

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Depresión respiratoria neonatal y fentanilo intratecal

V.H. González Cárdenas*

Médico y cirujano, anestesiólogo, epidemiólogo clínico, anestesiólogo e instructor de Anestesiología y Cuidado Crítico, Hospital Universitario de la Samaritana; docente clínico, Universidad de la Sabana; anestesiólogo, Hospital Infantil Universitario de San José; Instructor FUCS, anestesiólogo intensivista, Clínica Universitaria Colombia-Organización Sanitas; Departamento de Anestesiología, Clínica Materno Infantil, Corporación Saludcoop, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de agosto de 2011
Aceptado el 18 de febrero de 2012

Palabras clave:

Anestesia de conducción
Cesárea
Prevalencia
Insuficiencia respiratoria

R E S U M E N

Objetivo: Establecer la prevalencia de depresión respiratoria neonatal en pacientes expuestas a fentanil intratecal durante cesárea.

Métodos: Estudio Observacional Retrospectivo Analítico Tipo Corte Transversal realizado en la Clínica Materno-Infantil de la Corporación Saludcoop en pacientes llevadas a cesárea y que recibieron Fentanil intratecal para anestesia regional en los años 2007 y 2008. Desenlaces primarios: APGAR Bajo (APGAR<7) y APGAR Severo (APGAR<4).

Resultados: 2165 Registros de cesáreas y fentanil intratecal con dosis media de 19,21mcg (DE=0,206mcg). Prevalencia de APGAR Bajo al nacer al minuto 01=1,77% (DE=0,63%), al minuto 05=0,11% (DE 0,163%), al minuto 10=0%; siendo estos dos últimos valores diferentes al valor del minuto 01 (ANOVA Test Scheffé p=0,031) y sin diferenciarse entre ellos (minutos 5 y 10) (ANOVA p=0,861). APGAR Severamente disminuido al nacer al minuto 1=0,059% (DE 0,058), a los minutos 5 y 10=0%. Los tres valores severamente disminuidos no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí (ANOVA p=0,861).

Conclusiones: La prevalencia de Depresión Respiratoria medido con el test de APGAR al nacer es baja; el compromiso severo del APGAR presenta una tendencia a 0 en todos los minutos de su valoración; aun así es cuestionable la fiabilidad de la herramienta diagnóstica (APGAR) al existir discrepancias en el análisis con una escala mucho más sensible para el diagnóstico (Test de Silverman).

La importancia de este estudio solo radica como evaluación de prevalencia y fuente de hipótesis de investigación, no como estudio de asociación o predicción.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier.
Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia: Autopista Norte No. 94-45, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: vhg79@yahoo.es (V.H. González Cárdenas).

Neonatal Respiratory Depression and Intrathecal Fentanyl

ABSTRACT

Keywords:

Anesthesia
Conduction
Cesarean section
Prevalence
Respiratory insufficiency

Objective: To establish the prevalence of neonatal respiratory depression in patients exposed to intrathecal fentanyl during Cesarean section.

Methods: Cross-sectional Analytical Observational Retrospective Study conducted at the Mother and Child Clinic of the Saludcoop Corporation in patients undergoing C-section who received intrathecal fentanyl for regional anesthesia in 2007 and 2008. Primary endpoints: low APGAR score (APGAR<7) and severe APGAR (APGAR<4).

Results: 2165 records of C-sections and intrathecal fentanyl with a mean dose of 19.21mcg (SD=0.206mcg). Prevalence of low APGAR at 1, 5 and 10 minutes was 1.77% (SD=0.63%), 0.11% (SD 0.163%), and 0%, respectively. The latter two values were different from the 1-minute value (ANOVA Scheffé Test, p=0.031) and there was no difference between them (minutes 5 and 10) (ANOVA p=0.861). Severely diminished APGAR results were, 0.059% (SD 0.058) 1 minute after birth and 0% at 5 and 10 minutes. There were no statistically significant differences between the three severely diminished values (ANOVA p=0.861).

Conclusions: The prevalence of respiratory depression measured with the APGAR test at birth is low; severely compromised APGAR shows a trend towards 0 in the different minutes of assessment. However, the reliability of the diagnostic tool (APGAR) is questionable, considering discrepancies when the analysis is done with a far more sensitive diagnostic tool (Silverman test).

The importance of this study relates only to the assessment of prevalence and its use as a source of a research hypothesis, and not as an association or prediction study.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier.

All rights reserved.

Introducción

La estimación de depresión respiratoria secundaria al uso de opioides endovenosos o neuroaxiales ha permanecido por años enmascarada por falta de estudios que lo valoraran en forma primaria; asimismo, la tradición se ha encargado de sobrestimar el potencial lesivo de esta droga por vía subaracnoidea y ha limitado su aplicación en forma generalizada a los anestesiólogos en obstetricia.

Los procedimientos quirúrgicos realizados con anestesia deben proveer la mejor analgesia posible, y por ello las técnicas anestésicas modernas pretenden el mejor efecto analgésico sin incrementar sus temidas complicaciones.

La depresión respiratoria por uso de fentanilo intratecal en cesárea es un campo muy poco explorado; si bien son varios los estudios en que se han utilizado opioides intravenosos y neuroaxiales, son pocos los que han examinado este interrogante como desenlace primario; por ello, para poder evaluarlo, primero debemos responder: ¿cuál es la prevalencia de depresión respiratoria neonatal en una cohorte de mujeres expuestas a fentanilo intratecal?

Material y métodos

Estudio realizado con aprobación del Comité de Ética e Investigación de la Corporación Saludcoop-EPS para desarrollarse en la Clínica Materno Infantil de Bogotá y por el Comité de Investigación de la especialización de Epidemiología Clínica

de la Facultad de Medicina de la Universidad del Bosque en Bogotá. Se incluyó a todas las mujeres llevadas a cesárea que recibieron fentanilo subaracnoideo en la mezcla anestésica y que fueron intervenidas entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2008; se las catalogó como elegibles o candidatas a participar y se las incluyó en una base de datos. Los criterios de exclusión incluyeron anestesia regional peridural y presencia de óbito fetal o enfermedad fetal incompatible con la vida. A los sujetos incluidos en el estudio no se les solicitó consentimiento informado debido a que este estudio corresponde al grupo de investigaciones de riesgo menor del mínimo¹.

Análisis estadístico

Las variables incluidas se describieron por sus características de género; para el estudio se tomaron las siguientes: como variable cuantitativa de la madre, se anotó la edad materna; para el recién nacido, el peso en gramos, la talla en centímetros, la edad gestacional en semanas (con fecha de última regla o ecografía de primer trimestre, ambas o test de Ballard), la dosis de fentanilo usada en analgesia peridural, anestesia subaracnoidea y anestesia endovenosa.

Las variables cualitativas incluyeron: APGAR a los minutos 1, 5 y 10, medido por pediatras neonatólogos o médicos generales hospitalarios capacitados para dicha actividad, la clasificación del estado físico según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA-PS), intubación orotraqueal, muerte neonatal al nacer, anestesia subaracnoidea, anestesia general, analgesia peridural y causa quirúrgica de la cesárea. Para da-

Tabla 1 – Variables demográficas de maternas y recién nacidos

Variable	Media	Desviación estándar
Edad (años maternos cumplidos)	29	0,26
Peso (gramos al nacer)	2961,2	23,6
Talla (centímetros al nacer)	49,2	0,13
Edad gestacional (semanas de gestación)	38	0,09

Tabla 2 – Características anestésicas maternas y mortalidad e intubación orotraqueal en el recién nacido

Variable	Frecuencia	
	N = 2231 n	%
ASA PS III	156	6,9
Anestesia subaracnoidea	2165	97
Analgesia peridural	43	1,9
Anestesia general	66	2,9
Muerte	4	0,1
Intubación orotraqueal	26	1,1

Nota: ASA PS III corresponde a las maternas llevadas a cesárea clasificadas como ASA PS III del global de pacientes intervenidas. Ver Tabla 3.

tos cuantitativos, se calcularon medidas de tendencia central (media \pm desviación estándar). Los datos tuvieron distribución normal según la prueba de Shapiro Wilks. Para datos cualitativos se calcularon frecuencias y porcentajes, además de la determinación de su mediana. Se calcularon tasas de prevalencia mediante tablas de contingencia. Se realizó control de confusión mediante análisis estratificado. Por último se compararon las frecuencias de depresión respiratoria, esta última medida como disminución y disminución severa del APGAR a los minutos 1, 5 y 10 por ANOVA de varios factores; a su vez se realizó análisis *post-hoc* con test de Scheffé.

Los desenlaces primarios a evaluar fueron los valores de prevalencia de APGAR bajo a los minutos 1, 5 y 10 y los valores de APGAR severo a los minutos 1, 5 y 10.

Se utilizó el paquete estadístico STATA 10.

Resultados

Se introdujeron en la base de datos 2.460 registros con los valores de cesárea y fentanilo; de ellos, se excluyeron 229 registros (58 por datos incompletos, 11 por parto vaginal, 36 correspondientes a otras cirugías no cesáreas, 14 por óbito fetal, 92 con embarazo múltiple y 17 que recibieron anestesia regional peridural exclusiva). Del resto, 2.231 reportes, 66 correspondieron a anestesia general y 2.165, a pacientes con exposición a fentanilo intratecal para cesárea, y se incluyeron en el análisis.

La edad promedio fue de 29 años (DE = 0,26 años) mostrando una distribución normal dentro de esta población (Shapiro

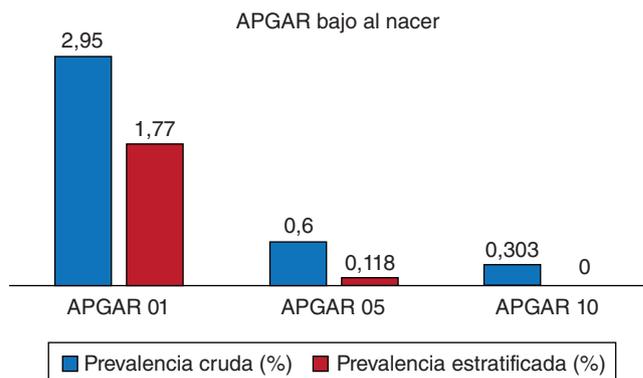


Figura 1 – Prevalencia de APGAR bajo al nacer con valor crudo y estratificado por la causa quirúrgica relacionada con disminución del APGAR.

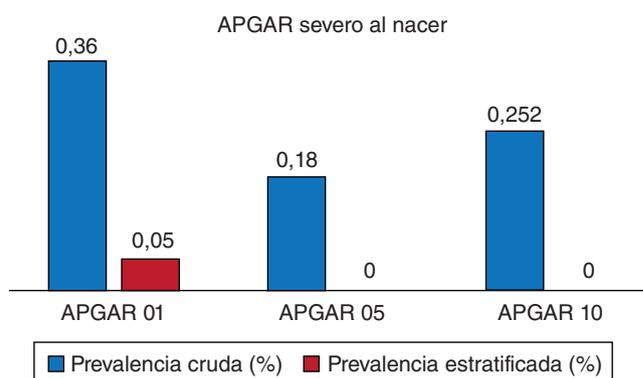


Figura 2 – Prevalencia de APGAR severo (severamente disminuido) al nacer con valor crudo y estratificado por la causa quirúrgica relacionada con disminución del APGAR.

Wilks $p > 0,05$); de ellas el 7,04% (IC 95% entre 5,97% y 8,09%) se clasificaron como ASA PS III. Los niños presentaron un peso al nacimiento de 2961,2 gramos (DE=23,6), talla al nacer de 49,2 cm (DE=0,13) y una edad gestacional de 38 semanas (DE=0,09) (Tablas 1 y 2).

La dosis promedio de fentanil por vía intratecal fue de 19,2 μ g (DE = 0,2), mientras que la dosis de fentanil usado por vía peridural fue de 85,1 mcg (DE = 8,3) y la dosis de fentanil usado por vía intravenosa fue de 157,5 mcg (DE = 12,8).

La prevalencia de APGAR bajo al minuto 1 fue del 2,95% (IC95%, 2,24-3,66); al minuto 5, del 0,6% (IC95%, 0,27-0,92), y al minuto 10, del 0,303% (IC95%, 0,06-0,54). Al realizar control estratificado de variables de confusión, se disminuyó la prevalencia en el minuto 1 al 1,77% (IC95%, 1,14-2,40); al minuto 5 al 0,118% (IC95%, -0,045-0,28) y al minuto 10 a 0%.

La evaluación sobre APGAR severo en el minuto 01 fue del 0,36% (IC95%, 0,11-0,62), en el minuto 5, del 0,18% (IC95%, 0,003-0,36) y en el minuto 10, del 0,252% (IC95%, 0,003-0,47); al controlar confusión con estratificación, se calculó una prevalencia al minuto 1 del 0,05% (IC95%, -0,000381-0,001), mientras que a los minutos 5 y 10 la prevalencia fue de 0; en otras

Tabla 3 – Dosis de Fentanil (mcg) aplicada según vía de administración

Variable	Media	Desviación estándar
Dosis subaracnoidea	19,2	0,2
Dosis peridural	85,1	8,3
Dosis endovenosa	157,5	12,8

Nota: mcg = microgramos

palabras: de 2.231 pacientes, solamente 1 presentó APGAR severamente disminuido luego de controlar las variables de confusión (figs. 1 y 2).

El presente estudio ha calculado la prevalencia de depresión respiratoria neonatal en pacientes que recibieron fentanilo intratecal para cesárea. Al evaluar tanto la disminución del APGAR como su deterioro severo, se calculó una prevalencia baja con respecto a la literatura mundial.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los subgrupos de APGAR bajo en los resultados de los minutos 5 y 10 con respecto a los resultados del minuto 1 (ANOVA para comparación de datos de APGAR bajo al minuto 1 frente a datos de APGAR bajo a los minutos 5 y 10, $p = 0,031$, correspondiente a análisis *post-hoc* con test de Scheffé para $\alpha = 0,05$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para los valores entre los minutos 5 y 10 (para los minutos 5 y 10, el ANOVA mostró $p = 0,861$). Para la prevalencia de APGAR severo, una vez controladas las variables de confusión, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los minutos 1, 5 y 10 (ANOVA, $p = 0,861$).

Discusión

La prevalencia de APGAR bajo y severo luego de haber controlado las diversas variables de confusión para esta población se puede considerar como muy baja, incluso en algunos casos es llamativo que se calculen valores de 0%. Podemos proponer que el fentanilo intratecal usado en cesárea no está relacionado con bajos APGAR al nacer y, al parecer, de una forma más fuerte con valores de APGAR severamente comprometidos.

Hasta mediados del siglo xx fueron ocasionales y escasos los reportes científicos que examinaran los efectos farmacológicos de drogas administradas a madres gestantes sobre fetos y neonatos². En los últimos años, se ha incrementado el interés en saber qué consecuencias generan dichos compuestos anestésicos para el recién nacido. La escala realizada por la anesthesióloga Virginia Apgar en 1952 se puede considerar como un test pionero en el desarrollo contemporáneo de la salud neonatal a consecuencia de intervenciones anestésicas, e incluso no anestésicas.

A pesar del desarrollo de la medicina y el constante interés por aminorar las complicaciones neonatales derivadas de la anestesia, la mayoría de las investigaciones no se han dirigido en forma primaria a develar la posible relación entre un opioide como el fentanilo en la depresión respiratoria neonatal en cesárea; de hecho, estudios de prevalencia para este desenlace son pocos, e incluso para la Asociación Americana de Anes-

tesiólogía, en publicación de 2009, la prevalencia de depresión respiratoria aún permanece desconocida para el uso de fentanilo intratecal, mientras sí existen reportes para el uso de morfina; e incluso con morfina sólo se reporta el compromiso en adultos, y no en neonatos.

A pesar de que los datos obtenidos son trascendentales y nos aproximan a una nueva visión, no hay que desconocer que se obtuvieron de una tesis observacional retrospectiva, que jamás llegará a tener el poder estadístico de un proyecto prospectivo observacional analítico de cohorte o incluso un experimento clínico aleatorizado, controlado y enmascarado.

El APGAR ha sido cuestionado por su precisión para clasificar el compromiso respiratorio neonatal (baja sensibilidad) e incluso se correlaciona pobremente con el estado acidobásico fetal. A pesar de su alta difusión e implementación en el mundo, el hecho de haber empleado esta escala puede sesgarnos a una clasificación errónea de las variables, lo cual no nos limita para su validación externa debido a que son escasos los trabajos que toman otras pruebas diagnósticas diferentes del APGAR. En los registros de esta tesis se pudo aislar a 27 pacientes que presentaban a la vez APGAR y test de Silverman, en los que concordaron en sólo 6 casos; en dicho subgrupo, se pudo estimar que los APGAR se encontraban entre 8 y 10 en los primeros 10 min (medianas para este subgrupo) y los valores de Silverman se situaron en una mediana de 3. De lo anterior se puede extraer dos consideraciones: la primera nos previene sobre los resultados de dichas pruebas diagnósticas; al valorar a dicho subgrupo, no se debe olvidar que son ciertamente pacientes neonatos más enfermos y, por lo tanto, al analizarlos con un test más sensible pero más exhaustivo, la probabilidad de encontrar un valor de mayor compromiso debe ser superior. Segundo, se puede señalar que en los mismos pacientes que fueron valorados con las dos escalas tanto la magnitud como la dirección de las mediciones fueron diferentes, lo que se puede atribuir a sus distintas cualidades diagnósticas; aun así, faltan estudios de mayor poder estadístico con esta herramienta (Silverman).

Es claro que la adaptación neonatal al medio externo (extrauterino) es un proceso secuencial y dependiente de múltiples variables; sería complejo definir cómo la aplicación de fentanilo intratecal podría comportarse como una variable independiente y causal de bajo APGAR al nacer si llegáramos a olvidar la historia natural de la investigación médica en el campo. No borremos de la memoria experimentos clínicos que han manifestado que tras una dosis de opioide endovenoso disminuyen la variabilidad y los movimientos fetales; incluso el Dr. Smith³ demostró ausencia de respiración por periodos mayores de 10min, pero sin poder reproducirlo con respecto a variación del pH de arteria umbilical y sin notar valores estadísticamente significativos a la hora de controlar el tiempo de administración como variable de confusión; en otro estudio, el Dr. Nikkola⁴ concluyó que incluso con administración de bajas dosis de fentanilo por vía endovenosa con técnica analgésica controlada por el paciente (PCA) se sugiere depresión respiratoria al evidenciar episodios de desaturación severa en el neonato.

A diferencia de las anteriores referencias el Dr. Cowam⁵ en su escrito nos concluye: "Este estudio encontró que bajas dosis de opioide espinal no tienen efectos adversos de impacto

en la condición neonatal determinada por puntuación de APGAR", e incluso añade la concordancia con otros autores⁶⁻¹⁰.

A nivel neuroaxial, el Dr. Mardirosoff¹¹, en su metaanálisis, mostró que el riesgo de disminuir la frecuencia cardíaca del producto al nacer es *odds ratio* (OR) = 1,8, a pesar de contar con datos que discurren con un intervalo de confianza entre 1 y 3,1; si bien es relevante para el objetivo de su estudio, no es el desenlace que resuelve nuestra pregunta de investigación, al igual que varios experimentos que paralelamente han llegado a formular hipótesis a partir de diseños y cálculos de muestra que contaban como hipótesis alterna otros horizontes y no el pretendido.

Álvarez et al¹⁴ (2003) publicaron un estudio experimental en el que se emplearon dosis de 100 µg de fentanilo peridural y se realizó valoración del desenlace APGAR < 8; encontraron sólo 2 casos de 31 pacientes expuestos, para un 6,7% de incidencia y sin diferencias estadísticas significativas con respecto al placebo; a pesar de estos datos, es controversial la medición de esta tasa con un cálculo de muestra basado en una hipótesis generada para analgesia posoperatoria, y no para depresión neonatal relacionada con fentanilo intratecal.

En la *task force* de depresión respiratoria por opioides neuroaxiales de 2009¹², es llamativo que aún no contemos con estudios que nos aporten una prevalencia clara de depresión respiratoria en pacientes que hayan recibido fentanilo por vía subaracnoidea o peridural; por ello, este trabajo toma relevancia aun cuando uno de los más importantes estudios, publicado en 2005 (*New England Journal of Medicine*)¹³ con un diseño experimental limpio y correctamente ejecutado, dirigido a evaluar el posible incremento de la tasa de cesárea (por analgesia neuroaxial, que incluyó fentanilo frente a terapia analgésica endovenosa), aportó un valor de prevalencia de APGAR bajo al nacer del 16,7% en el primer minuto en el grupo que recibió 20 µg de fentanilo intratecal.

El valor encontrado en el presente trabajo es de suma importancia, el hecho de concluir que en este nutrido grupo de pacientes la prevalencia fue muy baja con respecto a lo publicado en la literatura mundial permite señalar que el fentanilo, a diferencia de otros opioides, podría no tener ninguna relación causal o, en otras palabras, podría no disminuir el APGAR al nacer a niveles importantes. Este estudio ha sido en esencia una corte transversal, pese a contar con registros completos y conocer el momento cero de la colocación del fármaco y poder excluir o controlar factores de confusión, con lo que mostraríamos un valor incidente.

Es recomendable realizar estudios que evalúen nuestro desenlace con herramientas diagnósticas combinadas a la escala de APGAR (en este caso, Silverman), control de otras variables como los tiempos entre administración del medicamento y sección del cordón umbilical, la presencia de hipotensión y evidencia del compromiso fetal al nacer con gases arteriales-venosos de cordón (más toma de lactato) y concentraciones plasmáticas de fentanilo en sangre de cordón y sangre materna.

Conclusiones

Para este estudio, la prevalencia de depresión respiratoria al nacer valorada con APGAR es muy baja (el 1,77 y el 0,059%

para APGAR bajo y APGAR severo al primer minuto respectivamente, con resolución posterior); llama la atención que el compromiso severo del APGAR se presentó en 1 de 2.165 pacientes, lo que indica de manera relevante la ausencia de asociación entre fentanilo y depresión respiratoria neonatal al ser valorado con APGAR; dado a que es cuestionable su precisión (sensibilidad del APGAR para depresión respiratoria), los resultados aquí presentados se deben tomar con precaución y correspondería realizar protocolos prospectivos controlados para determinar depresión respiratoria a través de escalas de alto valor predictivo positivo y medición de concentraciones séricas de fentanilo en sangre de cordón y arteria materna para determinar un gradiente causal de depresión en los neonatos extraídos por cesárea con esta técnica anestésica.

Financiación

Recursos propios del autor.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Agradecimientos

A la Clínica Materno Infantil, su departamento de Anestesiología y a la Corporación Saludcoop E.P.S. por el apoyo en la realización de este trabajo. A la universidad del Bosque y su grupo de Epidemiología Clínica por sus enseñanzas y respaldo. Y a mi familia (mis padres, Ana María, Santiago y Clarisa).

REFERENCIAS

1. Resolución No. 008430 de 1993 (04 de Octubre de 1993), Ministerio de Protección Social de la República de Colombia.
2. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review; *Obstetrical and Pediatric Anesthesia*. *Can J Anesth*. 2004;51:586-609.
3. Smith CV, Rayburn WF, Allen KV, Bane TM, Livezey GT. Influence of intravenous fentanyl on fetal biophysical parameters during labor. *J Matern Fetal Med*. 1996;5:89-92.
4. Nikkola EM, Kirjavainen TT, Ekblad UU, Kero PO, Salonen MA. Postnatal adaptation after caesarean section or vaginal delivery, studied with the staticcharge-sensitive bed. *Acta Paediatr*. 2002;91:927-33.
5. Cowan CM, Kendall JB, Barclay PM, Wilkes RG. Comparison of intratecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for Caesarean section under spinal anesthesia. *Br J Anaesth*. 2002;89:452-8.
6. Frölich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, Caton D. A single dose of fentanyl and midazolam prior to Cesarean section have no adverse neonatal effects. *Can J Anesth*. 2006;53:79-85.
7. Shende D, Cooper GM, Bowden MI. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesthesia*. 1998;53:702-10.

8. Kelly MC, Carabine UA, Mirakhur RK. Intrathecal fentanyl for analgesia after caesarean section. *Anaesthesia*. 1998;53:231-7.
9. Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, et al. Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 1989;71:535-40.
10. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg*. 1992;74:653-7.
11. Mardirosoff C, Dumont L, Boulvain M, Tramer MR. Fetal bradycardia due to intrathecal opioids for labour analgesia: a systematic review. *BJOG*. 2002;109:274-81.
12. American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuroaxial Opioids: Terese Horlocker (Chair) et al; Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuroaxial Administration. *Anesthesiology*. 2009;110:218-30.
13. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, McCarthy RJ, Pharm D, Sullivan JT, et al. The risk of cesarean delivery with neuroaxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med*. 2005;352:655-65.
14. Alvarez S, Perdomo C, Salinas C, Garcia L. Efectos del fentanyl adicionado a Bupivacaína en anestesia peridural para operación cesárea. *Rev Colomb Anestesiología*. 2002;30: 23-31.