

**UNIVERSIDAD NACIONAL CORDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE  
ANESTESIA ESPINAL CON  
BUPIVACAINA VS ROPIVACAINA EN  
CESAREAS”**

**Trabajo para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Méd. Roberto Guillermo Santiago**

**CORDOBA  
REPÚBLICA ARGENTINA  
2008**

## **COMISIÓN DE TESIS:**

**Director:** Prof. Dr. Rodolfo D. Pereira  
**Integrantes:** Prof. Dra. Aida Segura  
Prof. Dr. Néstor Garelo

**Artículo 30:**

La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta tesis.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Rodolfo Pereira, Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNC por el asesoramiento científico; al Licenciado Ricardo Cossa, por la corrección de la traducción y al personal del equipo de salud del HUMN por su apoyo.

# INDICE

	pág
<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS (antecedentes sobre el Trabajo de Tesis)</b>	<b>83</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Premio Estímulo “Dr. Federico Wright” por el trabajo “Uso comparativo de Bupivacaína vs. Ropivacaína peridural asociados a Fentanilo en cesáreas” otorgado en el 31 Congreso Argentino de Anestesiología (2002).</li><li>• 1er Premio “Al Maestro Dr. Miguel Ángel Sala” otorgado en la presentación de posters durante el 2º Curso de Actualización Temática y Perfeccionamiento por el trabajo: “Uso comparativo Bupivacaína vs. Ropivacaína”. Consejo de Médicos de la Prov. De Córdoba y Asociación de Anestesiología de Córdoba. (2004).</li><li>• 1ª Publicación sobre el tema: “Uso comparativo de bupivacaína vs. Ropivacaína peridural asociados a fentanilo en cesáreas” Rev. Arg. Anest. (2002), 60,4: 209-226.</li><li>• 2ª Publicación sobre el tema: “Estudio comparativo de anestesia espinal con bupivacaína vs. ropivacaína en cesáreas”. Rev. Arg. Anest. (2007), 65,5: 255-274.</li></ul>	

## ● RESUMEN

**Introducción:** La ropivacaína, un nuevo anestésico local, presenta menos toxicidad sistémica y bloqueo motor que la bupivacaína en dosis equipotente con similar calidad analgésica y sin aumentar la toxicidad con el embarazo. Esto la convierte en un fármaco apropiado para la anestesia intratecal en cesárea. **Objetivo:** demostrar que el bloqueo de ropivacaína tiene similares ventajas comparativas respecto al de bupivacaína evaluando la calidad del bloqueo, los efectos analgésicos, neonatológicos y colaterales y desde la óptica de la anestesiología, obstetricia y perinatología en cesárea electiva. **Lugar:** Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología dependiente de la Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina. **Diseño:** prospectivo, abierto, doble ciego y randomizado. **Población:** Doscientos cuarenta pacientes entre 15 y 45 años, ASA I-II, elegidos para cesárea bajo anestesia raquídea completaron el estudio, fueron divididos en dos grupos de ciento veinte cada uno. **Método:** Ambos grupos recibieron 3 ml del anestésico local correspondiente, Grupo A: bupivacaína 0,5% hiperbárica y Grupo B: ropivacaína 0,75% isobárica, utilizando aguja raquídea N° 27 punta lápiz, según técnica. **Monitoreo:** signos vitales maternos, monitoreo automático no invasivo de presión arterial, pulsioximetría, cardioscopía y latidos cardíacos fetales. **Resultados:** No hubo diferencias significativas en las variables demográficas, quirúrgicas ni neonatológicas. Tampoco en la extensión y la altura del bloqueo sensorial, ni en el grado de bloqueo motor. La calidad de anestesia y la relajación muscular fueron similares. Se pudo determinar un tiempo de latencia y de comienzo del bloqueo sensitivo y motor más rápido con bupivacaína, pero una mayor duración del bloqueo sensorial y motor y del tiempo analgésico, con ropivacaína. Los efectos adversos

fueron similares, salvo una mayor incidencia de hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos y disnea trans-operatoria en el grupo de la bupivacaína. No se observaron signos de toxicidad local ni sistémica. **Conclusión:** 22.5 mg ropivacaína isobárica al 0.75% permite la realización de operación cesárea comparable a 15 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% en términos de calidad de bloqueo. Además, no presentó efectos adversos de importancia con duración y altura de bloqueo aceptable, buena analgesia intra y postoperatoria, excelente calidad de relajación muscular y resultados favorables para el feto/neonato sin aumento de toxicidad en el embarazo.

**Palabras claves**

- **Ropivacaína**
- **Bupivacaína**
- **Intratecal**
- **Cesárea**
- **Analgesia**

# SUMMARY

## **Comparative study between intrathecal bupivacaine and ropivacaine in caesarean section**

**Introduction:** The ropivacaine, a new amide-type local anesthetic, exhibits less systemic toxicity and causes less motor blockage than bupivacaine when used in equivalent analgesic doses, reaching similar analgesic and anesthetic quality without increasing the toxicity during the pregnancy. These characteristics indeed make it an appropriate drug for intrathecal anesthesia in caesarean section.

**Objectives:** evaluate ropivacaine's blockage quality as well as its analgesic, neonatological and adverse effects, and demonstrate that ropivacaine possesses similar comparative advantages in relation to bupivacaine, from the point of view of anesthesiology, obstetrics and neonatology, for elective caesarean section.

**Place:** Anesthesiology Service, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

**Design:** prospective, open, double –blind, and randomized study.

**Population:** Two hundred forty patients between 15 and 45 years old, ASA I-II for elective caesarean, in two groups: one hundred twenty patients in each one.

**Method:** Both groups received 3 ml of either bupivacaine 5 mg/ml hyperbaric (Group A) or ropivacaine 7,5 mg/ml isobaric (Group B) using intrathecal pencil-point needle N° 27. Monitoring: vital parameters, automatic non-invasive blood pressure, transcutaneous O<sub>2</sub> saturation, heart monitor and fetal heart rate.

**Results:** There were no demographic, surgical or neonatological significant differences. Nor there were any significant differences in the extension and height of the sensorial blockage or the motor blockage. Both the quality of anesthesia and the muscle relaxation were similar. The onset time and the start of sensitive and motor blockage was faster with bupivacaine but the durations of sensorial and motor blockage and analgesic time were superior with ropivacaine. The adverse effects were similar with the exception of a higher incidence of hypotension, bradycardia, nausea, vomits and disnea with bupivacaine. Signs of local and systemic toxicity were not found.



**Conclusions:** Isobaric ropivacaine 0,75% with a dose of 22,5 mg allows the performance of a caesarean section that is comparable to the use of hyperbaric bupivacaine 0,5% with a dose of 15 mg in terms of the blockage quality. Besides, ropivacaine did not have any important adverse effects. It showed no toxicity increase during pregnancy and yielded good anesthetic and neonatological results together with excellent muscular relaxation and analgesia.

Keywords:

- Ropivacaine
- Bupivacaine
- Intrathecal
- Cesarean
- Analgesia

# INTRODUCCIÓN

Nos ocuparemos de la única área de la Anestesiología donde dos vidas se hallan al mismo tiempo bajo efectos anestésicos: madre e hijo por nacer. Por ende, las consecuencias y los riesgos son dobles si el manejo no es el adecuado.

La analgesia y anestesia obstétricas tienen el objetivo de proporcionar alivio y confort a la embarazada, al tiempo que da la máxima seguridad a la madre y al feto sin afectar el progreso del parto, ni su evolución y resultado.<sup>77</sup>

Existen varias técnicas anestésicas, seguras y efectivas, para facilitar el trabajo de parto, el parto vaginal y la cesárea y para el tratamiento de las complicaciones y anomalías obstétricas. Cada una de ellas presenta ventajas y riesgos para la madre y para el feto. Cualquiera que sea el anestésico escogido, la administración precisa y el cumplimiento de las precauciones pueden lograr que cualquier método sea relativamente seguro para la madre, el feto o el recién nacido. La no realización de la analgesia o anestesia por motivos de seguridad presenta sus propios riesgos.<sup>77,27</sup>

En la actualidad, la gran mayoría de los procedimientos que se realizan en el embarazo y el parto emplean anestesia regional; la seguridad materna es la principal razón que explica este sesgo en la distribución del tipo de anestesia. Las muertes maternas (desde 1991 se definen como las ocurridas durante 1 año desde el momento del parto y relacionadas con el embarazo) achacables a la anestesia (cifras de la década de 1990) ocupan la séptima posición de la lista de causas de mortalidad materna en EE.UU. y Reino Unido (1,8%). Estas cifras han disminuido considerablemente con respecto a décadas anteriores; el aumento de anestesia regional para pacientes obstétricas parece haber desempeñado un importante papel

en la disminución de la morbilidad materna relacionada con la anestesia.<sup>77-27-46-</sup>

59

Los porcentajes respecto al tipo de anestesia indican que la mayoría de las muertes se produjeron con anestesia general (16,8 por millón) frente a la anestesia regional (2,5 por millón). La mayor seguridad en anestesia regional ha aumentado el riesgo relativo de morbilidad para anestesia general (han quedado para este tipo de anestesia los casos extremos, ya sea por urgencia, dificultad, etc.). En los casos de urgencia, que no sean cuadros de hipovolemia, coagulopatías y/o sepsis, en la actualidad se usa la anestesia raquídea que es rápida (3 min. de latencia) y segura con bajas dosis de anestésicos locales (casi nulo riesgo de toxicidad materno-fetal) y agujas finas punta lápiz, con cefalea postpunción dural < 0,5%. Los casos de intubación difícil en embarazadas están alrededor de 1 por cada 250, lo que es aproximadamente, 10 veces más que la incidencia en población no embarazada. Todos estos datos indican que la anestesia regional es el mejor método de tratamiento anestésico –analgésico en pacientes embarazadas y el que debe ser empleado a menos que haya alguna contraindicación para ello.<sup>77,27,59</sup>

Para proporcionar una anestesia y una analgesia óptimas para el trabajo de parto, el parto vaginal o la cesárea, el anestesiólogo debe conocer los cambios fisiológicos que se producen en la madre durante el embarazo y el trabajo de parto, los efectos directos e indirectos de los anestésicos en el feto y recién nacido, los beneficios y los riesgos de las diferentes técnicas anestésicas y la importancia de las complicaciones obstétricas del tratamiento anestésico. Ningún anestésico es ideal para todas las parturientas. La elección de la anestesia depende de los deseos de la paciente, de las necesidades obstétricas y del criterio del anestesiólogo.<sup>77</sup>

## I) Fisiología del embarazo

Durante el embarazo se producen cambios, tanto en la anatomía como en la fisiología. Los cambios fisiológicos son debidos, en parte, a las demandas metabólicas del feto, placenta y útero, y por otra parte a la elevación de los niveles de hormonas, particularmente los de progesterona y estrógenos. Los cambios más tardíos, que comienzan en la mitad del embarazo, son de naturaleza anatómica y se deben a la presión mecánica ejercida por el útero en crecimiento.<sup>77,27,46,59,30,87,45,2</sup>

Sólo pretendemos dar unas breves descripciones de éstos y sus implicancias anestésicas.

### Cambios cardiovasculares

1. Aumento del volumen sanguíneo 40 a 50 % en la embarazada a término; es mayor el aumento del volumen plasmático que el de glóbulos rojos que lleva una disminución de la hemoglobina (anemia dilucional).
2. El gasto cardíaco (GC) aumenta el 30 a 40%, incrementándose en el momento del parto un 50%.
3. La frecuencia cardíaca (FC) aumenta un 15%, mientras que las resistencias vasculares y la presión arterial diastólica disminuyen.
4. El crecimiento del útero recibe el 20% del GC; el útero aumentado causa compresión de cava inferior y de la aorta, pudiendo provocar hipotensión materna y distrés fetal.

Implicancias clínicas: Para evitar la compresión aortocava, las parturientas nunca deben descansar en posición supina, sino lateral o con un desplazamiento uterino lateral (DUL) izquierdo de 15%. La dilatación de los vasos epidurales hace

más probable su punción y disminuye los requerimientos de anestésicos locales a sólo dos tercios.<sup>77,27,46,59,30</sup>

### Cambios respiratorios

1. Vías aéreas superiores: el aumento de los capilares lleva a edema y hemorragias por traumatismo al realizar la manipulación de la vía aérea.

2. El aumento del útero desplaza cefálicamente el diafragma, disminuyendo la capacidad residual funcional (CRF); lo que lleva a un aumento del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria en forma compensatoria.

Implicancias clínicas: Por la disminución de la CRF, las embarazadas son más susceptibles a la hipoxia e hipercapnia durante la apnea. La hiperventilación durante las contracciones da lugar a hipocapnia, provocando vasoconstricción arterial uterina.

46,59,30,87,45,2

### Cambios gastrointestinales

1. El incremento de la progesterona disminuye la motilidad gástrica y la tensión del esfínter esofágico inferior.

2. La secreción placentaria de gastrina provoca un aumento de la acidez y del volumen gástrico.

3. El útero aumenta la presión gástrica y desplaza al estómago a posición horizontal cambiando el ángulo de Hiss que lleva a la incompetencia valvular.

4. El trabajo de parto (TDP) aumenta el dolor y la ansiedad que lleva a un aumento del tono simpático retardando la evacuación gástrica, lo cual se incrementaría si el paciente recibe opioides para el dolor.

### Implicancias clínicas:

- a. Está elevado el riesgo de vómito y de aspiración del contenido gástrico (se debe considerar a todos los pacientes como “estómago lleno”).
- b. Se deben administrar fármacos para disminuir el riesgo: metoclopramida (reliveran™), ranitidina (taural™), antiácido oral no particulado (30 ml de citrato de sodio 0,3 molar).

### Otros cambios:

1. Aumenta la sensibilidad de los nervios en relación a los anestésicos locales y a los anestésicos generales endovenosos e inhalatorios. Esto se explica por acción de la progesterona y por los cambios respiratorios y de volemia durante el embarazo; lo cual persiste hasta 2 a 3 días postparto.
2. Flujo sanguíneo útero-placentario: no está autorregulado y depende de la presión arterial (PA) materna. Por ende, es importante el DUL, buena hidratación y, si es necesario, se debe usar vasopresores (efedrina) para mantener la irrigación fetal.

77,27,46,59,30,87,45

## **II) Fármacos:**

1. La alcalinización con bicarbonato acorta la latencia en un 33%. La adición de adrenalina o clonidina (catapresan™) es discutida.<sup>77,46,87</sup>
2. Anestésicos locales (AL):
  - a) **Bupivacaína** (Duracaína™): es el más empleado para analgesia y anestesia epidural; se emplea a concentraciones < 0,125% produciendo excelente analgesia con mínimo bloqueo motor; tiene una mínima transferencia placentaria; su principal inconveniente es su cardiotoxicidad y neurotoxicidad en sobredosis; por

ende, las dosis máximas son 150 mg en una sola vez o 300 mg en 10 h y contraindicándose el empleo de concentraciones > 0,5%.<sup>77,46,87</sup>

b) **Levobupivacaína**: es un enantiómero levógiro S (-) puro de la bupivacaína; es similar a ésta pero con las ventajas de menor toxicidad y bloqueo motor.<sup>77,46,87</sup>

c) **Ropivacaína** (Naropin™): es un enantiómero levógiro S (-) puro similar a la bupivacaína; es menos potente y menos tóxica que ésta.<sup>77,46,87</sup>

d) **Lidocaína** (Xylocaína™): tiene latencia corta y menor duración de acción pero tiene taquifilaxia con mayor bloqueo motor y pasaje transplacentario.<sup>77,46,87</sup>

Los de elección son a), b) y c).

3. Opioides: se añaden en forma habitual a los anestésicos locales para analgesia y anestesia epidural; interaccionan sinérgicamente llevando a un aumento de la calidad analgésica. Los más usados son los liposolubles: fentanilo, sufentanilo. Los beneficios son: acortar la latencia, menor incidencia de bloqueos incompletos y posibilidad de disminuir la concentración de los anestésicos locales, provocando un menor bloqueo motor que favorece la capacidad de pujar de la madre y disminuye las distocias y la toxicidad.<sup>27,46,59,30</sup>

### **III) Opciones anestésicas. Ventajas y desventajas.**

Las anestесias a realizar en cesárea tienen dos opciones: A) general y B) regional. A continuación desarrollaremos cada una de ellas valorando riesgos y beneficios. Como comentamos previamente, siempre las técnicas de elección son las regionales, quedando la general para circunstancias de excepción.

## A) Anestesia General:

Ventajas: 1) Establecimiento rápido.

- 2) Bajo índice de falla.
- 3) Acceso quirúrgico inmediato.
- 4) Control y aislamiento de las funciones respiratorias.
- 5) Control y manejo de las funciones cardiovasculares.

Desventajas: 1) Fallas en la intubación o intubación esofágica.

- 2) Riesgo de broncoaspiración (embarazada siempre es igual a “estómago lleno” y con reflujo gastroesofágico).
- 3) Relajación inadvertida del músculo uterino (por inhalatorios).
- 4) Riesgo de depresión del sistema nervioso central (SNC) del feto/neonato.
- 5) Riesgo de reacción anormal a las drogas. <sup>77,27,46,59,30</sup>

## Indicaciones

- Pacientes que así lo soliciten.
- Hemorragia/hipovolemia severa.
- Epilepsia o estado post-ictal.
- En emergencia (si no disponemos de anestesia espinal).

## Contraindicaciones

- ❖ Dificultad conocida o previsible de intubación endotraqueal.
- ❖ Alergia o respuesta anormal previa a la anestesia general.



- ❖ Enfermedad materna que interactúa adversamente con la anestesia general, por ejemplo: a) talasemia; b) miastenia gravis; c) distrofia miotónica; d) hipertermia maligna; e) diabetes; etc. <sup>77,27,46,59,30</sup>

## B) Anestesia Regional

La anestesia regional es actualmente el método anestésico de elección para el parto por cesárea. Para una anestesia segura y exitosa son esenciales: 1) anesthesiólogo entrenado; 2) enfermeras entrenadas; 3) tocoginecólogo capacitado y 4) disponibilidad de todos los elementos para anestesia general y reanimación.

La técnica que se emplee dependerá de las condiciones de la paciente, de la disponibilidad o no de catéter epidural (valorar eficacia del mismo) y de la urgencia del procedimiento, entre otras condicionantes. <sup>77,27,46,59,30</sup>

### Ventajas:

- 1) Evita el riesgo de broncoaspiración.
- 2) Evita el riesgo de falla en la intubación endotraqueal.
- 3) Disminuye el riesgo de tromboembolismo en un 50% (recordar que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad).
- 4) No reduce el tono uterino.
- 5) Disminuye la pérdida sanguínea.
- 6) Permite una rápida relación madre-bebe.

### Desventajas:

- 1) Posibilidad de falla parcial o total del bloqueo (principalmente con anestesia peridural).

- 2) Posibilidad de bloqueo alto o total (principalmente con anestesia peridural).
- 3) Cefalea postpunción dural (hoy es rarísimo (< 0,5%) por las nuevas agujas finas punta lápiz (25-27 G)).
- 4) Secuela neurológica (rarísimo).
- 5) Toxicidad sistémica por anestésicos locales (en anestesia epidural debido a las altas dosis empleadas).<sup>77,27,46,59,30</sup>

### Indicaciones

- Pacientes que así lo soliciten.
- Parto prematuro.
- Promover mejor relación madre-bebé.
- Menor morbi-mortalidad materno-perinatal que la anestesia general.
- Antecedentes de trombosis o factores de riesgo para la misma.

### Contraindicaciones

- ❖ Paciente que rechace el bloqueo regional (luego de informarle a la misma los riesgos y beneficios).
- ❖ Coagulopatías.
- ❖ Sepsis local o septicemia.
- ❖ Alergia a los anestésicos locales (excepcional).<sup>77,27,46,59,30</sup>

Dosis del anestésico local: las pacientes embarazadas requieren menores dosis de anestésicos locales que las no embarazadas (1/3 menos en promedio) debido a la

acción analgésica de la progesterona <sup>7</sup> y al menor espacio epidural y volumen de LCR.

1) Anestesia Espinal:

Indicada en la mayoría de las cesáreas urgentes o programadas sin catéter epidural previo.

Sus ventajas son: técnica más sencilla, corta latencia (3 a 5'), bloqueo sensorial más intenso, su falla es excepcional debido a que se confirma el sitio de inyección del AL con la salida del líquido cefalorraquídeo (LCR), menor o nulo riesgo de toxicidad sistémica por AL debido a las bajas dosis empleadas, y mínima transferencia de fármacos al feto. <sup>77,27,46,59,30,87,45</sup>

Los inconvenientes son: no es continua y el bloqueo simpático es más agudo con mayor incidencia de hipotensión. En una revisión sistemática en Cochrane del 2004<sup>79</sup> donde comparan anestesia espinal frente a epidural para cesárea, se muestra que ambas técnicas son efectivas con grados moderados de satisfacción materna, teniendo la primera una latencia menor pero con mayor incidencia de hipotensión.

Se usa como anestésico de elección 2 a 3 ml (10 a 15 mg) de **bupivacaína** hiperbárica (duracaína hiperbárica™) al 0,5 % otorgando un adecuado bloqueo en duración y calidad. Una alternativa novedosa es el uso de **ropivacaína** (naropin™) isobárica. No se utiliza la **lidocaína** hiperbárica al 5% por producir bloqueos altos y por su neurotoxicidad.

Se puede añadir opioides liposolubles como **fentanilo** 15 a 25 ug (sublimaze™) o **sufentanilo** 3 a 10 ug que acortan la latencia y mejoran la analgesia visceral. <sup>46,59,30,87,45,2,7</sup>

## 2) Anestesia Peridural

Se emplea habitualmente en aquellas pacientes con catéter epidural o que se busca una instalación gradual del bloqueo. La dosis que se detallan se reduce si la paciente estuvo recibiendo perfusión analgésica.

El tipo de droga se elige en función de la necesidad de rapidez de instauración del bloqueo y de su duración.

Se usa habitualmente una dosis de 15 a 20 cc de **bupivacaína** (duracaína™) 0,5% isobárica inyectada en forma fraccionada y con una dosis previa de test con 3 cc de **lidocaína** (xilocaína™) con epinefrina 1/200000 para descartar una inyección intravascular o subaracnoidea inadvertida. También se puede usar 16 a 20 cc de **ropivacaína** (naropin™) al 0,75% isobárica o **levobupivacaína**; ambas presentan menor cardio-toxicidad que la bupivacaína. Las tres drogas tienen latencia larga de 10 a 15' pero duración prolongada.<sup>77,27,46,59,30,87,45,2,7</sup>

Otra opción es el uso de 16 a 20 cc de **lidocaína** (xilocaína™) 2% con epinefrina 1/200000 que tiene menor latencia 6 a 10' pero también menor duración y mayor bloqueo motor que las anteriores.

A todas las anteriores se puede añadir opioides liposolubles como **fentanilo** 50 a 75 ug (sublimaze™) que acorta la latencia y mejora la analgesia visceral.<sup>46,59,30,87,45</sup>

La **mepivacaína** 2% (mepigobbi™) se desaconseja en obstetricia debido a su prolongado metabolismo en el feto y el recién nacido.

El tipo de droga se elige en función de la necesidad de rapidez de instauración del bloqueo y de su duración.<sup>77,27,46,59,30,87,45,2,7</sup>

### Reacciones Adversas con Anestesia Regional:

- 1) Hipotensión arterial: es la más frecuente y el paciente la puede referir como: sensación de desmayo, náuseas y vómitos, disnea, dificultad para toser, hormigueo en miembros superiores. Su tratamiento es con DUL (desplazamiento uterino lateral) 15%, fluidos intravenosos y efedrina. <sup>77,27,46,59,30</sup>
- 2) Bradicardia: su tratamiento es corregir hipotensión y, si es necesario, usar atropina 0,5-1 mg EV.
- 3) Náuseas y vómitos: su tratamiento es corrigiendo hipotensión y, si es necesario, usar metoclopramida (reliveran™) 10 mg EV.
- 4) Infecciosas: absceso epidural, meningitis. Rarísimo debido a las medidas de asepsia adecuadas y al poder bacteriostático de los anestésicos locales.
- 5) Neurológicas: son raras y pueden ser por: neurotoxicidad de los anestésicos locales, neuropraxia de las agujas o de la posición quirúrgica, compresión por hematoma o absceso epidural (descompresión urgente en 8 h). La gran mayoría de las lesiones neurológicas que afectan al parto son de causa obstétrica y no anestésica. <sup>77,27,46,59,30</sup>
- 6) Cefaleas postpunción dural: cefalea que empeora con la bipedestación, generalmente frontal u occipital, acompañada o no de diplopía, fotofobia y acúfenos. Los factores de riesgo son: edad entre 20 y 30 años, sexo femenino, embarazadas pero el más importante es el tipo de aguja: hoy es rarísimo (< 0,5%) por las nuevas agujas finas punta lápiz (25-27 G). Terapéutica: reposo, hidratación, cafeína, analgésicos, parche hemático epidural. <sup>77,27,46,59,30</sup>
- 7) Alérgicas: en la actualidad excepcional por ser soluciones libres de conservantes que eran la principal causa (bisulfito, metilparabeno).
- 8) Toxicidad sistémica: por inyección intravascular accidental.

9) Bloqueo alto: por excesiva dosis intradural.

10) Opioides neuroaxiales: prurito (más frecuente), náuseas y vómitos, depresión respiratoria (rarísimo con opioides liposolubles).<sup>77,27,46,59,30,87,45</sup>

La ropivacaína es un anestésico local (AL) aminoamida de larga duración, recientemente introducido, con estructura y farmacodinamia similar a bupivacaína; siendo el primer anestésico local nuevo introducido en más de 25 años tratándose del único cuya presentación es en una solución de la forma pura del isómero S (-) enantiómero de hidrocloreto de ropivacaína, perteneciente al grupo de pipercoloxilidido estando emparentado químicamente con bupivacaína y mepivacaína.<sup>77,27,46,59,30,87,45,2</sup>

Se caracteriza por una acción dosis dependiente que le otorga mayor versatilidad en su uso clínico y una mayor independencia entre el bloqueo sensorial y el motor. Al tener la ropivacaína peridural menos potencia que la bupivacaína tiene implicancias en anestesia espinal. Al ser la ropivacaína de menor potencia permitiría un tiempo más corto de recuperación y un bloqueo motor de menor intensidad a nivel espinal. Estudios previos muestran que la bupivacaína espinal tiene una menor incidencia de quejas postoperatorias.<sup>27,46,59,30,87,45,2,7,79</sup>

Diferentes reportes los últimos años han descrito el uso de ropivacaína para anestesia espinal y ha sido aprobado por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) para su uso intratecal, como lo ha sido en otros países (Finlandia, Suecia, Suiza, Australia, Nueva Zelanda, México, Unión Europea, etc.).<sup>44,73,108,109,71,6</sup>

Dosis usadas en los estudios clínicos han oscilado de 8 a 22,5 mg y han reportado que ropivacaína es menos potente que bupivacaína de 1,4 a 2 veces.  
44,73,108,109,71,39,17,78,83

Santiago, RG y col. han demostrado que en 120 pacientes divididos en dos grupos, uno con bupivacaína al 0,5 % y otro de ropivacaína al 0,75% asociados a fentanilo para anestesia epidural en cesárea electiva, el primer anestésico local fue bien tolerado con una eficacia superior a la bupivacaína, menor latencia, mejor relajación muscular y relación costo-eficacia similar.<sup>98</sup>

Luego, en 2004, se comparó en 120 pacientes las dos drogas administradas por vía epidural en similares condiciones, concluyéndose que a igual nivel de bloqueo sensorial produjo una analgesia superior, menor bloqueo motor y mayor relajación muscular.<sup>99</sup>

Además, el uso de bupivacaína versus ropivacaína espinal en cesárea fue comparado en 80 pacientes bajo anestesia raquídea recibiendo un grupo 3 cc de ropivacaína isobárica 0,75% y el otro 3 cc de bupivacaína hiperbárica 0,5 % llegando a la conclusión que la ropivacaína intratecal no presentó efectos adversos de importancia con duración y altura de bloqueo aceptable, buena analgesia intra y postoperatoria, excelente relajación muscular, sin quejas postoperatorias y resultados favorables para el feto y neonato. La velocidad de instauración del bloqueo motor fue más rápida con bupivacaína pero la duración de los bloqueos sensitivo y motor fue superior con ropivacaína.<sup>97</sup>

Por último, el uso comparativo de ambas drogas a nivel espinal en 140 pacientes para cesárea recibiendo un grupo 22,5 mg de ropivacaína isobárica 0,75% y el otro 15 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5 %, realizado en 2007, determinó que se puede realizar una operación cesárea de calidad siendo el bloqueo comparable sin efectos adversos de importancia, feto y neonato sin repercusión en su evolución favorable, duración y altura del bloqueo satisfactorio con muy buena analgesia y relajación muscular.<sup>96</sup>

Pero la dosis óptima no está bien establecida en forma definitiva y eso incluye a la anestesia obstétrica donde los requerimientos anestésicos son menores.<sup>34</sup> Recordar las ventajas de la anestesia espinal sobre la epidural: 1) mayor éxito al poder confirmar la localización del espacio subaracnoideo ante la salida del líquido cefaloraquídeo (LCR); 2) uso de pequeñas dosis minimizando los riesgos de toxicidad y bloqueo total; 3) calidad anestésica superior en analgesia y relajación; 4) menor latencia; 5) reducción de la posibilidad de colapso circulatorio, convulsiones y pasaje de anestésico local hacia el feto. Sin embargo, también tiene desventajas: mayor hipotensión y bradicardia por el bloqueo simpático agudo y menor duración, lo cual no es favorable en cirugías prolongadas.<sup>77,27,59,30</sup>

El presente estudio pretende determinar si la ropivacaína isobárica 0,75% ofrece ventajas clínico-obstétricas y perinatológicas, comparándola con bupivacaína hiperbárica 0,5 %. Para ello se diseñó un estudio prospectivo, abierto, doble ciego y randomizado para valorar dosis-respuesta de ropivacaína y bupivacaína espinal en cesárea electiva, los efectos sobre la madre y el recién nacido (RN), la calidad como anestésico, las respuestas sistémicas e indeseables y la seguridad.



## **HIPÓTESIS:**

La ropivacaína puede ser el anestésico de elección para cesáreas frente a bupivacaína debido a que presenta menor toxicidad para la madre e hijo y efectos anestésicos equivalentes o mejores.

**Objetivo general:** Demostrar que el bloqueo subaracnoideo con ropivacaína tiene ventajas comparativas respecto al mismo procedimiento empleando bupivacaína desde la óptica de la anestesiología, obstetricia y perinatología.

La ropivacaína puede ser un reemplazo adecuado debido a su menor neuro y cardiotoxicidad y no aumento de la toxicidad con el embarazo.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Valorar clínicamente los efectos hemodinámicos y respiratorios en el per y postoperatorio inmediato.
2. Producir una valoración clínica de los efectos tóxicos sistémicos cardiovasculares y neurológicos en el per y postoperatorio inmediato.
3. Realizar una valoración clínica de los efectos sobre el feto y el recién nacido a través de los latidos cardíacos fetales (LCF) y del APGAR, respectivamente.
4. Cuantificar la incidencia de reacciones adversas potenciales.
5. Realizar una valoración clínica del grado y calidad del bloqueo sensitivo y motor en el per y postoperatorio inmediato.
6. Evaluar la calidad y eficacia de la anestesia (analgesia y relajación muscular).

# MATERIAL Y MÉTODO

Se siguieron los lineamientos de la declaración de Helsinki, Finlandia, de la Asociación Médica Mundial (1964); revisada y enmendada por la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

El protocolo del presente trabajo fue presentado y aprobado por el Comité de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (HUMN) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) lugar donde se realizó el presente estudio.

El trabajo consistió en comparar el bloqueo espinal con ropivacaína isobárica 0,75% vs. bupivacaína hiperbárica 0,5% dentro del contexto de anestesiología, obstetricia y perinatología, a fin de determinar los posibles beneficios para el binomio madre-feto y la morbilidad materno-fetal.

## **a. Población**

Se estudiaron 240 (doscientos cuarenta) pacientes randomizados a doble ciego ASA 1 y 2 divididos en dos grupos de 120 casos cada uno: Grupo A bupivacaína hiperbárica 0,5% y Grupo B ropivacaína isobárica 0,75%; en cirugías cesáreas electivas y de urgencia (no de emergencia) con gestaciones a término 37 a 42 semanas.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron de este trabajo a los siguientes pacientes:

1. En quiénes está contraindicado hacer el bloqueo tanto absoluto como relativo.
2. Menores de 15 años y mayores de 45 años;
3. Pacientes con intolerancia a las drogas y anestésicos locales (AL);
4. Pacientes tratados con opiáceos y/o otros depresores del SNC por vía sistémica ;
5. Pacientes con cualquier otra patología que impida la correcta valoración de sus efectos clínicos y de las reacciones adversas;
6. Gestantes pretérmino (menos de 37 semanas) o postérmino (más de 42 semanas) y con antecedentes de patologías fetales diagnosticadas, por ejemplo, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)).

Criterios de inclusión: Todos las pacientes sometidas a cirugía de cesárea electiva y de urgencia (no de emergencia) que no estuvieron englobadas dentro de los criterios de exclusión.

## **b. Metodología**

Estudio de investigación clínica estadístico-prospectivo, abierto a doble ciego; incorporación de pacientes al azar, realizada por una tercera persona que sorteó el método de anestesia.

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente con firma de testigo previa explicación de la técnica a implementar.

En todos los casos, las dosis utilizadas fueron:

Bupivacaína 0,5 % hiperbárica sin epinefrina: 3 ml.

Ropivacaína 0,75% isobárica sin epinefrina: 3 ml.

- **Requisitos preoperatorio**

A todas las pacientes incluidas en este estudio se les realizó una evaluación clínico-anestésica completa previa al acto operatorio y con prequirúrgico completo, según normas del HUMN. Ingresaron a quirófano sin medicación previa. Se valoraron los signos vitales (SV) maternos: frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) mediante monitoreo automático no invasivo, frecuencia respiratoria (FR), saturación de O<sub>2</sub> por pulsioximetría (Saturación parcial de O<sub>2</sub>) y monitoreo cardíaco intraoperatorio por cardioscopía; y los signos fetales a través de los latidos cardíacos fetales (LCF) pre y post-bloqueo espinal. Se abordó una vena del antebrazo con cánula 18 G para infusión de soluciones parenterales y vía accesible. Se prehidrató con 500 ml de solución fisiológica 0,85%.

- **Procedimiento anestésico**

A continuación se realizó el bloqueo espinal en posición decúbito lateral izquierdo con miembros inferiores y cabeza flexionados y con los fármacos establecidos previamente. La vía de acceso se abordó en el espacio L2-L3 ó L3-L4 previa asepsia y antisepsia de la zona y habón subcutáneo (SC) con lidocaína 2% sin epinefrina. Se procedió a realizar punción con aguja espinal nº 27 punta lápiz, previa colocación de introductor nº 20, orientando el orificio en dirección cefálica. Se empleó la técnica de la gota de LCR (método visual).

Se inyectó, previa aspiración de LCR, el anestésico local correspondiente inyectándolo en 30" valorando la paciente clínicamente a través de SV y el contacto verbal. Después se aspiró nuevamente LCR para confirmar la ubicación de la aguja en el espacio subaracnoideo, se reintrodujo el mandril (profilaxis de cefalea post-punción dural) y entonces se retiró la aguja. Luego del bloqueo se colocó a la paciente en decúbito dorsal con cuña en cadera derecha para desplazamiento uterino lateral (DUL) de 15° aproximadamente, para evitar el síndrome de hipotensión supina (síndrome aorto-cava).

- **Controles intraoperatorio**

Se controló la calidad y el nivel alcanzado del bloqueo (sensitivo y motor) y de los SV cada 5 minutos, los primeros 30 minutos, y luego cada 10 minutos hasta finalizar la cirugía. Posteriormente, se evaluaron cada 15' ambos tipos de bloqueos (sensitivo y motor) hasta llegar a L5 y Bromage 0, respectivamente, y en forma horaria los SV.

Se administró O<sub>2</sub> a bajo flujo (4 litros/minuto) con cánula nasal y ocitocina (EV) 10 UI en 3 minutos diluida lentamente post – alumbramiento; y a continuación, 20 UI en 500 ml de solución fisiológica en 20 minutos en goteo EV continuo. Al finalizar ésta, se realizó carga de diclofenac 75 mg en goteo EV continuo a pasar en 20 minutos.

Una eventual hipotensión se corrigió con carga hídrica de solución fisiológica y/o efedrina 5 a 10 mg EV por dosis titulable; ante la ocurrencia de bradicardia se administró atropina 0,5 a 1 mg EV.

En el caso de ansiedad en el paciente se utilizó midazolam 2 mg EV titulable. Ante la eventualidad de náuseas y vómitos, metoclopramida 10 mg EV una vez que la hipotensión se excluyó.

- **Controles postoperatorio**

Desde la salida del quirófano, y con la paciente en la sala de recuperación, se evaluaron los estados cardiovascular, neurológico, respiratorio y escala de Aldrete, con venoclisis, sonda vesical por 12 horas por indicación quirúrgica y colocación de faja abdominal.

Las pacientes se recuperaron en sala de recuperación con control de sus SV en forma horaria. Se realizó analgesia postoperatoria correspondiente.

### **c. Evaluación**

- **Generalidades**

Se evaluaron tiempos quirúrgicos y anestésicos, actividad ventilatoria, hemodinamia y estado neurológico en el intra y postoperatorio inmediato, hasta transcurridas las primeras 6 horas posteriores al momento de la realización del bloqueo en la madre.

- **Hemodinamia**

Se evaluó la hemodinamia de la paciente mediante: FC, TAS, TAD, TAM, saturación parcial de O<sub>2</sub>, diuresis y nivel de conciencia utilizándose cardioscopio, tensiómetro automático no invasivo, pulsioximetría y sonda vesical. Se consideró bradicardia al descenso de FC por debajo de 60 por minuto; hipotensión al descenso

de TAS a valores inferiores a 100 mmHg o al 30% de las cifras basales; y oliguria por debajo de 0,5 mL/Kg/h.

- **Respiratorio**

Se valoró el sistema respiratorio a través de FR, saturación parcial de O<sub>2</sub> y la presencia o no de disnea (parámetro subjetivo). Se consideró depresión respiratoria a la disminución de FR por debajo de 8 por minuto y saturación parcial de O<sub>2</sub> inferior a 94%.

Se instruyó al personal auxiliar de la sala en la valoración de la frecuencia y profundidad respiratoria, y se lo autorizó para actuar en el momento y hasta que avisara al médico anesthesiólogo. Esto se realizaría cuando la frecuencia respiratoria fuese inferior a 8 respiraciones por minuto.

- **Sistema Nervioso**

Se evaluó el estado neurológico usándose la Escala de Glasgow; el nivel de conciencia (lúcido – obnubilado – confuso – soporoso – coma) y la presencia de excitación psicomotriz (temblor, convulsiones).

- **Calidad y nivel del bloqueo**

Se evaluaron la calidad y el nivel alcanzado del bloqueo sensitivo y motor y los SV, como se comentó previamente en metodología.

El bloqueo motor se valoró a través de la escala de Bromage modificada hasta el retorno de la función motora normal, según la escala de 4 grados modificada: 0= sin bloqueo motor (bloqueo 0%); 1= imposibilidad de levantar las piernas extendidas con capacidad para mover las rodillas y los pies (bloqueo 33%); 2= incapacidad de

flexionar las rodillas siendo capaz de mover sólo los pies (bloqueo 66%); y 3= parálisis completa de miembros inferiores (bloqueo 100%). Se registró el mayor grado de bloqueo motor alcanzado por cada paciente durante el estudio. El nivel de bloqueo sensitivo se valoró a través de la aguja de punta roma del martillo neurológico (pinprick test) a cada lado en la línea hemiclavicular.

- **Tiempos de la cirugía**

Se determinó el tiempo de latencia, quirúrgico, analgésico y desde el comienzo de la cirugía hasta el nacimiento. Tiempo de latencia es el período desde la inyección hasta el comienzo de la cirugía, que es cuando llega el bloqueo hasta T7, y tiempo de analgesia es el período hasta que requiere el primer analgésico.

- **Evaluación fetal y del Recién Nacido**

El estado del feto se valoró a través de los LCF pre y post-bloqueo por Obstetricia mediante el estetoscopio de Pinard; y al Recién Nacido (RN) clínicamente y con Apgar al primer y quinto minuto por Servicio de Neonatología. Se registró en el RN: hora de nacimiento, sexo, calidad del llanto, edad, peso y si era a término y adecuado o no a la edad gestacional.

- **Calidad Anestésica**

La calidad de la anestesia se evaluó mediante la analgesia intraoperatoria y la relajación muscular. La analgesia fue referida por los pacientes cada 10' durante la cirugía: 0 = ninguna sensación en el sitio de incisión quirúrgica; 1 = sensación molesta pero sin dolor; 2 = sensación dolorosa con requerimientos analgésicos suplementarios (bolos de fentanilo 100 mcg EV); y 3 = sensación dolorosa moderada a severa que



necesita más de 100 mcg de fentanilo o anestesia general. La relajación muscular fue valorada por el cirujano en: 0 = insatisfactoria (tensión muscular inaceptable); 1 = satisfactoria (tensión muscular aceptable pero molesta); y 2 = excelente (tensión muscular no molesta).

Se consideró como altura de bloqueo insuficiente cuando no se alcanzaba T 7, y anestesia no exitosa cuando era necesario conversión a anestesia general.

#### ▪ **Reacciones adversas**

Se definió como efecto adverso a todo evento desfavorable no intencional (por ejemplo signos y síntomas) asociado con la administración de los fármacos en estudio (incluidos los 14 días siguientes), con otros fármacos o con la técnica. Se registró la presencia e incidencia de reacciones adversas a los fármacos y a la técnica (incluyendo cefaleas de punción dural, dolor de espalda y síntomas neurológicos transitorios o efectos neurotóxicos) durante el intraoperatorio y postoperatorio hasta los 14 días, en la madre, el feto y el RN.

#### **d) Análisis Estadístico**

Este análisis fue realizado usando SPSS software (versión 11.5). Los datos fueron comparados estadísticamente usando el T-Test de Student para muestras independientes o para muestras relacionadas dentro de un mismo grupo. Se controló la homogeneidad de las varianzas, luego de confirmar la distribución normal de los resultados en variables numéricas y continuas. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas en  $p < 0,05$ . Los resultados se expresaron en términos

de desviación estándar (DS) ó error estándar de la media (ES) o en porcentajes cuando correspondía.

# RESULTADOS

Hemos estudiado 240 pacientes, 120 por cada grupo. No se excluyó ningún sujeto. El número de fetos/neonatos que se analizaron fueron 122 para el grupo de bupivacaína y 123 para ropivacaína por la presencia de gemelares.

La distribución de cesáreas según programadas y urgencias y según gestación y paridad se observa en la Tabla I.

**Tabla I. Distribución de cesáreas**

	Bupivacaína (n=120)		Ropivacaína (n=120)		Totales (n=240)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Programadas	65	54,2	80	66,7	145	60,4
Urgencias	55	45,8	40	33,3	95	39,6
Primigesta	40	33,3	45	37,5	85	35,4
Secundigesta- Multigesta	80	66,7	75	62,5	155	64,6
Nulípara	42	35	42	35	84	35
Primípara	28	23,3	36	30	64	26,7
Secundípara- Multípara	50	41,7	42	35	92	38,3

Distribución de cesáreas según programadas y urgencias y según gestación y paridad.

Los datos referentes a distribución por riesgo, según la American Society of Anesthesiology (ASA), figuran en Tabla II.

**Tabla II. Distribución según ASA**

	<b>Bupivacaína (n=120)</b>		<b>Ropivacaína (n=120)</b>		<b>Totales (n=240)</b>	
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
I	92	76,67	98	81,67	190	79,17
II	28	23,33	22	18,33	50	20,83

Distribución por riesgo, según American Society of Anesthesiology (ASA).

No se observó diferencia en los valores estadísticos analizados por la patología previa en los pacientes, ya que la frecuencia fue muy baja respecto a la casuística (Tabla III).

**Tabla III. Patologías previas maternas**

	<b>Bupivacaína (n=120)</b>	<b>%</b>	<b>Ropivacaína (n=120)</b>	<b>%</b>
Alergia Iodo	0	0,00	1	0,83
Alergia Antibióticos	5	4,17	2	1,67
Diabetes	2	1,67	1	0,83
Tabaco	8	6,67	9	7,50
Preeclampsia leve	8	6,67	6	5,00
Preeclampsia grave	4	3,33	1	0,83
Hipotiroidismo	7	5,83	5	4,17
Gemelar	2	1,67	3	2,50
HIE	6	5,00	5	4,17
Asma	1	0,83	0	0,00
Arritmia (EV)	1	0,83	0	0,00
Obesidad	2	1,67	2	1,67
UM	0	0,00	1	0,83
Sat. p. O <sub>2</sub> < 94 %	1	0,83	0	0,00
Sínd. Antifosfolip.	0	0,00	1	0,83
Colestasis intrahep.	0	0,00	1	0,83
Rh (-)	1	0,83	0	0,00
LES	1	0,83	0	0,00

Evaluación de patologías previas maternas en número absolutos y porcentajes.  
HIE: hipertensión inducida del embarazo, EV: extrasístoles ventriculares  
UM: Utero bidelfo – Monorena congénita

La media y la desviación estándar de los datos antropométricos de cada grupo se pueden observar en la tabla IV, no hallándose diferencias significativas entre ambos.

**Tabla IV. Datos antropométricos**

Datos	Bupivacaína (n=120)		Ropivacaína (n=120)	
	Media	ES	Media	ES
Peso previo (Kg.)	61,1	± 1,4	63,0	± 1,2
Peso a término (Kg.)	74,4	± 1,5	77,0	± 1,4
Edad (años)	27,8	± 0,6	27,7	± 0,5
Altura (mt.)	1,60	± 0,01	1,62	± 0,01

Valoración de datos antropométricos según media y ± ES

No hubo diferencias significativas con respecto al tiempo quirúrgico y desde el comienzo de cirugía hasta el parto pero sí en los períodos anestesia-comienzo de cirugía llamado de latencia y analgesia (Tabla V).

**Tabla V. Tiempos (en minutos)**

Tiempos	Bupivacaína (n=120)		Ropivacaína (n=120)		Bupivacaína vs Ropivacaína
	Media	ES	Media	ES	p<
De latencia	5,08	± 0,2	6,09	± 0,4	0,025 (*)
Quirúrgico	57,79	± 1,3	58,34	± 1,2	0,759 (NS)
Analgesia	147,13	± 2,8	172,22	± 3,2	0,000 (***)
Comienzo de cirugía-parto	10,90	± 0,6	10,63	± 0,5	0,674(NS)

Tiempos de cirugía según media ± ES y con evaluación de p (test de Student).  
(n:120) \*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05. NS: No significativa

Tampoco se registraron diferencias significativas en los parámetros basales en relación con: TAS, TAD, TAM, DP, FC, FR y saturación parcial de O<sub>2</sub> (Tabla VI).

**Tabla VI. Parámetros hemodinámicos y respiratorios basales.**

<b>Datos</b>	<b>Bupivacaína (n=120)</b>		<b>Ropivacaína (n=120)</b>		<b>Bupivacaína vs Ropivacaína</b>
	<i>Media</i>	<i>ES</i>	<i>Media</i>	<i>ES</i>	<i>p &lt;</i>
<i>TAS (mmHg)</i>	134,43	± 1,69	133,9	± 1,53	0,819(NS)
<i>TAD (mmHg)</i>	78,43	± 1,22	78,5	± 1,09	0,980 (NS)
<i>TAM (mmHg)</i>	97,10	± 1,30	97,0	± 1,12	0,923 (NS)
<i>DP</i>	11674,68	± 251,26	11.780,9	± 280,55	0,778 (NS)
<i>FC (lpm)</i>	86,78	± 1,42	87,7	± 1,66	0,671 (NS)
<i>FR (rpm)</i>	21,47	± 0,35	21,8	± 0,39	0,555 (NS)
<i>Sp O<sub>2</sub> (%)</i>	97,46	± 0,13	97,2	± 0,12	0,109 (NS)

Comparación intergrupar en media, ± ES y valoración de p. lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; Sp O<sub>2</sub> (%): saturación parcial de oxígeno. NS: No significativa.

Por lo tanto, ambos grupos se pueden considerar como provenientes de una misma población, en relación a las características descriptas.

### **Efectos colaterales:**

**Tensión Arterial:** La hipotensión ocurrió más frecuentemente en el grupo bupivacaína que en el grupo ropivacaína en la etapa postbloqueo, pero sin llegar a ser significativa la diferencia. Se constataron en el primero 65 casos (54%) de hipotensión respondiendo todos a carga hídrica y efedrina EV titulable hasta dosis máxima de 35 mg con 2 casos de hipotensión tardía (40' y 50'); contra 58 (48%) casos en el segundo

que respondieron a las mismas medidas anteriores con dosis máxima de 30 mg con 2 casos de hipotensión tardía pero más precoces (30') (Tabla X).

En ambos grupos se produce un descenso significativo de la TAS, TAD, TAM y DP en la comparación intragrupal pre y postbloqueo pero sin diferencias en la comparación intergrupala (Tablas VII, VIII y IX).

**Frecuencia Cardíaca:** En el grupo bupivacaína se registró quince casos (12,5%) de bradicardia y en el otro siete (5,83%), coincidiendo diez y cinco casos, respectivamente, con episodios de hipotensión; y uno del grupo A llamativamente con hipertensión (150/90 mmHg). Se corrigieron con Atropina 0,25 a 1 mg EV y/o la elevación de TA cuando hubo hipotensión (Tabla X).

En ambos grupos no hubo diferencias significativas en la comparación intragrupal ni intergrupala (Tabla VII, VIII y IX), y una mayor incidencia de bradicardia en el grupo de bupivacaína (Tabla X).

**Escalofríos/Temblores:** No hubo episodios (0% en ambos grupos, p: NS) (Tabla X).

**Prurito:** No hubo episodios (0% en ambos grupos, p: NS) (Tabla X).

**Nauseas/Vómitos:** Se registraron en grupo bupivacaína 16 casos (13,3%) coincidentes con hipotensión que cedieron al corregirse la misma excepto un caso que se correlacionó con bradicardia (se empleó metoclopramida sólo en 2 casos). En el otro grupo hubo 6 casos (6,20%) coincidiendo cinco con hipotensión que cedieron al corregirse la misma excepto un caso que fue aislado (no se empleó metoclopramida). (Tabla X).

**Diuresis:** No se registraron casos de oliguria ni diferencias significativas entre ambos grupos (Tablas VII, VIII, IX y X).



**Retención urinaria:** No se pudo evaluar debido a que todas las pacientes egresaron de cirugía con catéteres urinarios colocados, siguiendo los protocolos de rutina para esta intervención (Tabla X).

**Ventilación:** No se registraron casos de depresión respiratoria (Tabla X). Pero si se observó en la comparación intragrupal en ambos grupos un mejoramiento de la saturación parcial de O<sub>2</sub> (Sp O<sub>2</sub> (%)) y un descenso en la FR en forma significativa durante el postbloqueo (Tablas VII y VIII).

En cuanto a la comparación intergrupala postbloqueo no fue significativa la diferencia de saturación parcial de O<sub>2</sub> a favor del grupo ropivacaína y no hubo cambios en la FR (Tabla IX).

**Disnea:** Se observaron 7 casos (5,8%) de disnea en el grupo bupivacaína y 3 en el grupo B (2,5%) coincidiendo 5 y 3, respectivamente, con hipotensión que respondieron a O<sub>2</sub> y corrección de hipotensión.

**Nivel de conciencia:** Pacientes vigiles, lúcidas, orientadas y alertas sin depresión de la conciencia (Tabla X).

**Tabla VII. Parámetros hemodinámicos y respiratorios.**

Datos	Bupivacaína basal (n=120)		Bupivacaína postbloqueo (n=120)		p <
	Media	ES	Media	ES	
TAS (mmHg)	134,43	± 1,69	119,82	± 1,41	0,000 (***)
TAD (mmHg)	78,43	± 1,22	66,00	± 1,07	0,000 (***)
TAM (mmHg)	97,10	± 1,30	83,94	± 1,07	0,000 (***)
DP	11674,68	± 250,21	10.009,13	± 214,44	0,000 (***)
FC (lpm)	86,78	± 1,42	83,57	±1,56	0,0655 (NS)
FR (rpm)	21,47	± 0,35	20,17	± 0,27	0,0019 (*)
Sp O <sub>2</sub> (%)	97,46	± 0,13	98,87	± 0,11	0,0000 (***)
Diuresis (ml)			245,04	± 15,94	

Comparación intragrupal grupo bupivacaína en media, ± ES y valoración de p.

lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; mL: mililitros

(n:120) \*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05. NS: No significativa

**Tabla VIII. Parámetros hemodinámicos y respiratorios.**

Datos	Ropivacaína basal (n=120)		Ropivacaína postbloqueo (n=120)		p <
	Media	ES	Media	ES	
TAS (mmHg)	133,9	± 1,53	118,9	± 1,47	0,0000 (***)
TAD (mmHg)	78,5	± 1,09	66,0	± 1,01	0,0000 (***)
TAM (mmHg)	97,0	± 1,12	83,6	± 1,09	0,0000 (***)
DP	11.780,9	± 279,38	10.138,5	± 214,75	0,0000 (***)
FC (lpm)	87,7	± 1,66	85,1	± 1,35	0,1167 (NS)
FR (rpm)	21,8	± 0,39	20,6	± 0,32	0,0095 (**)
Sp O <sub>2</sub> (%)	97,2	± 0,12	99,0	± 0,08	0,0000 (***)
Diuresis (ml)			268,7	± 15,08	

Comparación intragrupal grupo ropivacaína en media, ± ES y valoración de p.  
(n:120) \*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05. NS: No significativa

**Tabla IX. Parámetros hemodinámicos y respiratorios postbloqueo .**

Datos	Bupivacaína (n=120)		Ropivacaína (n=120)		Bupivacaína vs Ropivacaína
	Media	ES	Media	ES	p <
TAS (mmHg)	119,82	± 1,41	118,9	± 1,47	0,660 (NS)
TAD (mmHg)	66,00	± 1,07	66,0	± 1,01	0,982 (NS)
TAM (mmHg)	83,94	± 1,08	83,6	± 1,09	0,804 (NS)
DP	10.009,13	± 215,33	10.138,5	± 215,33	0,672 (NS)
FC (lpm)	83,57	±1,56	85,1	± 1,35	0,448 (NS)
FR (rpm)	20,17	± 0,27	20,6	± 0,32	0,312(NS)
Sp O <sub>2</sub> (%)	98,87	± 0,11	99,0	± 0,08	0,365 (NS)
Diuresis (ml)	245,04	± 15,94	268,7	± 15,14	0,285 (NS)

Comparación intergrupal en media, ± ES y valoración de p. NS: No significativa

**Tabla X. Efectos Colaterales**

	<b>Bupivacaína (n=120)</b>	<b>Ropivacaína (n=120)</b>
Hipotensión (IO)	54 % (n=65)	48% (n=58)
Bradicardia (IO)	12,5 % (n=15)	5,83 % (n=7)
Escalofríos / Temblores (IO)	0%	0%
Prurito (IO y/o PO)	0%	0%
Náuseas y Vómitos (IO)	13,3 % (n=16)	6,20 % (n=6)
Oliguria	0%	0%
Depresión Respiratoria	0%	0%
Disnea	5,8 % (n=7)	2,5 % (n=3)
Depresión de conciencia	0%	0%

Porcentaje de efectos colaterales en período intraoperatorio (IO) y/o postoperatorio (PO). Pte: paciente.

No se registraron casos de toxicidad neurológica ni cardiovascular.

En cuanto a la relajación muscular (bloqueo motor intraoperatorio) fue para ambos grupos de satisfactoria a excelente, registrándose un solo caso insatisfactorio en el grupo A según la evaluación de los cirujanos (Tabla XIII).

En cuanto a analgesia intraoperatoria (evaluada por paciente) no se necesitó en ninguno de los dos grupos del uso de drogas hipnóticas ni de conversión a anestesia general pero si del uso de fentanilo suplementario en un escaso porcentaje de pacientes durante el acto quirúrgico sin diferencias significativas. Hubo 2 casos en el grupo B con analgesia 3 donde se objetivó concentración del anestésico en MMII y nivel hasta T6. Esto hace referencia a la buena calidad del

bloqueo anestésico, por lo que no hubo casos excluidos por bloqueo fallido, con 100% de anestesia exitosa y con un nivel de bloqueo suficiente en ambos grupos (Tabla XIII).

La altura máxima de bloqueo alcanzado y el tiempo hasta T4 y nivel máximo de bloqueo fueron similares en ambos grupos; no así en cuanto a los tiempos de comienzo de los Bromage 1, 2 y 3 y del bloqueo sensitivo hasta nivel de T7 (latencia) que fue significativamente más rápido con bupivacaína (Tabla XIII; Figura 1 y 3).

Los tiempos de recuperación de los bloqueos sensitivo y motor fueron más rápidos con bupivacaína siendo la duración de dichos bloqueos mayores con ropivacaína pero sin significancia estadística. Lo cual coincide con un tiempo significativamente más prolongado para el primer requerimiento analgésico en este grupo (Tabla V y XIII; Figura 2 y 4).

En cuanto al feto la diferencia no fue significativa entre ambos grupos para los latidos cardíacos fetales (LCF) tanto previo como posterior al bloqueo ni tampoco en la comparación intragrupal (Tabla XI y XII).

En el neonato, los puntajes Apgar al minuto y a los cinco minutos, edad y peso fueron similares para ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa; como así también en cuanto adecuado o no a edad gestacional, sexo y llanto. (Tabla XI).

**Tabla XI: Datos Fetales y Neonatales**

	<b>Bupivacaína (n=120)</b>	<b>Ropivacaína (n=120)</b>	<b>p &lt;</b>
LCF previo al bloqueo	140,4 ± 0,8	140,2± 0,9	0,870 (NS)
LCF posterior al bloqueo	137,6 ± 1,7	139,6 ± 0,9	0,297 (NS)
Apgar 1minuto	7,7 ± 0,1	7,8 ± 0,1	0,598 (NS)
Apgar 5minuto	8,8 ± 0,0	8,8 ± 0,0	0,946 (NS)
Peso (kg)	3,2 ± 0,0	3,3 ± 0,0	0,155 (NS)
Edad (semanas)	38,7 ± 0,1	38,6 ± 0,1	0,424 (NS)
RNT / PEG	5,8%	5,8%	NS
RNT / AEG	85%	69,2%	NS
RNT / GEG	9,2%	25%	NS
Sexo masculino	44,2%	49,2%	NS
Sexo femenino	55,8%	50,8%	NS
Llanto bueno	91,7%	95,8%	
Llanto regular	2,5%	4,2%	
Ausencia de llanto	5,8%	0 %	

Datos fetales y neonatales representados en media; ± DS o en porcentajes.

RNT: recién nacido a término; AEG: adecuado para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional; LCF: latidos cardíacos fetales. NS: No significativa

**Tabla XII Datos de latidos cardíacos fetales intragrupal**

	<b>Bupivacaína (n=120)</b>		<b>Ropivacaína (n=120)</b>	
	<i>Media</i>	<i>ES</i>	<i>Media</i>	<i>ES</i>
LCF previo al bloqueo	140,4	± 0,8	140,2	± 0,9
LCF post - bloqueo	137,6	±1,7	139,6	± 0,9
<i>P &lt;</i>	0,4361 (NS)		0,3839 (NS)	

Datos fetales representados en media, ± ES y valoración de p.



**Tabla XIII. Datos generales.**

<b>Datos Generales</b>	<b>Bupivacaína (n=120)</b>	<b>Ropivacaína (n=120)</b>	<b>p</b>
Anestesia exitosa	120 pte (100 %)	120 pte (100 %)	NS
Altura de bloqueo insuficiente	0 pte (0 %)	0 pte (0 %)	NS
Ef. Neurotóxicos - Cefaleas - Dolor espalda	0 pte (0 %)	0 pte (0 %)	NS
Máxima altura de bloqueo (pinprick)	2,5 ± 0,11 (T7 to T1)	2,8 ± 0,13 (T7 to T1)	NS
<b>Tiempo de comienzo (min)</b>			
Hasta T7 (pinprick)	5.0 ± 0,18	6,1 ± 0,42	0,019 (*)
Hasta T4 (pinprick)	8,5 ± 0,40	9,8 ± 0,62	0,083 (NS)
Hasta máxima altura de bloqueo (pinprick)	12,8 ± 0,46	14,3 ± 0,57	0,057 (NS)
Hasta Bromage 1	2,4 ± 0,11	3,0 ± 0,18	0,006 (**)
Hasta Bromage 2	4,5 ± 0,17	5,6 ± 0,30	0.001 (**)
Hasta Bromage 3	8,3 ± 0,48	11,0 ± 0,58	0.001 (**)
<b>Tiempo de recuperación (min)</b>			
Hasta L1 (pinprick)	150,5 ± 3,37	156,5 ± 3,21	0,198 (NS)
Hasta L5 (pinprick)	184,8 ± 3,66	189,2 ± 3,49	0,385 (NS)
Hasta Bromage 2	125,5 ± 3,12	128,9 ± 3,17	0,456 (NS)
Hasta Bromage 1	148,3 ± 3,08	152,5 ± 3,37	0,365 (NS)
Hasta Bromage 0	170,5 ± 3,05	172,8 ± 3,40	0,631 (NS)
<b>Bloqueo Motor Máximo</b>			
MB 1	0 %	0 %	NS
MB 2	1,66 %	2,5 %	0,653 (NS)
MB 3	98,33 %	97,5 %	0,653 (NS)
Duración de bloqueo motor (min)= Br 0	170,5 (±3,05)	172,8 (±3,40)	NS
<b>Bloqueo motor</b>			
Excelente (2)	95,00 %	91,7 %	NS
Satisfactoria (1)	4,16 %	7,50 %	NS
Insatisfactoria (0)	0,83 %	0 %	NS
<b>Analgesia Intraoperatoria</b>			
0 nada	90 %	85,83 %	NS
1 molestia	6,66 %	3,33 %	NS
2 dolor	3,33 %	9,17 %	NS
3 dolor severo	0 %	1,67 %	NS

Tabla de representación global de datos y visualización comparativa expresada en media ± ES ó porcentaje con evaluación de significación. (n:120) \*\* p < 0,01 \* p < 0,05. NS: No significativa.

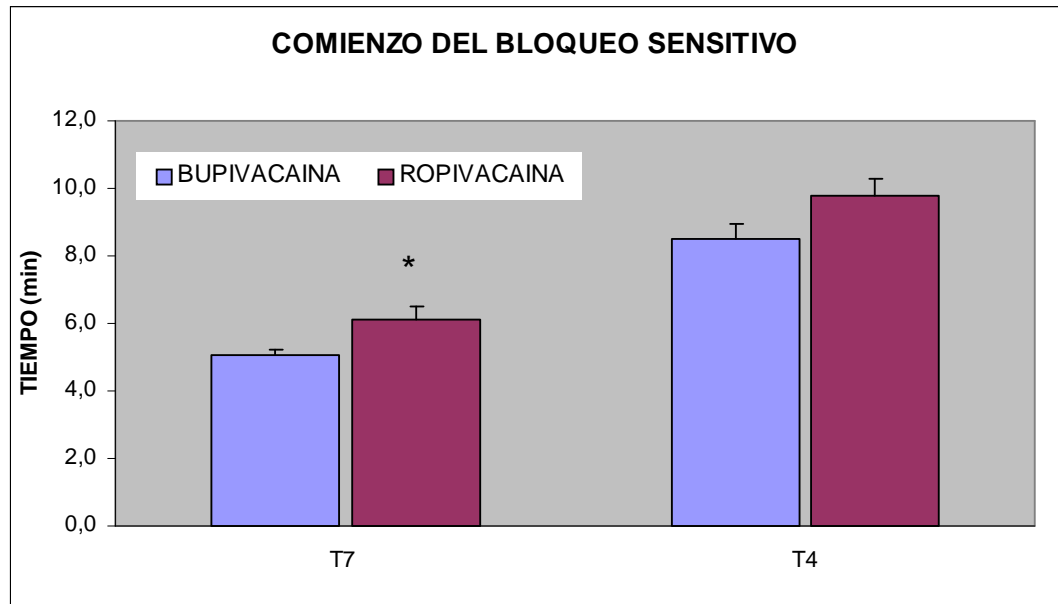


Fig. 1: Tiempos de comienzo del bloqueo sensitivo en pacientes tratados con bupivacaína y ropivacaína hasta nivel de T4 y T7 (latencia). Media  $\pm$  ES (n:120) \*\*\* p < 0,001 \*\*p < 0,01 \* p < 0,05 - Fuente propia.

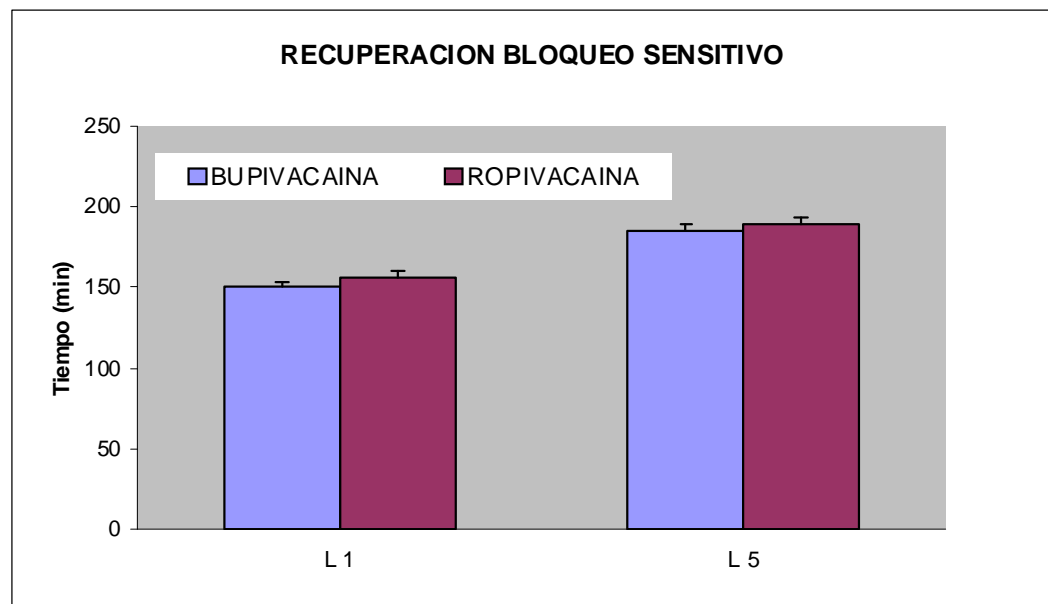


Fig. 2: Tiempos de recuperación del bloqueo sensitivo en pacientes tratados con bupivacaína y ropivacaína hasta nivel de L1 y L5. Media  $\pm$  ES (n:120) \*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05 - Fuente propia

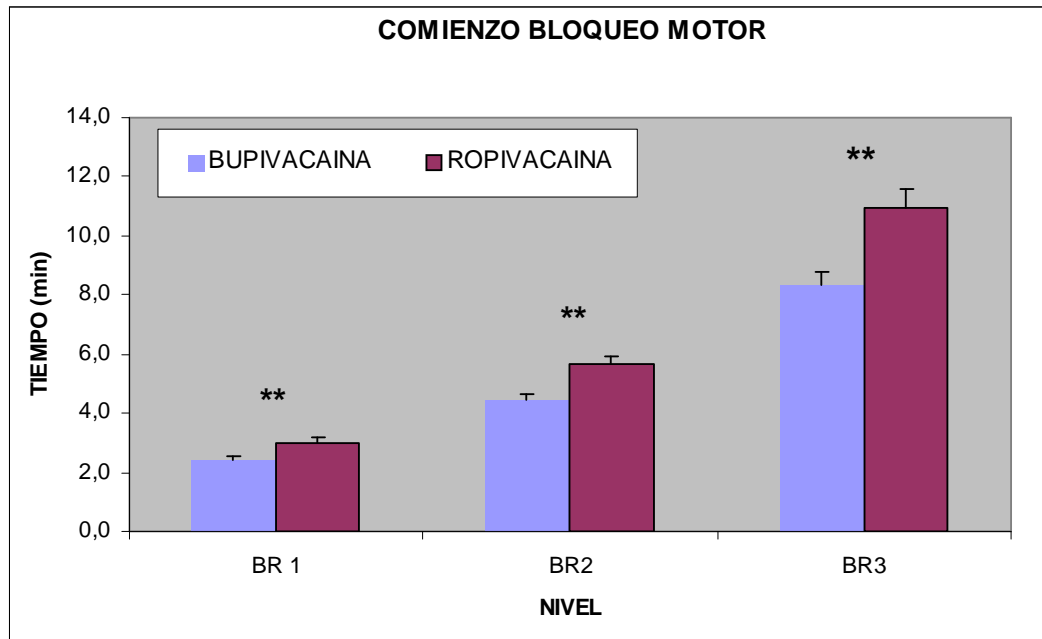


Fig. 3: Tiempos de comienzo del bloqueo motor en pacientes tratados con bupivacaína y ropivacaína hasta los niveles de Bromage 1, 2 y 3. Media  $\pm$  ES. (n:120) \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  - Fuente propia

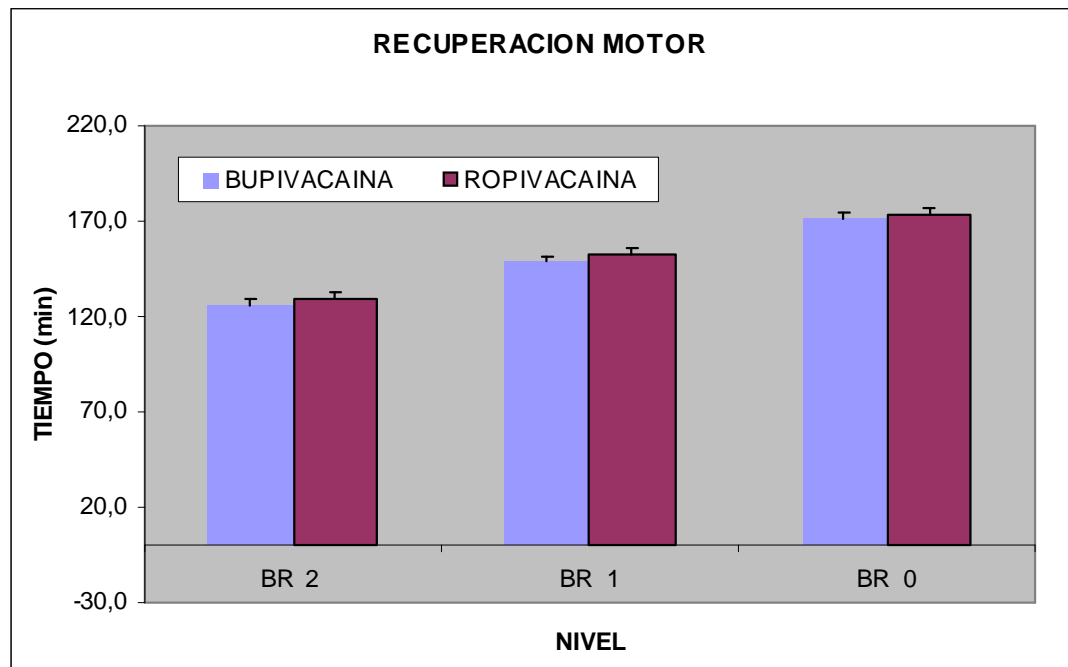


Fig. 4: Tiempos de recuperación del bloqueo motor en pacientes tratados con bupivacaína y ropivacaína hasta niveles Bromage 0, 1 y 2. Media  $\pm$  ES. (n:120) \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  - Fuente propia

# DISCUSIÓN

La mujer embarazada constituye un tipo de paciente único y particular en cuanto a su atención anestesiológica se refiere. En primer lugar, generalmente se trata de pacientes jóvenes y sanas que no cursan una enfermedad sino que atraviesan un proceso fisiológico para el cual en muchas ocasiones se requiere la intervención del anestesiólogo.<sup>87</sup> En segundo lugar, su fisiología ha sufrido tantos cambios adaptativos que el embarazo es considerado como el único estado fisiológico en el cual la mayoría de los parámetros son anormales. Tercero y, por último, además de todas las situaciones patológicas que las embarazadas comparten con el resto de la población no obstétrica, ellas tienen enfermedades propias y exclusivas como la preeclampsia.<sup>45</sup> Por estos motivos, es evidente que ante la paciente embarazada el anestesiólogo deberá adaptar su técnica.

El origen de la anestesia obstétrica está estrechamente ligado a la anestesia general (éter y cloroformo), pero la aparición de los anestésicos locales y el desarrollo tecnológico de la anestesia regional central han determinado que esta última sea actualmente la técnica de elección en obstetricia.<sup>77,27,46,59,87</sup>

Es escasa la bibliografía mundial sobre evaluación de la ropivacaína intratecal en comparación con la ampliamente difundida bupivacaína intratecal en cesáreas. El propósito de nuestro trabajo fue valorar la eficacia y seguridad de ropivacaína en anestesia intratecal en cesáreas. Hay que recordar que los datos de la bibliografía sobre pacientes no obstétricas no pueden ser extrapolados directamente a las obstétricas, debido a las menores dosis requeridas<sup>96,34</sup>.

La inspiración para la búsqueda de nuevos anestésicos de larga duración surgió en la década de 1970 con reportes de paros cardíacos con bupivacaína o

etidocaína debido a su desproporcionada mayor cardiotoxicidad que aquellos anestésicos de corta duración. Ello condujo a la búsqueda de nuevas alternativas que arribaron en la forma de ropivacaína y levobupivacaína. Recordemos que ropivacaína es un anestésico local amida perteneciente al grupo pipercoloxilido siendo de estructura similar a bupivacaína pero ésta se presenta en forma racémica (contiene ambos enantiómeros R y S) mientras la formulación de ropivacaína contiene sólo el S-enantiómero.<sup>87,45,24,55,18</sup>

Más de 500 publicaciones hasta la fecha avalan su seguridad y tolerabilidad a nivel sistémico y regional. El último anestésico local de larga duración sumado el arsenal terapéutico es la levobupivacaína desarrollado sobre la base de los descubrimientos de la cardiotoxicidad enantiómero-selectiva. Esta tendría un perfil de toxicidad entre bupivacaína y ropivacaína. Los efectos cronotrópicos negativos de la bupivacaína si muestra diferencias entre sus isómeros, no así para la ropivacaína; y en el efecto inotrópico negativo ninguno de los dos mostró diferencias en estereoselectividad pero ropivacaína tuvo menores efectos cardiodepresores debido al reemplazo del grupo terminal butyl por el propyl.<sup>87,24,72</sup>

La ropivacaína farmacocinéticamente se comporta como base, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 94%, predominantemente  $\alpha$ 1-ácido glicoproteína. El volumen de distribución es de 42 L; pero la distribución final de droga libre corresponde a 742 L. El clearance medio es de 0,5 L/h y el  $T_{1/2}$  es de 1,85 h siendo considerablemente menor que la bupivacaína de 3,5 h; por ende la acumulación de droga es menor para ropivacaína en infusión.<sup>87,72,101</sup> El metabolismo de anestésicos locales amidas es predominantemente por citocromo P 450 (CYP) microsomal hepático, y sólo 1% de la droga siendo excretada sin cambios en la orina. El metabolito urinario principal es 3-OH-ropivacaína, aunque 2-OH-metil-ropivacaína,

4-OH-ropivacaína, 2',6'-pipecoloxilidido y 3-hidroxi-2',6'- pipecoloxilidido puede también ser detectado en orina. El uso concomitante de inhibidores CYP (ej.: combinación de fluvoxamina con eritromicina) incrementa el tiempo de vida media, clearance plasmático y clearance renal de ropivacaína.<sup>72,101,26,95</sup>

La mayoría de los anestésicos locales son bases débiles y, por lo tanto, dispensados en solución ácida para facilitar solubilidad y depósito. Cuando se eleva el pH de la solución hay una mayor proporción de la forma liposoluble, no ionizada llevando a un mayor pasaje a través de las membranas celulares y llegada al sitio de acción y acelerando el comienzo del bloqueo. En contraste, la alcalinidad excesiva puede resultar en una marcada precipitación y descenso de la biodisponibilidad del anestésico local. La constante de disociación (pKa) de ropivacaína es similar a aquella de bupivacaína que es de 8,1. La alcalinización óptima sería una proporción de 0,1 ml de bicarbonato a 20 ml de ropivacaína siendo preparada inmediatamente antes de la administración epidural.<sup>95,94</sup>

La ropivacaína se comporta como otros anestésicos locales, como amidas que muestran una disminución de la capacidad de coagulación en una forma concentración dependiente por inhibir la función plaquetaria y favorecer la fibrinólisis.

33-34

La dosis requerida para producir un efecto específico en 50% de los pacientes es denominado ED<sub>50</sub>. En estudios dosis respuesta, las medicaciones pueden diferir en potencia representado por diferentes valores de ED<sub>50</sub> pero tener todavía similar eficacia en dosis más altas. A los fines clínicos la potencia de una droga hace poca diferencia, tanto como la ED<sub>50</sub> puede ser administrada conveniente y seguramente con un mínimo de efectos colaterales. Los estudios animales mostraron que la ropivacaína es levemente menos potente que la bupivacaína pero estudios humanos

no mostraron resultados consistentes. La potencia terapéutica de la ropivacaína apareció más variable que aquella de bupivacaína dependiendo del sitio del nervio bloqueado. Por ejemplo, en estudios de analgesia y anestesia epidural sobre la dosis efectiva mediana para mujeres en trabajo de parto sugieren que la ropivacaína es 40% menos potente que bupivacaína. Esta diferencia no fue confirmada en estudios obstétricos direccionados en alcanzar un adecuado alivio del dolor en parturientas o en estudios clínicos comparando estas dos drogas para anestesia quirúrgica. En bloqueo de nervios periféricos, por evidencia experimental y clínica, sugiere que la ropivacaína es equipotente a bupivacaína. En conclusión, las comparaciones de potencia terapéutica no deberían ser generalizadas sin considerar el sitio de inyección (ej.: bloqueo nervioso central vs periférico).

En base a estos antecedentes sobre estos anestésicos, enfocamos un estudio tendiente a comparar una droga de aparición reciente (ropivacaína) con otra que lleva un largo uso en el ámbito de la salud como es bupivacaína.

De las Tablas I a IV se comprueba la homogeneidad de los datos sobre distribución de cesáreas según urgencias, gestas, paridad, riesgos, patologías maternas previas y datos antropométricos ponen en evidencia que no fueron variables que influenciaran los resultados hallados

En términos de seguridad, tanto el grupo de ropivacaína como el de bupivacaína, proveyeron alto grado de estabilidad hemodinámica y respiratoria con una baja incidencia de hipotensión y bradicardia, las que fueron corregidas con volumen y tratamiento farmacológico adecuado. Tampoco presentaron signos de toxicidad cardiovascular.

En ambos grupos se produce un descenso significativo de la TAS, TAD, TAM y DP en la comparación intragrupal pre y postbloqueo pero sin diferencias en la comparación intergrupala (Tabla VII, VIII y IX).

La bupivacaína hiperbárica (15mg) produjo un descenso significativo en los valores de tensión arterial post-bloqueo (TAS, TAD, TAM, DP) a los 30 minutos y la SpO<sub>2</sub> mejoró significativamente con la administración de O<sub>2</sub> a un flujo de 4 L/min ( $p < 0.0002$ ) (ver tabla VII). Iguales características presentó el grupo de la ropivacaína, (ver tabla VIII). En ambos grupos se observó una mejoría post-bloqueo de SpO<sub>2</sub> con descenso de FR atribuible a la administración de O<sub>2</sub>, al descenso del stress psicológico y al parto (por la eliminación del factor mecánico restrictivo respiratorio del útero gestante) y no al agente utilizado<sup>24,55,18,72,101,26,95,94,61</sup>

En la comparación intergrupala basal no se puede demostrar diferencias hemodinámicas ni respiratorias significativas; ni tampoco en la comparación posbloqueo.<sup>44,73,71,39,17,78,83</sup> (Tablas VI y IX).

En nuestro trabajo, el tiempo de latencia, es decir, el tiempo transcurrido entre la realización de la anestesia y su llegada a T7 (el nivel mínimo requerido para iniciar la operación cesárea), el tiempo en llegar a T4 (el nivel óptimo para operación cesárea) y el máximo nivel alcanzado, se alcanzó mas rápido con la bupivacaína hiperbárica que con la ropivacaína isobárica en un valor estadísticamente significativo sólo para T7, lo cuál puede ser atribuido a la mayor potencia de la droga. Chan-Jong Ch et al. publicaron que 18 mg de ropivacaína fueron más potentes a nivel sensorial máximo alcanzado que 12 mg de bupivacaína, ambas en condiciones hiperbáricas<sup>24</sup>. Pero en otros trabajos, la bupivacaína isobárica (10mg) tuvo mayor diseminación cefálica que 15 mg de ropivacaína isobárica (2/3)<sup>55</sup>. Probablemente el bloqueo espinal con ropivacaína se relacionaría más con la dosis y el grado de bloqueo motor



y no con el nivel máximo sensorial alcanzado<sup>18,72,101,26,95,61</sup>. Por ende, se deduciría que la ropivacaína es menos potente que la bupivacaína, aunque esta diferencia es mínima a igual baricidad.

En nuestro trabajo, si bien la ropivacaína isobárica al 0,75% utilizada tuvo mayor tiempo de latencia, llegando a ser estadísticamente significativo, permitió iniciar la operación en tiempo y forma.

No hubo diferencias en cuanto a la altura máxima del bloqueo alcanzado ni en el tiempo necesario para lograrlo, siendo no significativamente más rápido con bupivacaína, explicado por las diferencias de baricidad.

Observamos un tiempo de comienzo del bloqueo motor significativamente más rápido en los tres Bromage con bupivacaína, coincidiendo con aquellos trabajos que establecieron una mayor potencia de esta droga<sup>44,73,71,39,17,78,83</sup>. Sin embargo, la duración del bloqueo sensorial y motor, evaluado como tiempo de regresión a L1 y L5 y B2, B1y B0, fue mayor en el grupo de la ropivacaína al 0.75% pero sin llegar a ser estadísticamente significativos, que se explicaría por la mayor dispersión al ser isobárica y por la mayor dosis<sup>72,60</sup> (Tabla XIII). Esto es coincidente con un estudio de 40 pacientes sometidos a cirugía ortopédica menor, quienes recibieron 3 mL de ropivacaína intratecal 0,5% o 0,75%, observándose que la mayor dosis estaba asociada con una duración prolongada de la analgesia y mayor grado de bloqueo motor. Además, solamente el 32% y el 50% de los pacientes, respectivamente, alcanzaron un bloqueo sensorial de al menos T10.<sup>108</sup> Esto contrasta con nuestro trabajo y otro<sup>101</sup>, en los que virtualmente todos los pacientes alcanzaron un bloqueo sensorial adecuado. La variación en la extensión del bloqueo sensorial puede ser atribuida al uso de una solución isobárica. En otros estudios no hubo diferencias en la duración del bloqueo motor y sensorial cuando se comparó bupivacaína isobárica con

ropivacaína isobárica (2/3), 10 y 15 mg respectivamente<sup>55,94</sup>. Y el bloqueo sensorial y motor fue más corto con la ropivacaína hiperbárica 18 mg (1,5/1) cuando se comparó con bupivacaína hiperbárica 12 mg para operación cesárea<sup>24</sup>.

Algunos anestésicos locales como tetracaína y etidocaína producen un profundo bloqueo motor, en comparación a otros que ocasionan un bloqueo diferencial selectivo sobre las fibras nociceptivas (A $\delta$  y C) principalmente por ropivacaína; siendo la bupivacaína intermedia entre las primeras y las últimas. No se ha dilucidado exactamente el mecanismo exacto del bloqueo diferencial a nivel neurofisiológico pero se postula que presentarían diferentes propiedades fisicoquímicas y frecuencia-dependiente. La ropivacaína es menos liposoluble que la bupivacaína y, por lo tanto, menos probable que penetre las grandes fibras nerviosas motoras mielinizadas y produce un bloqueo de los canales de sodio tetrodo-toxina resistente responsables en la nocicepción.<sup>101,26,95,94,61</sup>

Nuestros hallazgos son coincidentes con otro estudio de comparación de dosis crecientes (10, 15, 20, 25 mg)<sup>18,61</sup> de ropivacaína, en el que se comprobó que la mayor dosis se correlacionaba con un mayor tiempo de regresión en el bloqueo sensorial y motor. En el trabajo de Kim, S.K. et al. sobre "Ropivacaína espinal para cesárea: hallando una dosis" se concluye que la ED 50 (dosis eficaz 50) y la estimada ED 95 fueron 16,7 y 26,8 mg, respectivamente, y que constituye un agente adecuado para anestesia espinal para parto cesárea.<sup>61</sup>

A la vez, hubo mayor tiempo de analgesia post-operatoria en el grupo de la ropivacaína (172,22 min.) que en el grupo de la bupivacaína (147,13 min.) con valores significativos de  $p < 0.000$  (Tabla V). Esto sería coincidente con la mayor duración del bloqueo motor y sensorial sin ser significativos y no fue influido por la duración del acto quirúrgico ni el tiempo cirugía-parto. Por ende, la ropivacaína sería útil en la

práctica del manejo del dolor, particularmente para operaciones ambulatorias, con analgesia sin ocasionar la ablación total de todos los impulsos aferentes.<sup>61</sup>

Según trabajos anteriores, con ropivacaína 0.5% hiperbárica (18 mg) fue necesario administrar más precozmente analgesia postoperatoria que con bupivacaína hiperbárica 0.5% (12mg) en valores significativos.<sup>24</sup> El requerimiento analgésico postoperatorio fue similar al comparar ropivacaína isobárica con ropivacaína hiperbárica (en ambos casos 25 mg).<sup>60</sup>

La densidad del LCR es de 1,003 que es de gran importancia debido a que es el principal factor que rige la distribución de los agentes inyectados en el espacio subaracnoideo. La densidad está íntimamente correlacionado con la baricidad del anestésico local que es la relación entre la densidad de una sustancia y del LCR, a 37° C. Recordar que aquí trabajamos con dos agentes de diferente baricidad: ropivacaína isobárica (densidad similar al LCR) y bupivacaína hiperbárica (más densos que el LCR).<sup>30,87,45,74,112,113,48</sup> En base a esto, la explicación de lo anteriormente descrito sería que la ropivacaína utilizada en condición isobárica produciría una mayor diseminación cefálica de dicho anestésico, demostrando que la baricidad juega un rol importante en la duración del bloqueo en general, como así también la dosis utilizada, ya que a mayor dosis es mayor la potencia del anestésico. La ropivacaína isobárica, debido a la curvatura lumbar, tiende a concentrarse en segmentos lumbares inferiores, al no tener diseminación inducida por gravedad, siendo así más prolongado el bloqueo y en la necesidad de analgesia postoperatoria.<sup>74,112</sup>

Las características (latencia, extensión y regresión) del bloqueo producido por la inyección intratecal de cualquier solución son el resultado de una interacción entre la individualidad del paciente y tres componentes separados de la solución: las

propiedades farmacológicas del fármaco usado, la cantidad inyectada (volumen, concentración y su producto: dosis) y las propiedades físicas (densidad relativa de la solución administrada en el LCR). Por esto, hay dos procesos involucrados en la anestesia espinal: la solución debe extenderse en el LCR y difundir hacia las raíces nerviosas para luego regresar de las mismas.<sup>112,113,48,57,32,31,67,88,63,37,12</sup> En el estudio de Whiteside, J. B. se confirma, como se describe en la bibliografía general, que es beneficiosa la adición de glucosa a las soluciones para inyección intratecal, habiéndolo sido también en nuestro trabajo en el caso de bupivacaína hiperbárica.<sup>77,27,59,30,112,67,37</sup> Además, se debe tener presente el volumen del LCR. El volumen total es 130 a 140 mL y el alojado en el espacio subaracnoideo tiene una gran variación interindividual: 49,9 +/- 12,1 mL (amplitud de 38 hasta 80 mL) determinado por resonancia magnética nuclear (RMN). El mismo disminuía notablemente con compresión abdominal como obesidad y embarazo.<sup>30,87,112,67</sup>

Otro factor de importancia en la extensión del bloqueo espinal es la anatomía del espacio subaracnoideo (ES) con el LCR. El ES anterior se halla libre de estructuras, mientras el ES posterior es atravesado por una fina malla de trabéculas de tejido conectivo que se extienden desde la superficie interna de aracnoides hasta la piamadre, siendo los más notables el septum subaracnoideo o posticum (tabique medio posterior) y ligamentos dentados mediolaterales (separan las raíces anteriores de las posteriores).<sup>27,59</sup> El grado de compromiso de estas membranas sobre la distribución de las soluciones anestésicas no está claro aunque a veces se han observado dilataciones saculares del septum posticum formando pequeños quistes que si la inyección es dentro de ellos puede causar una anestesia espinal fallida.

<sup>59,30,87,45,112,113,48,57,32,31,67</sup>

En cuanto a la calidad anestésica, fue exitoso el 100% de los bloqueos en ambos grupos, siendo la analgesia intraoperatoria (grado de confort intraoperatorio) referida por el paciente y la calidad de la relajación muscular de la pared abdominal, según opinión del cirujano, similares en ambos grupos. A su vez, en analgesia intraoperatoria, en ninguno de los dos grupos fue necesario utilizar fármacos hipnóticos ni realizar la conversión a anestesia general, aunque sí usar fentanilo suplementario en un escaso porcentaje de pacientes durante el acto quirúrgico, sin diferencias significativas. La relajación muscular fue satisfactoria a excelente en ambos grupos (Tabla XIII), lo que prueba la buena calidad del bloqueo anestésico, sin casos excluidos por bloqueo fallido y con un nivel de bloqueo suficiente en ambos grupos (Tabla XIII).<sup>12,50,56,1,8,42,102,58,10,15</sup>

Los anestésicos locales pueden producir toxicidad cardiovascular y del sistema nervioso central cuando una inyección intravascular inadvertida resulta en una alta concentración plasmática de la droga. Las concentraciones plasmáticas de la droga que causan signos clínicos de toxicidad cardiovascular son mayores que aquellos que generan toxicidad en el sistema nervioso central.<sup>24,55,60</sup>

El perfil de toxicidad de un anestésico local amida está relacionado a su potencia terapéutica. En general, con los anestésicos locales amidas existe una relación directa entre potencia y toxicidad. El índice terapéutico representa la relación entre la dosis de la droga produciendo un efecto deseado y aquella produciendo efectos indeseables. Esto es frecuentemente definido como la relación de la dosis letal media ( $LD_{50}$ ) a la  $ED_{50}$ . La potencia terapéutica y el índice terapéutico son útiles en decidir cual de los anestésicos locales de larga duración tienen el mejor perfil de seguridad.<sup>91,62,100,13,93,38,28,84</sup>

Los anestésicos locales son intencionados para inhibir la conductancia de los canales de sodio en nervios específicos; por ende, si se absorben rápidamente o se inyectan intravascular directo éstos afectan otros canales de sodio como en el sistema nervioso central (SNC) o a nivel cardiovascular (CV). A nivel SNC los pacientes pueden comenzar a percibir adormecimiento de la lengua, sensación de cabeza vacía, disturbios visuales, temblor, clonías, inconsciencia, convulsiones y finalmente coma. Entre los anestésicos locales comúnmente usados, bupivacaína y etidocaína tienen la ventana terapéutica más estrecha. En estudios realizados en humanos mostraron que la ropivacaína llevó a menores síntomas del SNC siendo tolerada a dosis al menos 25% más alta que aquellas posibles con bupivacaína. El umbral de toxicidad del SNC fue mejor tolerada con ropivacaína siendo de 0,6 mg/L de concentración plasmática arterial libre comparado con 0,3 mg/L para bupivacaína. Además, los síntomas del SNC con ropivacaína resolvieron más rápidamente.<sup>100,13,93,38,28,84</sup>

A nivel CV la fisiopatogenia de la toxicidad es extensa siendo los sitios potenciales a nivel celular los canales de sodio, potasio, calcio y rianodina, miofilamentos, receptores  $\beta_2$  y metabolismo mitocondrial. Además, también participaría la cardiotoxicidad mediada por el SNC tal como un desbalance de la inervación autonómica y arritmogénesis. Muchos estudios *in vitro* han mostrado que la ropivacaína es menos cardiotóxica que la bupivacaína; observándose que la primera produce una menor reducción de la contracción muscular cardíaca. La depresión miocárdica inducida por bupivacaína a nivel subcelular puede resultar de la interferencia con la transducción de energía mitocondrial debido a que induciría una disminución en la síntesis de ATP en la célula. Esto sería por dos mecanismos:

- 1) desacople entre la síntesis de ATP y el consumo de  $O_2$  por incremento de permeabilidad de la membrana mitocondrial a los protones;

2) inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.

En estudios bioenergéticos mitocondriales cardíacos en ratas, se estableció que la inhibición de la síntesis de ATP fue menor con ropivacaína. La acción de los anestésicos locales sobre la fosforilación oxidativa parece depender principalmente de la liposolubilidad de estas aminas terciarias. De esta forma, la menor liposolubilidad de ropivacaína (coeficiente de partición octanol/buffer = 115) comparada con aquella de la mezcla racémica de bupivacaína (coeficiente de partición octanol/buffer = 346) puede explicar los efectos menos potente de ropivacaína sobre la mitocondria.

84,70,23,22,82,49,115,54,19,52,14

En estudios en corazón de conejos se compararon los efectos cronotrópicos e inotrópicos de ropivacaína y bupivacaína racémica siendo más cardiodepresor la última, además de menor posibilidad de sobrevida luego de 30 minutos de exposición. De esta manera, sobre la base de la dosis es más segura la ropivacaína. Observaciones en estudios animales muestran que la ropivacaína es menos probable de causar arritmias y que la depresión miocárdica podría potencialmente ser revertida con un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa monofosfato adenosina cíclica sugiriendo que la ropivacaína puede ser una más segura elección comparada a la bupivacaína.

23,22,82,49,115,54,19

Estudios en humanos voluntarios mostraron que la conducción y la contractilidad cardíaca se deprimen a dosis y concentraciones plasmáticas menores de bupivacaína; ecocardiográficamente la bupivacaína redujo las funciones ventriculares sistólica y diastólica (la ropivacaína sólo la sistólica); y electrocardiográficamente el incremento del ancho del QRS fue mayor con bupivacaína.

54,19,52,14,25,64

En nuestro trabajo, con respecto a los efectos adversos, se constató una mayor incidencia de hipotensión y bradicardia transoperatoria en el grupo de la bupivacaína, las cuales respondieron al tratamiento adecuado; esto se atribuye a la mayor potencia de la bupivacaína utilizada<sup>44,73,71,39,17,78,83</sup> y también a la hiperbaricidad, como se observó en el trabajo de Kim, S.K. et al., en el que se verificó una mayor incidencia de hipotensión en el grupo de ropivacaína hiperbárica que en el grupo isobárico<sup>60,91,62,100,13,93,38,28,84,70,23,22,82</sup>. Recordar que si bien durante la práctica anestésica de los bloqueos espinales en obstetricia no se pretende intervenir sobre el sistema nervioso autónomo (SNA), éste se ve invariablemente involucrado en estos procedimientos debido a su cercanía con las estructuras afectadas. El SNA regula casi todas las funciones viscerales del cuerpo humano, tales como la tensión arterial, frecuencia cardíaca, motilidad y secreciones gastrointestinales, vaciamiento de la vejiga, sudoración, etc.<sup>59,30,87,45</sup> La característica más interesante del SNA es la rapidez y la intensidad de modificar las funciones viscerales: ej.: en 3 a 5 segundos duplica la frecuencia cardíaca y en 5 segundos la tensión arterial puede disminuir hasta la pérdida del conocimiento. El más afectado en anestesia espinal es el sistema nervioso simpático a nivel toracolumbar desde D1 a L2 (el útero está inervado por D12 y L1) determinando al bloquearse los efectos colaterales de hipotensión y bradicardia.<sup>91,22</sup>

También fueron mayores los casos de náuseas y vómitos y disnea en el intraoperatorio con bupivacaína. En el resto de reacciones adversas, no hubo diferencias en la comparación intergrupala (Tabla X). Esto habla de la seguridad de los anestésicos utilizados y de la técnica empleada, sin signos de toxicidad cardiovascular y neurológica, lo que se correlaciona con otros trabajos.<sup>24,55,60,91,84,23,22,82,49,115,54,19,52,14,25,64</sup>



En el resto de los parámetros valorados con relación al feto/neonato no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos, obteniéndose buenos resultados en los dos casos (Tabla XI y XII).<sup>64,41,76,81</sup> Esto indica, en coincidencia con otros trabajos, el comportamiento seguro de ambos fármacos, no sólo para la madre sino también para el feto y el recién nacido.<sup>24,55,81,75,4,16,116,33,114,5,66,90,11,110,107</sup> También en modelos animales preñados se evaluaron los efectos de los anestésicos locales (bupivacaina, levobupivacaina y ropivacaina) sobre el flujo sanguíneo uterino, el bienestar fetal y transferencia placentaria; donde se alcanzaron concentraciones plasmáticas maternas similares a aquellas que suceden durante una anestesia regional en cesárea. No se detectaron cambios significativos en los animales preñados ni en el bienestar fetal ni en el flujo sanguíneo uterino. A nivel sérico y tisular fetal fueron similares.<sup>55,48,76,90,110</sup>

Anatómicamente la médula está recubierta por la meninge compuesta de tres capas que, de afuera hacia adentro, son: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Para llegar al espacio que contiene el LCR se debe atravesar dos de las tres capas: duramadre y aracnoides. La inervación de la duramadre está proporcionada por ramas del trigémino, vago y de los tres primeros nervios espinales cervicales, además de ramas del tronco simpático. La duramadre posee numerosas terminaciones nerviosas sensibles al estiramiento produciendo la sensación de cefalea. La aracnoides cumple una función de activa barrera fisiológica y se halla en contacto con la duramadre por la presión del LCR, quedando un espacio subdural que si el anestésico entra allí da una anestesia espinal fallida. La piamadre recubre íntimamente el encéfalo y la médula siendo la más permeable de las tres capas con perforaciones naturales que permite explicar el rápido pasaje hacia la médula de las sustancias anestésicas administradas en el LCR.<sup>59,30,87,45,2,61,60,74,112,113</sup>

Basándonos en lo expuesto en el párrafo anterior, en cuanto a efectos neurotóxicos, dolor de espalda o cefaleas post-punción dural, no hubo signo-sintomatología en ninguno de los grupos. Esto es coincidente con otros trabajos<sup>18,61,75,65</sup>, salvo uno, en el que se refiere cefaleas por el uso de aguja espinal número 25 con punta Quinke, a diferencia del nuestro y otros estudios, en los que no se presentaron complicación por el uso de agujas nº 27 punta lápiz (pencil-point) con reintroducción del mandril (profilaxis de cefalea post-punción dural)<sup>108</sup>. Además, hubo el reporte de un caso (case report) en el que se señalan síntomas neurológicos transitorios de 3 semanas de duración, posteriores al uso de ropivacaína intratecal en artroscopía de rodilla, aunque ellos coincidieron con la posición de litotomía y flexión de rodilla, asociadas a trastornos neurológico periféricos<sup>105,68,111,103</sup>.

En un estudio con 18 voluntarios no sometidos a cirugía en el que se usó ropivacaína intratecal hiperbárica se comprobó una alta incidencia de dolor de espalda<sup>73</sup>, pero difirió de otros trabajos como los de Kleef et al. y Gautier et al., en los que no se presentaron trastornos neurológicos ni cefaleas o dolor de espalda, coincidentes con nuestros hallazgos<sup>44,108,46,105,68,111,103,86,51,43,36,85,106,29,104,35,69,53,3,89,21,80</sup>.

Cabe recordar que la lidocaína 5% hiperbárica fue usada como agente anestésico de corta duración para anestesia ambulatoria espinal, aunque en la actualidad se restringió el uso debido a su alta tasa de síntomas neurológicos transitorios<sup>68,111,103</sup>, transformando a la ropivacaína como alternativa válida.<sup>117,20,9,47,40,92</sup>

Por ende, podemos referir que la ropivacaína intratecal no está asociada con un incremento de incidencia de cefaleas post-punción dural ni con problemas de neurotoxicidad en el trans-operatorio.

En resumen podemos concluir que la ropivacaína usada a nivel espinal es un anestésico equivalente a bupivacaína. No se pudo determinar superioridad de la primera en cuanto a los efectos hemodinámicas y respiratorios y en la calidad y eficacia de la anestesia. Ropivacaína demostró mayor tiempo de analgesia y no ocasionó trastornos neurológicos, ni cefaleas. Ninguna de las dos drogas generó efectos tóxicos sistémicos y la incidencia de reacciones adversas fue similar para ambas drogas. La ropivacaína no ocasionó efectos adversos sobre el feto y el recién nacido comportándose igual que la bupivacaína. Por ende, la ropivacaína puede ser una alternativa válida a la bupivacaína espinal tanto por su eficacia clínica como por su falta de efectos tóxicos sistémicos y/o fetales.

# CONCLUSIÓN

La ropivacaína isobárica al 0.75% en dosis de 22.5 mg permite la realización de operación cesárea comparable a la realizada con bupivacaína hiperbárica 0,5% en dosis de 15 mg, en términos de calidad de bloqueo.

Además, no presentó efectos adversos de importancia, con duración y altura de bloqueo aceptable, buena analgesia intra y postoperatoria, excelente calidad de relajación muscular, siendo los resultados favorables para el feto / neonato.

El tema clave es la diferencia en el perfil clínico del bloqueo producido y no la relación de potencia de los dos fármacos, por lo que se deben realizar nuevos trabajos para continuar evaluando el rol de la ropivacaína intratecal para procedimientos quirúrgicos en cesáreas.

# BIBLIOGRAFIA

1. Agostini A, Provansal M, Collette E et al.: Comparison of ropivacaine and lidocaine for paracervical block during surgical abortion. *Contraception*. 2008 May; 77(5):382-5.
2. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C: Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 571-8.
3. Al-Abdulhadi O, Biehl D, Ong B et al.: Hyperbaric spinal for elective Cesarean section--ropivacaine vs bupivacaine. *Middle East J Anesthesiol*. 2007 Jun; 19(2):385-96.
4. Als H, Tronick E, Lester BM, Brazelton TB: The Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS). *J Abnorm Child Psychol* 1977; 5: 215-31.
5. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, et al: A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology* 1982; 56:340-50.
6. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ver ropivacaína en página Web: [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar) ó TE: 0800-333-1234.
7. Arakawa M: Does pregnancy increase the efficacy of lumbar epidural anesthesia? *Int J Obstet Anesth* 2004; 13: 86-90.
8. Atiénzar MC, Palanca JM, Torres F et al.: A randomized comparison of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine with fentanyl, for labor analgesia. *Int J Obstet Anesth*. 2008 Apr; 17(2):106-11.

9. Autore C, Brauneis S, Apponi F, et al.: Epidural anesthesia for cesarean section in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of three cases. *Anesthesiology* 1999; 90:1205-7.
10. Bariskaner H, Ayaz M, Guney FB et al: Bupivacaine and ropivacaine: comparative effects on nerve conduction block. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007 Jun; 29(5): 337-41.
11. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH et al.: Local anesthetics and mode of delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth Analg*. 2007 Sep; 105(3):756-63.
12. Bensghir M, Elwali A, Miller C et al: Effects of skin infiltration with ropivacaine 0,75% on postoperative pain after caesarean section. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 May; 36(5):516-520.
13. Bernhard M. Graf, M.D.\*; Ingo Abraham, M.D.~; Nicole Eberbach, M.D.~; et al.: Differences in Cardiotoxicity of Bupivacaine and Ropivacaine Are the Result of Physicochemical and Stereoselective Properties. *Anesthesiology* 2002; 96:1427-1434.
14. Berry FR: Ropivacaine-induced cardiac arrest. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Jun; 35(3):446.
15. Bigat Z, Boztug N, Karsli B et al.: Comparison of hyperbaric ropivacaine and hyperbaric bupivacaine in unilateral spinal anaesthesia. *Clin Drug Investig*. 2006; 26(1):35-41.
16. Brockhurst NJ, Littleford JA, Halpern SH: The Neurologic and Adaptive Capacity Score: A systematic review of its use in obstetric anesthesia research. *Anesthesiology* 2000; 92:237-46.
17. Brockway MS, Bannister J, McClure JH, McKeown D, Wildsmith JAW:

- Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991;66:317
18. Bromage PR: A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1965; 16: 55-69.
  19. Butterworth JF: Potency ratios for local anesthetics in regional blocks: how long must we wait? *Reg Anesth Pain Med.* 2008 Jan-Feb;33(1):1-3.
  20. Camillo Autore, M.D.; Fabrizio Apponi, M.D.; Stefano Brauneis, M.D.; et al.: Ropivacaine: Drug of Choice? Or Not? *Anesthesiology.* 2000;92:286-287.
  21. Camorcia M, Capogna G, Berritta C et al.: The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. *Anesth Analg.* 2007 Apr; 104(4):904-7.
  22. Capogna G, Cellano D, Lyons G: Determination of the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine in labour. *Br J Anaesth* 1998; 81:A506.
  23. Capogna G, Celleno D, Lyons G, et al.: Minimum local analgesic concentration of extradural bupivacaine increases with progression of labour. *Br J Anaesth* 1998; 80:11-3.
  24. Chan-Jong Ch, So-Ron Ch, Kwang- Hwan Y, et al: Hyperbaric Spinal Ropivacaine for Cesarean Delivery: A Comparison to Hyperbaric Bupivacaine. *Anesthesia Analgesia* 2001; 93:157-161.
  25. Chen XZ, Chen H, Lou AF et al.: Dose-response study of spinal hyperbaric ropivacaine for cesarean section. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006 Dec; 7(12):992-997.
  26. Chung CJ, Bae SH, Chae KY: Spinal anaesthesia with 0.25% hyperbaric

- bupivacaine for caesarean section: Effects of volume. *Br J Anaesth* 1996; 77: 145-9.
27. Collins, Vincent J.: *Principles of Anesthesiology.*; Lea & Febiger, 3rd edition. 1993, Volumen 2, pág. 1571-1610 ; 1622-1633.
28. Columb MO, Lyons G: Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor. *Anesth Analg* 1995; 81:883-7.
29. Cortiñas Saenz M, Pardo M, Cortiñas Saenz ML: Acute opiate tolerance and postoperative hyperalgesia after a brief infusion of remifentanyl managed with multimodal analgesia. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2008 Jan; 55(1):40-2.
30. Cousins M. et al.: *Bloqueos Nerviosos en Anestesia Clínica y Tratamiento del Dolor*, Editorial Doyma S.A. - Barcelona; 1ra. Edición. 1991, pág. 8: 257-367; 5:145-188; 28:973-1025.
31. Covarrubias Vela JA, Sánchez Rodríguez JP, Romano Machado JM et al: Impacto de la ropivacaína vía caudal sobre la relajación neuromuscular no despolarizante. *Rev. Mexicana de Anestesiología* 2008; 31(1): 15-20.
32. Cujíño I, Burbano M, Quintero J, et al: Ropivacaína versus Bupivacaína más Lidocaína en bloqueo peribulbar. *Rev. Col. Anest.* 2005; 33(2): 93-98.
33. Datta S, Camann WR, Bader AM, VanderBurgh L: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine vs. bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995; 82: 1346-52.
34. Datta S, Lambert DH, Gregus J, Gissen AJ, Covino BG: Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy. *Anesthesia Analgesia* 1983; 62: 1070-2.



35. de Araujo DR, Tsuneda SS, Cereda SM et al.: Development and pharmacological evaluation of ropivacaine-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex. *Eur J Pharm Sci.* 2008 Jan; 33(1):60-71.
36. de Jong RH: Ropivacaine. *Anesth Clin North Am* 1998; 2: 109-30.
37. Evron S, Ezri T, Protianov M et al: The effects of remifentanyl or acetaminophen with epidural ropivacaine on body temperature during labor. *J Anesth.* 2008 May; 22(2):105-111.
38. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG: Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989; 69:794-801.
39. Finucane BT, Sandler AN, McKenna J, Reid D, Milner AL, Friedlander M, Muzyka D, O'Callaghan-Enright S, Chan V: A double-blind comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1.0% and bupivacaine 0.5%, injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43(5 Pt 1):442-9
40. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á: *Farmacología Humana*. Ediciones Mason, S.A. – Barcelona, 3º Edición; 1998; pág. 18: 295-303; 25: 435-452.
41. Friedman EA: *Labor: Clinical Evaluation and Management*. Ediciones, Appleton-Century-Crofts, New York; 2nd Edition. 1978, pág. 8: 230-2240.
42. Fun W, Lew E, Sia AT: Advances in neuraxial blocks for labor analgesia: new techniques, new systems. *Minerva Anesthesiol.* 2008 Mar; 74(3):77-85.
43. Ganapathy S, Sandhu HB, Stockall CA, Hurley D: Transient neurologic symptom (TNS) following intrathecal ropivacaine. *Anesthesiology* 2000; 93: 1537-9.

44. Gautier PE, De Kock M, Van Steenberge A, Poth N, Lahaye-Goffart B, Fanard L, Hody JL: Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 1239-45.
45. Glosten B: *Anesthesia for obstetrics, Anesthesia*. Edited by Miller RD. New York, Churchill Livingstone; 5th Edition 2000, pág. 2049.
46. Goodman Gillman, A: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editorial Mc Graw - Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. - México ; 9na edición. 1996; Volumen 1, pág. 13: 295-306; 15:331-348; 23:521-556.
47. Griffin RP, Reynolds F: Extradural anaesthesia for caesarean section: A double blind comparison of 0.5% ropivacaine with 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1995; 74:512-6.
48. Groban , Dolinski SY: Differences in cardiac toxicity among ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine and lidocaine. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2001; 5 (2): 48-55.
49. Guasch E, Almogueraa J, Gilsanz F: Convulsions after a test dose of ropivacaine and negative aspiration test for combined spinal-epidural analgesia for cesarean section. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2008 Feb; 55(2):123-4.
50. Guryay D, Karaege GT: The effects of an epidural infusion of ropivacaine versus saline on sensory block after spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 May-Jun; 33(3): 217-21.
51. Horlocker TT, Wedel D: Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 83-98.
52. Iijima T, Ishiyama T, Kashimoto S et al.: A comparison of three different concentrations of ropivacaine with fentanyl for patient-controlled epidural

- analgesia. *Anesth Analg*. 2007 Aug; 105(2):507-11.
53. Ikeya K: Neurological deficit following lumbar epidural anesthesia with ropivacaine. *Masui*. 2007 Aug; 56(8):945-8.
54. Jansson JR: Vasoactivity of ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Jan-Feb; 33(1):90-1.
55. Jean-Marc M, Florence Ch, Ottmar K, et al: Intrathecal Anesthesia: Ropivacaine versus Bupivacaine. *Anesthesia Analgesia* 2000; 91: 1457-60.
56. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP: Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Apr; 9(2):205-13.
57. Kallio H, Snäll ET, Kero M, et al.: A comparison of intrathecal plain solutions containing ropivacaine 20 or 15 mg versus bupivacaine 10 mg. *Anesth Analg* 2004; 99: 713-717.
58. Kanai A, Osawa S, Suzuki A. et al.: Regression of sensory and motor blockade, and analgesia during continuous epidural infusion of ropivacaine and fentanyl in comparison with other local anesthetics. *Pain Med*. 2007 Oct-Nov; 8(7):546-53.
59. Kenneth Davison et al.: *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*, Little, Brown & Company - Boston; 4th edition. 1993, pág. 15: 197-205 ; 16:206-223.
60. Kim SK, Warwick D, Mabel W, et al: Spinal Ropivacaine for Cesarean Delivery: A Comparison of Hyperbaric and Plain Solutions. *Anesthesia Analgesia* 2002; 94:680-5.
61. Kim SK, Warwick DN, Eliza LYW, et al: Spinal Ropivacaine for Cesarean Section. *Anesthesiology* 2001; 95:1346-50.
62. Knudsen K, Suurkula MB, Blomberg S, et al.: Central nervous and

- cardiovascular effects of e.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:507-14
63. Koj Jarbo, MD, Kumar Batra Y, Bidyut Panda N: El bloqueo del plexo braquial con midazolam y bupivacaína mejora la analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia* 2005; 52:822-826.
64. Kristensen JD, Karisten R, Gordh T: Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 685-90.
65. Kristensen JD, Karisten R, Gordh T: Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine: a screening for neurotoxic effects. *Anesthesia Analgesia* 1996; 82:636-40.
66. Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP et al.: Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. *Reg Anesth Pain Med.* 2007 Jul-Aug; 32(4): 323-9.
67. Lee YY, Ngan WD Kee, Muchhal K et al.: Comparación seleccionada al azar a doble ciego, de ropivacaína fentanil y bupivacaína fentanil para anestesia espinal en cirugía urológica *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2005; 49(10): 1477.
68. Levin A, Datta S, Camann WR: Intrathecal ropivacaine for labor analgesia: a comparison with bupivacaine. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87: 624-7.
69. Lin PL, Fan SZ, Tsai FF et al: Neurotoxicity of a novel local anesthetic agent, ropivacaine: the possible roles of bursts of potential and cytoplasmic second messenger. *J Formos Med Assoc.* 2007 Oct; 106(10):815-25.
70. Lyons G, Columb M, Hawthorne L, Dresner M: Extradural pain relief in labour : Bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose dependent. *Br J*

Anaesth 1997;78: 493-7.

71. Malinovsky JM, Charles F, Kick O, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M: Intrathecal anesthesia: Ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 1457-60.
72. Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P, et al.: Intrathecal bupivacaine in humans: Influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology* 1999; 91: 1260-6.
73. McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, Stephenson CA: Hyperbaric spinal ropivacaine: A comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 971-7.
74. McNamee DA, Parks L, McClelland AM, et al: Intrathecal ropivacaine for total hip arthroplasty: double-blind comparative study with isobaric 7,5 mg/ml and 10 mg/ml solutions. *Br J Anaesth* 2001;87(5):743-7.
75. Meister G, Owen M, D'Angelo R, Gaver R: Comparison of 0.125% ropivacaine + fentanyl 2 g/ml and 0.125% bupivacaine + fentanyl 2 g/ml in laboring patients (abstract). *Anesthesiology* 1998; 89(3A):A1023.
76. Melzack R: The myth of painless childbirth. *Pain* 1984; 12:321-37.
77. Miller, Ronald D. et al.: *Clínica Anestesiológica*, Ediciones Doyma, S.A. - Barcelona; 2da edición. 1993, volumen 1, pág. 10:253-329; 13:393-422; 45:1253-1278.
78. Morrison LM, Emanuelsson BM, McClure JH, Pollok AJ, McKeown DW, Brockway M, Jozwiak H, Wildsmith JA: Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine : Comparison with bupivacaine. *Br J Anaesth* 1994;72(2):164-9.
79. Ng K, Parsons J, Cyna AM et al: Spinal vs epidural anaesthesia for

- cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2004,3.
80. Ouchi T, Innami Y, Umemura N et al.: Case of an accidental total spinal anesthesia caused by 1% ropivacaine. *Masui*. 2007 Feb; 56(2):173-4.
81. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, et al.: 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 1998; 86: 527-3.
82. Piper SL, Kim HT: Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May; 90(5):986-91.
83. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJM: Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: Implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999; 90:944-50.
84. Polley LS, Columb MO, Wagner DS, et al.: Dose-dependent reduction of the minimal local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998; 89:626-32.
85. Pollock JE, Liu SS, Neal JM, et al.: Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. *Anesthesiology* 1991; 90: 445-50.
86. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84:361-7.
87. Reisner LS, Lin D: Anesthesia for cesarean section, *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. Edited by Chestnut DH. St. Louis, Mosby; 2nd Edition 1999, pág. 475.

88. Rettig HC, Gielen MJ, Boersma E et al.: Comparación de los abordajes verticales infraclavicular y axilares para la anestesia braquial del plexo. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005; 49(10): 1501.
89. Rodolá F, Anastasi F, Vergari A: Ropivacaine induced acute neurotoxicity after epidural injection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007 Mar-Apr; 11(2):133-5.
90. Rose FX, Estebe JP, Ratajczak M et al.: Epidural, intrathecal pharmacokinetics, and intrathecal bioavailability of ropivacaine. *Anesth Analg*. 2007 Sep; 105(3):859-67.
91. Rout CC, Akoojee SS, Rocke DA: Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1992; 68: 394-7.
92. Rozenn Clément et al: Spinal disposition and meningeal permeability of local anesthetics. *Pharmaceutical Research* 2004; 21 (4): 706-716.
93. Rudolph H. de Jong, M.D.: Ropivacaine Neurotoxicity: A Stab in the Back? *Anesthesiology* 2001; 95:1531-1542.
94. Russell IF, Holmqvist EL: Subarachnoid analgesia for caesarean section: A double-blind comparison of plain and hyperbaric 0. 5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1987; 59: 347-53.
95. Russell IF: Spinal anaesthesia for caesarean section: The use of 0. 5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1983; 55: 309-14.
96. Santiago RG et al: Estudio comparativo de anestesia espinal con bupivacaína vs. ropivacaína en cesáreas. *Revista Argentina de Anestesiología* 2007; 65 (5):255-274.
97. Santiago RG, Bejar J et Gonzalez Velez M: Uso comparativo de

- bupivacaína vs. ropivacaína espinal en cesárea. Actas XXXIII Congr. Arg. Anest., San Miguel de Tucumán (2004).
98. Santiago RG, Posi G, Ogas M et al: Uso comparativo de bupivacaína vs. ropivacaína peridural asociados a fentanilo en cesárea. Actas XXXI Congr. Arg. Anest., Buenos Aires (2002): 252-297. Revista Argentina de Anestesiología. 2002; 60, 4: 209-226.
99. Santiago RG, Posi G, Ogas M et al: Uso comparativo de bupivacaína vs. ropivacaína peridural asociados a fentanilo en cesárea. Actas XXXIII Congr. Arg. Anest., San Miguel de Tucumán (2004).
100. Santos AC, Arthur GR, Wlody D, et al: Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. Anesthesiology 1995; 82:734-40.
101. Sarvela PJ, Halonen PM, Korttila KT: Comparison of 9 mg of intrathecal plain and hyperbaric bupivacaine both with fentanyl for cesarean delivery. Anesth Analg 1999; 89: 1257-62.
102. Sato C, Sakai A, Ikeda Y et al: The prolonged analgesic effect of epidural ropivacaine in a rat model of neuropathic pain. Anesth Analg. 2008 Jan; 106(1):313.
103. Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M et al: Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anaesthesia with 5 % lidocaine. Anesthesia Analgesia 1993; 76: 1154-7.
104. Shifman EM, Butrov AV: Transient neurological symptoms in puerperas after epidural analgesia during labor. Anesteziol Reanimatol. 2007 Nov; (6) 17-20.
105. Sugantha G, Harminder B, Carol AS et al: Transient Neurologic Symptom



- (TNS) following intrathecal ropivacaine. Case report. *Anesthesiology* 2000; 93:1537-39.
106. Susan B. McDonald, M.D.; Dan J. Kopacz, M.D.; Spencer S. Liu, M.D.: Relative Potencies of Ropivacaine and Bupivacaine. *Anesthesiology* 2000; 92:283-284.
107. Tugrul S, Oral O, Uslu H et al.: Effects of epidural analgesia using ropivacaine on the mother and the newborn during labor. *Saudi Med J*. 2006 Dec; 27(12):1853-8.
108. Van Kleef JW, Veering BT, Burm AG: Spinal anesthesia with ropivacaine: A double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 1125-30.
109. Wahedi W, Nolte H, Klein P: Ropivacain zur Spinalanesthesie: Eine Dosisfindungsstudie [Ropivacaine for spinal anesthesia: A dose-finding study]. *Anaesthesist* 1996; 45: 737-44.
110. Wang XH, Huang QQ: Security evaluation of bupivacaine, ropivacaine combined with fentanyl in postoperative continuous epidural analgesia. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006 Sep 1; 44(17):1200-2.
111. Whiteside JB, Burke D, Wildsmith JAW: Comparison of ropivacaine 0,5% (in glucose 5%) with bupivacaine 0,5% (in glucose 8%) for espinal anesthesia for elective surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90 (3): 304-8.
112. Whiteside JB, Burke D, Wildsmith JAW: Spinal anaesthesia with ropivacaine 5mg/ml in glucose 10 mg/ml or 50 mg/ml. *Br J Anaesth* 2001; 86 (2): 241-4.
113. Whiteside JB, Wildsmith JAW: Developments in local anaesthetic drugs.

Br J Anaesth 2001; 87 (1): 27-35.

114. William Camann, M.D.; T. Berry Brazelton, M.D.: Use and Abuse of Neonatal Neurobehavioral Testing. *Anesthesiology* 2000; 92:3-5.

115. Wink J, Veering BT, Kruit M et al.: The effect of a long term epidural infusion of ropivacaine on CYP2D6 activity. *Anesth Analg.* 2008 Jan; 106(1):143-6.

116. Writer WDR, Stienstra R, Eddleston JM, et al.: Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: A prospective meta-analysis. *Br J Anaesth* 1998; 81:713-7.

117. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, et al: Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: I. Motor reactions. *Anesthesiology.* 1994; 80:253-60.

# ANEXOS