhibitorio noradrenérgico en el cuerno dorsal de la médula espinal<sup>8</sup>. Por vía subaracnoidea es usada en diferentes dosis aisladamente o en combinación con los anestésicos locales y opioides<sup>4,7,8,23,26-28</sup>.

En este estudio, observamos que la adición de sufentanil y clonidina a la bupivacaina hiperbárica fue eficaz en el control del dolor perioperatorio, al contrario de lo observado en los grupos I y III, en que 75% y 29% de las pacientes, respectivamente, indicaron sentir dolor (ENV > 3) en el peroperatorio y necesitaron lidocaína por el catéter de epidural para el control del dolor. Ese hallazgo en el grupo I puede justificarse por el uso aislado de la bupivacaina (10 mg), como también por el tiempo prolongado de la cirugía; en el grupo III, además de un mayor tiempo quirúrgico, el quejido de dolor puede atribuirse, principalmente, al lento inicio de acción de la morfina.

Esos resultados se contraponen a los observados por otros autores, que relataron una analgesia eficaz con una baja incidencia de dolor, sin la necesidad de analgésicos o sedativos en el intraoperatorio. Sin embargo, en esos estudios, el tiempo promedio quirúrgico fue menor (57-67 minutos) que el observado en nuestro estudio, y que, por haberse hecho en un hospital universitario, se extendió más allá de 70 minutos (71-80 minutos)<sup>2,6,8,19,26</sup>.

La duración total de la analgesia fue significativamente mayor en el grupo en que se usó el sufentanil, resultado similar al descrito anteriormente por Braga y col.<sup>3</sup>, que estudiaron en pacientes sometidas a la operación de cesárea la eficacia de la asociación de la bupivacaina hiperbárica a diferentes dosis de sufentanil. Esos autores<sup>3</sup> observaron el primer quejido de dolor siete horas después de la inyección subaracnoidea de 12,5 mg de bupivacaina hiperbárica asociada a 5 µg de sufentanil. Sin embargo, además del opioide, el uso de una dosis mayor del anestésico local puede justificar el tiempo de analgesia más prolongado.

En cuanto al tiempo para la regresión total del bloqueo motor, la clonidina confirmó sus efectos neurológicos periféricos. Entonces en el grupo IV el desbloqueo se dio después de dos

horas posterior al término de la cirugía, con una diferencia significativa en cuanto a los otros grupos. Observamos que el bloqueo motor en ese grupo fue más prolongado que la analgesia, lo que confirma los datos de la literatura <sup>4,26,27</sup>.

La clonidina, a causa de la activación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en el SNC, genera la reducción de la liberación y de la acción de la noradrenalina del *locus coeruleus*, lo que resulta en un aumento de la actividad de las interneuronas inhibitorias (GABA) y proporciona la sedación, la ansiólisis y la hipnosis. Ese efecto de la clonidina es dosis dependiente e independiente de la vía de administración, con un inicio de acción entre 20 y 30 minutos <sup>5</sup>.

Los opioides alteran el nivel de consciencia por la acción sobre los receptores  $\kappa$  (kappa) en el SNC, que ocurre apenas después de la administración sistémica de altas dosis, efecto que se nota más con la morfina <sup>2</sup>. Sin embargo, los opioides liposolubles, principalmente el sufentanil por vía espinal, a causa de su acción farmacodinámica, generan una sedación más rápida.

En este estudio, observamos que después del nacimiento todas las pacientes que recibieron clonidina permanecieron somnolientas o durmiendo, pero respondían a sencillos estímulos verbales. En el grupo del sufentanil, se registraron las pacientes calmas y somnolientas. Esos resultados están a tono con los hallazgos de estudios previos que demostraron la actividad sedativa de la clonidina y del sufentanil <sup>3,23,27,28</sup>. No obstante, en el grupo I y III, y de resultados del dolor peroperatorio, las pacientes estaban despiertas y ansiosas, principalmente en el grupo sin adyuvante, y tuvieron necesidad del midazolam. Esos resultados son diferentes de los encontrados por otros autores, que usaron una dosis mayor de la bupivacaina hiperbárica y de la morfina <sup>2,19</sup>.

La incidencia de efectos colaterales adversos fue similar entre los grupos, excepto el prurito, que fue observado en los dos grupos en que se usaron los opioides. Al contrario de los opioides, a menudo responsables en el intra y en el postoperatorio de la incidencia de náuseas, vómitos, depresión respiratoria y prurito, el uso de la clonidina por vía subaracnoidea no está asociado con el apareamiento de esos efectos. Y aunque la depresión respiratoria sea el efecto colateral más preocupante de los opioides, la incidencia es baja y dosis dependiente. En un estudio prospectivo, en el cual se incluyeron 856 pacientes sometidas a cesárea y donde se usaron 200  $\mu$ g de morfina por vía espinal, esa complicación se observó solamente en un 0,9% de los casos <sup>29</sup>. En otros estudios, con un número menor de sujetos evaluados, no se observaron casos de depresión respiratoria, resultados comparables con los de este estudio <sup>2,3,19</sup>.

La hipotensión arterial fue observada en todos los grupos. Sin embargo, por no existir diferencia significativa entre ellos, podemos entender una pequeña influencia del fármaco en su apareamiento. Aunque el análisis estadístico no haya mostrado diferencia significativa entre los grupos, en el grupo de la clonidina la hipotensión arterial se mantuvo durante un tiempo mayor y la necesidad de efedrina fue significativamente más elevada con relación a los demás grupos.

La clonidina por vía sistémica o espinal, a causa de la acción simpaticolítica en el SNC y en las terminaciones nerviosas periféricas, presenta un efecto hipotensor y bradicardizante, que se caracteriza por ser dosis dependiente, de lenta instauración y fácilmente corregido por la administración de  $\alpha$  y  $\beta$  agonistas adrenérgicos, como la efedrina que, incluso en presencia de la clonidina, ocasiona un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, de la frecuencia y del débito cardíaco <sup>8,10,23,30</sup>.

En los cuatro grupos la incidencia de hipotensión fue menor que la relatada en la literatura y controlada por el desplazamiento del útero hacia la izquierda, por la expansión volémica y por la efedrina intravenosa, estrategias usadas para la prevención de la hipotensión arterial relacionada con la raqui-anestesia <sup>14-16</sup>. Siendo así, en los cuatro grupos, los recién nacidos no tenían signos de sufrimiento fetal, evidenciado por los puntajes de Apgar entre ocho y 10, a los cinco y 10 minutos, respectivamente, lo que comprobó la seguridad para el producto conceptual de la asociación de los fármacos estudiados, resultados similares a los descritos en la literatura <sup>2,3,23,27</sup>.

Los resultados permiten concluir que en las pacientes sometidas a la raqui-anestesia para cesárea electiva, la adición de sufentanil 5,0  $\mu$ g y clonidina 75  $\mu$ g a la bupivacaina hiperbárica proporcionó una adecuada anestesia y analgesia postoperatoria. La clonidina causó más sedación peroperatoria y un mayor tiempo para el desbloqueo motor. El prurito se evidenció cuando se usaron los opioides.

## REFERENCIAS

1. Dyer RA, Joubert IA – Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004;17:301-308.
2. Karaman S, Kocabas S, Uyar M et al. – The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol*, 2006;23:285-291.
3. Braga AFA, Braga FSB, Potério B et al. – Sufentanil added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol*, 2003;20:631-635.
4. Elia N, Culebras X, Mazza C et al. – Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: Systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*, 2008;33:159-167.
5. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. –  $\alpha_2$ -agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2000;50:396-404.
6. Sng BL, Lim Y, Sai ATH – An observational prospective cohort study of incidence and characteristics of failed spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*, 2009;18:237-241.
7. Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR et al. – Analgesia pós-operatória para cesariana. A adição de clonidina à morfina subaracnoidea melhora a qualidade da analgesia? *Rev Bras Anestesiologia*, 2006;56:370-376.
8. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H et al. – An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2008;107:948-955.
9. Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al. – Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-274.
10. Braz JRC, Koguti ES, Braz LG et al. – Efeitos da associação da clonidina à bupivacaina hiperbárica na anestesia subaracnoidea alta. *Rev Bras Anestesiologia*, 2003;53:561-572.

11. Bogra J, Arora N, Srivastava P – Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for Cesarean section. *BMC Anesthesiology*, 2005;5:5.
12. Choi DH, Ahn HJ, Kim MH – Bupivacaine sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*, 2000;25:240-245.
13. Pedersen H, Santos AC, Steinberg ES et al. – Incidence of visceral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989;69:46-49.
14. Braga AFA, Frias JAF, Braga FSS et al. – Anestesia espinhal com 10 mg de bupivacaína hiperbárica associada a 5 µg de sufentanil para cesariana. Estudo de diferentes volumes. *Rev Bras Anestesiologia*, 2010;60:121-129.
15. Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR et al. – Utilização de fenilefrina para controle da pressão arterial em cesarianas eletivas: doses terapêuticas versus profilática. *Rev Bras Anestesiologia*, 2010;60:391-398.
16. Simon L, Boulay G, Ziane AF et al. – Effect of injection rate on hypotension associated with spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anaesth*, 2000;9:10-14.
17. Bliacheriene F, Carmona MJC, Barretti CFM et al. – Utilização de monitor minimamente invasivo não calibrado de débito cardíaco em pacientes submetidas à cesariana sob raquianestesia: relato de quatro casos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2011;61:610-618.
18. Castro LFC, Serafim MM, Côrtes CAF et al. – Avaliação do estado ácido-básico materno com o uso de sufentanil por via subaracnóidea em diferentes doses para cesarianas e suas repercussões sobre os recém-nascidos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2003;53:17-24.
19. Sibilla C, Albertazzi P, Zatelli R et al. – Perioperative analgesia for caesarean section: comparison of intrathecal morphine and fentanyl alone or in combination. *Int J Obstet Anesth*, 1997;6:43-48.
20. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B – The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg*, 2005;101(5 Suppl):S30-43.
21. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H et al. – Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 1999;91:1919-1927.
22. Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A et al. – A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2002;95:436-440.
23. Paech MJ, Pavy TJG, Orlikowski CEP et al. – Postcesarean analgesia with spinal morphine, clonidine, or their combination. *Anesth Analg*, 2004;98:1460-1466.
24. Souza VP, Amaral JLG, Tardelli MA et al. – Efeitos da infusão contínua profilática de fenilefrina sobre a estratégia de redução da massa de anestésico local em pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana. *Rev Bras Anestesiologia*, 2011;61:409-424.
25. Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D et al. – Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 1999;90:437-444.
26. Tuijil I, Klei WA, Werff DB et al. – The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain and morphine requirements after caesarean section: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 2006;97:365-370.
27. Benhamou D, Thorin D, Brichtant JF et al. – Intrahecal clonidine and fentanyl with hyperbaric bupivacaine improves analgesia during cesarean section. *Anesth Analg*, 1998;87:609-613.
28. Kothari N, Bogra J, Chaudhary AK – Evaluation of analgesic effects of intrathecal clonidine along with bupivacaine in cesarean section. *Saudi J Anaesth*, 2011;5:31-35.
29. Abouleish E, Rawal N, Rashad MN – The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: a prospective study of 856 cases. *Reg Anesth*, 1991;16:137-140.
30. Fonseca NM, Oliveira CA – Efeito da clonidina associada à bupivacaína a 0,5% hiperbárica na anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:483-492.